



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORRONES PRIETO”

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
NEONATOLOGÍA

“Descripción de la respuesta al tratamiento de crisis convulsivas secundarias a encefalopatía hipóxico-isquémica de acuerdo al registro del electroencefalograma de amplitud integrada: estudio retrospectivo”

DRA. DIANA LUCÍA SÁNCHEZ CAMACHO

DIRECTOR

DRA. MA. VICTORIA LIMA ROGEL
MAESTRA EN CIENCIAS EN BIOLOGÍA MOLECULAR

CO – DIRECTORES METODOLÓGICOS

ANAMARÍA BRAVO, MAESTRA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA
DR. FRANCISCO JESÚS ESCALANTE PADRÓN, MAESTRO EN CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

ASESOR CLÍNICO Y COLABORADOR

DRA. ANA RUTH MEJÍA ELIZONDO, MAESTRA EN EDUCACIÓN

ASESOR CLÍNICO Y COLABORADOR

DR. ANTONIO BRAVO ORO, PEDIATRA NEURÓLOGO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA

TÍTULO DE TESIS

“Descripción de la respuesta al tratamiento de crisis convulsivas secundarias a encefalopatía hipóxico-isquémica de acuerdo al registro del electroencefalograma de amplitud integrada: estudio retrospectivo”

PRESENTA

DRA. DIANA LUCÍA SÁNCHEZ CAMACHO



RESUMEN

Introducción:

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es la principal morbilidad de la asfixia, ocurre 1-5 x 1000 nacidos vivos (NV). En la etapa neonatal solo el 34% se manifiesta con convulsiones clínicas. La utilización de herramientas como el electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) permiten su diagnóstico y tratamiento temprano.

Objetivo principal: Describir la respuesta al tratamiento de crisis convulsivas secundarias a EHI de acuerdo al registro del electroencefalograma de amplitud integrada

Diseño de estudio: Retrospectivo, descriptivo.

Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico: Nacen 20-30 asfixiados en el Hospital Dr. Ignacio Morrones Prieto anualmente e ingresan a neonatología, la tasa es de 5.2 por 1000 NV, se incluyeron 45 pacientes que cumplieron criterios de inclusión de agosto 2019 a enero 2021.

Se realizó análisis descriptivo de las variables, las continuas se expresaron como promedio (\pm DE) y mediana (RIQ) de acuerdo con su distribución, las categóricas como porcentajes. El análisis comparativo bivariado se realizó utilizando t de Student o U de Mann-Whitney (de acuerdo con la distribución de los datos) y ANOVA cuando eran más de dos variables. Análisis de datos en el programa SPSS.v.21.

Resultados: 45 neonatos contaron con registro electroencefalográfico se diagnosticó EHI grado II 43 (95.6%), el tratamiento fue multimodal: hipotermia, fármacos antiepilépticos, sedación y fármacos neuroprotectores, de acuerdo con la actividad del electroencefalograma.

En 24 (53.3%) de los pacientes no cedieron las convulsiones con monoterapia y se utilizaron dos anticonvulsivantes para lograr mejoría, en 12 (26.6%) se agregó un tercero, midazolam al que se escaló por estatus epiléptico y/o edema persistente en 19 (42.2%), solo 2 pacientes requirieron tiopental 4.4%.



Conclusiones: El aEEG es una herramienta útil para la decisión del tratamiento multimodal en los pacientes asfixiados con EHI. El aEEG detectó el 95.6% de las crisis convulsivas, comparado con 17.8% de las crisis clínicas. En los pacientes con estatus epiléptico el aEEG permitió iniciar el tratamiento oportuno con remisión de este en las siguientes horas. El 53.3% de los neonatos requirieron de dos fármacos para control de las convulsiones y el 26.6% un tercero.



DEDICATORIAS

Este trabajo está dedicado principalmente a mi esposo, colaborador y cómplice en todas mis metas, que desde el primer momento que decidí iniciar este camino, estuvo apoyándome y entregando lo mejor de él por nosotros.

A mi hija que soportó ausencias prolongadas, esperando siempre ser el mejor ejemplo para ella.

A mis padres por haberme forjado como persona, darme el mejor ejemplo de valores para luchar por mis sueños e ideales.



RECONOCIMIENTOS

A mi asesora de tesis, Dra. Victoria Lima Rogel, una persona íntegra y digno ejemplo a seguir, mi máximo reconocimiento como persona, madre, esposa y sobre todo como neonatóloga de esta institución y de México.

Dra. Ana Ruth Mejía Elizondo, colaboradora en este trabajo y dispuesta a dar siempre todo de ella por el bien de nuestros pacientes.

Dr. Antonio Bravo Oro, por su excelente labor como pediatra neurólogo, que dedicó su valioso tiempo a observar y describir detalladamente el trazo electroencefalográfico y de su conocimiento para abordar y tratar a estos pacientes, junto con todo el equipo de neurología pediátrica.

Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón, por el tiempo dedicado para el análisis de datos y la gran paciencia que tiene como ser humano.



AGRADECIMIENTOS

A esta institución el Hospital Central Ignacio Morrones Prieto, por haberme acobijado como mi hogar durante 2 años.

A todos y cada uno de los profesores que sembraron un granito de arena de su inmensa sabiduría para poder aprender a cerca de nuestros pequeños pacientes.

A todo el personal de enfermería que juntos logramos ser un equipo para el mejor manejo del paciente neonato.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	III
RECONOCIMIENTOS.....	IV
AGRADECIMIENTOS	V
ANTECEDENTES.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	16
HIPÓTESIS.....	17
OBJETIVOS.....	17
SUJETOS Y MÉTODOS.....	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
ÉTICA.....	22
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	36
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	39
CONCLUSIONES.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	41
ANEXOS.....	45

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Clasificación de Sarnat y Sarnat.....	3
Cuadro 2. Clasificación Encefalopatía Hipóxico-Isquémica de García-Alix.....	4
Cuadro 3. Resumen de los sistemas de clasificación aEEG.....	13
Cuadro 4. Fármacos antiepilépticos.....	14
Cuadro 5. Escalada de fármacos de acuerdo con respuesta.....	14
Cuadro 6. Variables de estudio.....	19
Cuadro 7. Características clínicas y perinatales de los recién nacidos (N= 45) ...	25
Cuadro 8. Electrolitos séricos y glucosa.....	27
Cuadro 9. Manejo de temperatura.....	27
Cuadro 10. Temperatura de ingreso.....	28
Cuadro 11. Temperatura de ingreso 2.....	28
Cuadro 12. Monitorización del trazo aEEG <6, 12, 24, 48 y ≥72 h vida.....	29
Cuadro 13. Trazo Final de aEEG.....	29
Cuadro 14. Manejo farmacológico.....	30
Cuadro 15. Cambios en el aEEG y modificación de tratamiento en las primeras 72 h de vida en pacientes con estatus epiléptico.....	33
Cuadro 16. Análisis bivariado comparando pH en pacientes con EHI y miocardiopatía.....	34
Cuadro 17. Tratamiento al egreso.....	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Encefalopatía Hipóxico-isquémica.....	6
Figura 2. Patrón Continuo (patrón normal con ciclo sueño-vigilia)	9
Figura 3. Patrón Discontinuo (normal en prematuros por inmadurez cerebral, no hay ciclos de sueño-vigila	9
Figura 4. Brote supresión	9
Figura 5. Brote supresión (patológico o inducidos por fármacos).....	10
Figura 6. Bajo voltaje (anormal).....	10
Figura 7. Plano o isoelectrico (anormal)	10
Figura 8. Crisis Convulsivas (anormal)	11
Figura 9. Estatus Epiléptico (anormal). Múltiples crisis convulsivas	11

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Evento centinela	26
Gráfico 2. Vía de nacimiento	26
Gráfico 3. Cronología del manejo antiepiléptico	31
Gráfico 4. Trazo aEEG en estatus epiléptico.....	32
Gráfico 5. Manejo farmacológico en pacientes con estatus epiléptico	33
Gráfico 6. Análisis bivariado comparando pH en pacientes con EHI grado 3.....	34
Gráfico 7. Electroencefalograma convencional previo al egreso.....	35

DEFINICIONES

Evento centinela: acontecimientos agudos, alrededor del parto, capaces de dañar a un feto neurológicamente intacto.



LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **aEEG:** electroencefalograma de amplitud integrada
- **AMPA:** α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato
- **cOBM:** trazo electroencefalográfico convencional OBM
- **EEG:** electroencefalograma convencional
- **EHI:** encefalopatía hipóxico-isquémica
- **EPO:** eritropoyetina
- **ER:** retículo endoplasmático
- **FAE:** fármacos antiepilépticos
- **HT:** hipotermia terapéutica
- **mGlu:** metabotrópico de glutamato
- **NMDA:** ácido N-metil-D-aspártico
- **N2O:** óxido nitroso
- **NO:** óxido nítrico
- **OBM:** Olympic Brain Monitor
- **RN:** recién nacido

ANTECEDENTES.

A nivel mundial se reportan 7.4 millones de muertes en niños y jóvenes menores de 25 años, de estos más de 5 millones corresponden a menores de 5 años, de los cuales, 2.6 millones son recién nacidos (RN) y la primera causa de muerte es en un 35% complicaciones relacionadas a la prematurez y la segunda los eventos intraparto (23%) como la asfixia perinatal. Una de las complicaciones de la asfixia es la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) y su tasa oscila entre 1 x 1000 nacidos vivos (NV), en los países económicamente emergentes puede incrementarse hasta 26 x 1000 NV. En la encefalopatía moderada a severa, las secuelas neurológicas son elevadas. Globalmente, hasta dos tercios de los recién nacidos que la presentan fallecen y aproximadamente una cuarta parte de los que sobreviven tendrán secuelas en el desarrollo neurológico severas.⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

La existencia de un evento hipóxico-isquémico (asfixia perinatal) viene dado por la presencia de alteraciones en la frecuencia cardiaca o del pH fetal, o por el antecedente de un episodio centinela. Cuando este evento tiene la magnitud potencial para causar daño tisular, el RN presenta disfunción neurológica como EHI, disfunción-daño multiorgánico y muerte.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

La EHI es una lesión cerebral grave causada por una reducción significativa del oxígeno cerebral (hipoxia) y una perfusión reducida (isquemia).⁽⁴⁾ Los principales factores de riesgo para encefalopatía hipóxico-isquémica son la presencia de líquido amniótico teñido de meconio, trabajo de parto prolongado, evento centinela como desprendimiento de placenta, registro cardiotocográfico categoría III una hora antes de parto.⁽⁶⁾

La EHI es una de las principales causas de morbilidad neurológica grave y convulsiones en el RN a término y es responsable de aproximadamente un 20% de los casos de parálisis cerebral infantil.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

En 1976 se describió una clasificación para la encefalopatía hipóxica en tres estadios de Sarnat (Cuadro 1).⁽⁷⁾

Cuadro 1. Clasificación de Sarnat y Sarnat

Datos clínicos/EEG Duración	Grado I Leve	Grado II Moderado	Grado III Severo
Nivel de conciencia	Hiperalerta	Letárgico, obnubilado	Estupor o coma
Tono muscular	Normal	Hipotonía	Flaccidez
Actividad	Normal	Disminuida	Ausente
Postura	Ligera flexión distal	Flexión distal fuerte	Descerebración Extensión
Reflejo de Moro	Hiperactivo	Débil, incompleto	Ausente
Reflejo de succión	Débil	Débil o ausente	Ausente
Frecuencia cardíaca	Taquicardia	Bradicardia	Variable
Pupilas	Midriasis	Miosis	Dilatadas, fijas, reflejo disminuido, asimétricas
Convulsiones	Ausentes	Focal, multifocal	Poco frecuentes excluyendo Descerebración
EEG	Normal	Alterado	Anormal
Duración	< 24 horas	2-14 días	Horas o semanas

Tomado y modificado al español de Sarnat HB, at al, 1977;32(5):295–7.

Otra de las escalas utilizadas para la clasificar la EHI es la de García-Alix (Cuadro 2). (8)

Cuadro 2. Clasificación Encefalopatía Hipóxico-Isquémica de García-Alix.

Encefalopatía Hipóxico-Isquémica			
Estadio	Condición a evaluar	Manifestaciones clínicas	
		A<3 días	B>3 días
Leve	Estado de alerta	Normal	
	Tono muscular	Hipotonía global >distribución proximal superior	
	Respuesta motora	Normales o ligeramente disminuidos	
	Reactividad	Normal o hiperexcitabilidad: ROT aumentados, temblores y mioclonías	
Moderado	Estado de alerta	Letargia, estupor moderado	
	Tono muscular	Hipotonía global >distribución proximal superior	
	Respuesta motora	Disminuida, pero de calidad normal	
	Reactividad	ROT disminuidos, reflejos primitivos débiles	
Severo	Estado de alerta	Coma o estupor severo	
	Tono muscular	Hipotonía global	
	Respuesta motora	Ausentes o estereotipadas. Convulsiones o estado epiléptico	
	Reactividad	Reflejos primitivos ausentes	

Tomado de García-Alix et al, Available from: www.aeped.es/protocolos/

Actualmente, la hipotermia terapéutica es el tratamiento específico para disminuir la morbimortalidad asociada a la EHI. La máxima eficacia terapéutica se obtiene cuando se inicia dentro de las primeras 6 h de vida en la fase de latencia. (4)

Fisiopatología

Los eventos que alteran la perfusión placentaria ocasionan asfixia fetal con disminución de aporte de micronutrientes como oxígeno y glucosa, esenciales para la viabilidad. La persistencia de esta deficiencia afectará a todos los órganos, a nivel del corazón disminuye el gasto cardiaco, la disminución del flujo sanguíneo afectará la perfusión tisular a nivel cerebral y demás órganos. El metabolismo dependerá de los ciclos metabólicos anaeróbicos que únicamente producen 2 ATP's, la falta de



oxígeno y sustrato energético, produce elevación del ácido láctico, acidosis secundaria y muerte. En esta primera fase de deficiencia energética, las bombas de sodio y potasio dependientes de ATP disfuncionan, acumulándose agua y electrolitos a nivel intracelular, si esto persiste habrá lisis celular y muerte por necrosis temprana. En el ultrasonido transfontanelar realizado en la primera hora posterior al nacimiento esto se traduce en disminución de los ventrículos por edema cerebral. Si el insulto continúa, la despolarización será persistente y el paciente pasará a la fase latente. A nivel neuronal se liberan aminoácidos excitatorios como glutamato y se activan los receptores ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) y α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA) a nivel de la hendidura sináptica lo que permitirá la entrada del calcio a la célula. Inicialmente se activa la señalización molecular para apoptosis.

En la última fase o segunda fase de falta de energía, si persisten los efectos del calcio a nivel citoplasmático, habrá degradación de lípidos celulares por la activación de la fosfolipasa y así mismo, del ADN celular mediante la activación de nucleasas y potenciación de la generación de radicales libres y óxido nítrico (ON). Con consecuencias irreversibles de necrosis celular (Figura 1).⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

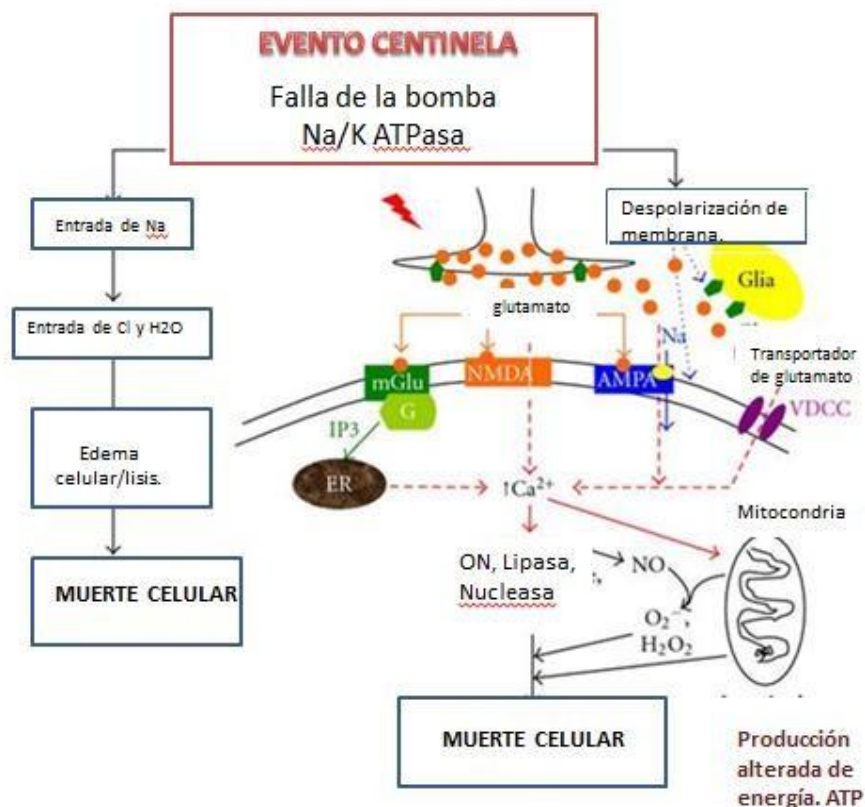


Figura 1. Encefalopatía Hipóxico-isquémica

Tomado de Yang SN, Lai MC. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Biomed Biotechnol. 2011;2011. EHI.

Si existe una despolarización persistente se libera glutamato de manera excesiva, se invierte el transporte de glutamato en la glía y las terminales nerviosas, se activa mGlu, NMDA y AMPA con profundo influjo de calcio lo que finalmente conduce a muerte celular. Los efectos del calcio a nivel citosólico son múltiples, incluyendo la degradación de los lípidos celulares por la activación de la fosfolipasa y de ADN celular mediante la activación de nucleasas y potenciación de la generación de radicales libres y ON por el aumento de la sintasa de óxido nítrico (N₂O).⁽⁹⁾

Herramientas para diagnóstico y evaluación.

El electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) es una herramienta para el monitoreo continuo de la actividad cerebral que se utiliza cada vez más en la unidad de cuidado intensivo neonatal. La evidencia actual demuestra que el aEEG es útil

para detectar la actividad cerebral profunda y diagnosticar y tratar convulsiones oportunamente. Así como ayuda a predecir resultados del neurodesarrollo para prematuros y recién nacidos a término.⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾

El aEEG fue introducido por primera vez en la década de 1960 por Prior y Maynard, como monitor de la función cerebral durante la administración de anestesia intraoperatoria en adultos. En la década de 1980, la tecnología fue adaptada para monitorear la actividad cerebral, principalmente en bebés asfixiados. La justificación de la aEEG permanece sin cambios: proporciona una herramienta económica y fácil de usar para monitorear la función cerebral en el cabecera del paciente.⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

En RN normotérmicos, un aEEG anormal persistentemente entre 6 y 24 h de edad se considera predictivo de efectos adversos.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Antecedentes tecnológicos

La base técnica detrás de aEEG es similar al del electroencefalograma convencional (EEG); la grabación mide las diferencias en la potencias eléctricas entre electrodos y muestra los cambios en la actividad eléctrica a lo largo del tiempo. En aEEG, un mínimo de tres electrodos colocado en el cuero cabelludo, dos de los cuales son ubicados en la región biparietal (P3-P4) y el tercer electrodo como tierra. Sin embargo lo mejor es colocar cuatro electrodos (C3,C4) y el quinto que sería la tierra.⁽¹⁶⁾

La actividad eléctrica registrada se filtra por frecuencia, tiempo comprimido, rectificando, suavizando y trazando semilogáritmicamente. El uso de canales adicionales puede mejorar la sensibilidad de la detección de convulsiones neonatales. Además, la mayoría de las máquinas más recientes también puede mostrar el trazo del EEG sin procesar, que facilita la eliminación de artefactos interpretados como convulsiones. El trazo puede verse influenciado por otros factores, como son: movimientos respiratorios, actividad muscular, distancia entre electrodos, edema del cuero cabelludo, artefactos e interferencias de otras tecnologías, como la ventilación de alta frecuencia oscilatoria. Siempre debe comprobarse la impedancia del aEEG, que refleja la calidad de contacto entre la piel

y el electrodo. Contacto inadecuado o impedancia alta, puede resultar en un aumento de artefactos y aumentar artificialmente el voltaje del aEEG. Medicamentos, como morfina, fenobarbital y midazolam, también pueden modificar el trazo. Es de destacar que la hipotermia no afecta la actividad en segundo plano.⁽¹⁷⁾

Interpretación del aEEG

El aEEG generalmente muestra el trazo similar al de un EEG. Es una pantalla gráfica en la que el eje “x” representa tiempo y el eje “y” representa la amplitud del EEG en una escala semilogarítmica. La señal de EEG emite un trazo de una línea vertical única que representa el registro de datos en 15 segundos. Para cualquier intervalo dado de 15s, el punto más alto de la línea vertical es la amplitud máxima, y el punto más bajo es la amplitud mínima. Durante el registro se crea una banda densa que muestra el rango de actividad a lo largo del tiempo, también llamada banda de actividad. En la mayoría de los monitores, la otra mitad de la pantalla muestra el EEG convencional, o el trazo sin procesar de cada línea vertical. Este EEG en bruto puede ser útil para análisis detallado de convulsiones o artefactos. La máquina tiene la capacidad de registrar eventos que podrían afectar potencialmente al aEEG, incluida la administración de medicación, intervenciones terapéuticas, toma de radiografías, así como, manipulaciones o procedimientos y actividad clínica, que evita confusión con una convulsión. El aEEG se utiliza comúnmente para evaluar antecedentes el patrón normal en el neonato a término o pretérmino, la actividad convulsiva y los ciclos de sueño-vigilia.⁽¹¹⁾⁽¹⁸⁾

Técnicamente el aEEG extrae la actividad cerebral y/o transforma en siete patrones de actividad de fondo que puede ser normal o anormal (Figuras 2-9).

Patrón de fondo

- **Patrón continuo (C):**

Actividad continua con amplitud mínima (hasta 5) 7 a 10 μ V y máxima de 10 a 25 μ V (Figura 2).

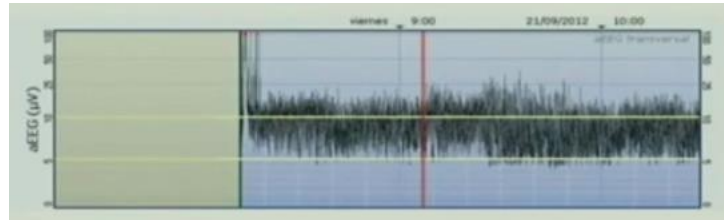


Figura 2. Patrón Continuo (patrón normal con ciclo sueño-vigilia)

- **Patrón Discontinuo (D):**

Amplitud mínima variable pero menor de 5 μ V y máxima mayor de 10 μ V (Figura 3).

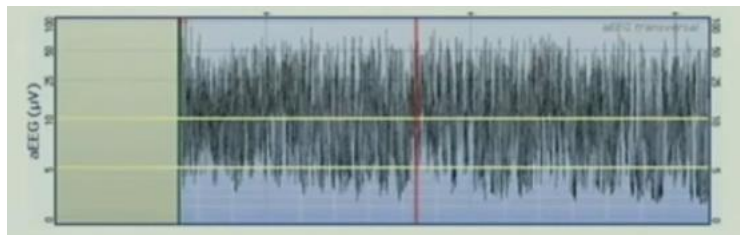


Figura 3. Patrón Discontinuo (normal en prematuros por inmadurez cerebral, no hay ciclos de sueño-vigila)

- **Brote Supresión (BS):**

Patrón discontinuo con amplitud mínima sin variación de 0 a 2 μ V y brotes >25 μ V. BS \geq 100 brotes/h y BS \leq 100 brotes/h (Figura 4-5).

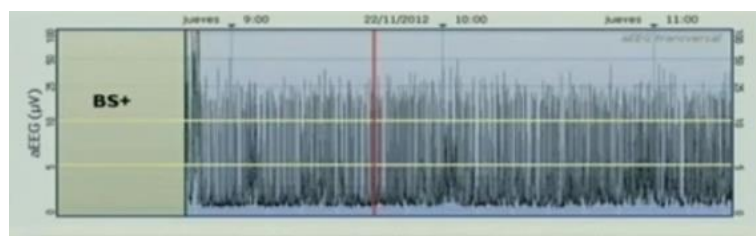


Figura 4. Brote supresión

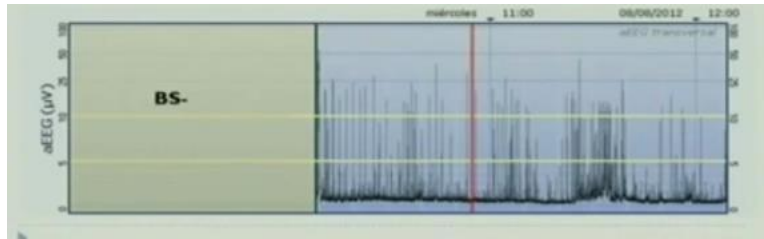


Figura 5. Brote supresión (patológico o inducidos por fármacos)

- **Bajo Voltaje (BV):**

Patrón continuo con voltaje $\leq 5\mu\text{V}$ (Figura 6).

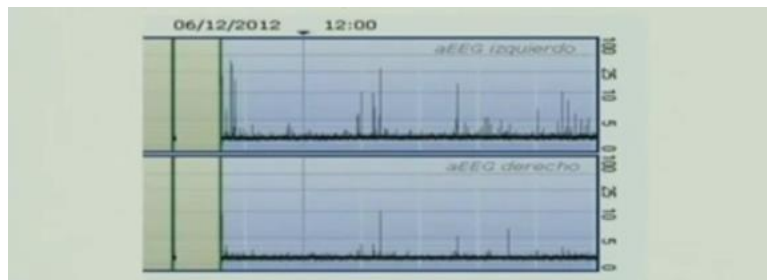


Figura 6. Bajo voltaje (anormal)

- **Patrón Plano (P):**

Primariamente inactivo (isoelectrico) $<5\mu\text{V}$. (Figura 7)

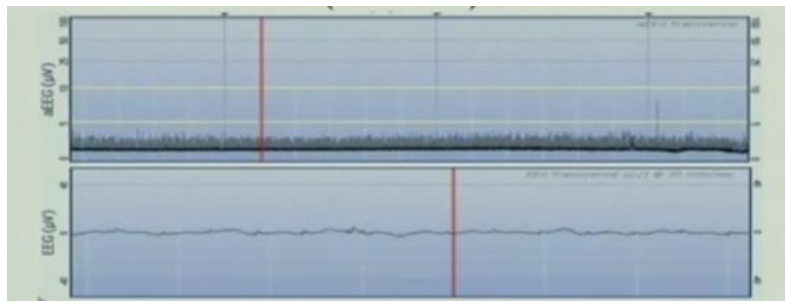


Figura 7. Plano o isoelectrico (anormal)

- **Crisis epilépticas:**

Crisis Únicas: Son repetitivas y con aumento brusco de la amplitud mínima a máxima seguidas de un corto periodo electrodecremental. El electroencefalograma convencional mostrado en la parte baja del monitor debe mostrar puntas, ondas agudas y ondas lentas o complejos con una duración mínima de 5 a 10 segundos (Figura 8).

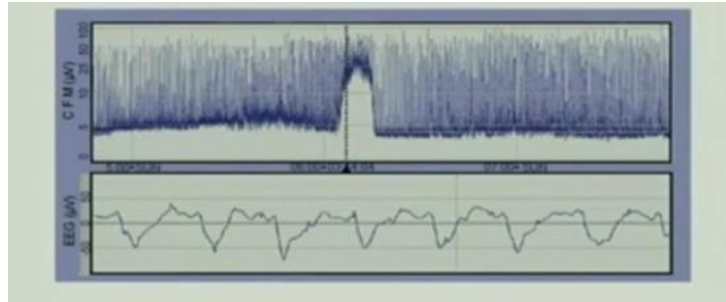


Figura 8. Crisis Convulsivas (anormal)

- **Estatus epiléptico:**

Crisis repetidas o estatus: crisis que se presentan en intervalos mayores de 30 minutos (Figura 9).

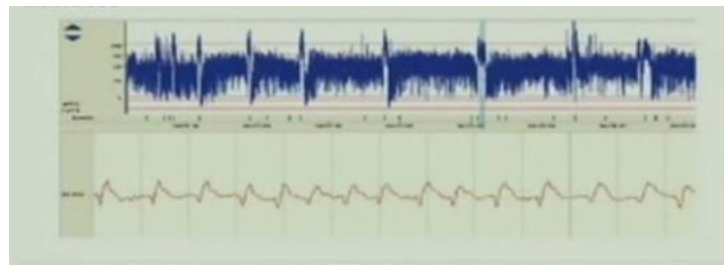


Figura 9. Estatus Epiléptico (anormal). Múltiples crisis convulsivas

Figuras 2-9, Tomadas y modificadas de Hellstrom-Westas, et al. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. *Neoreviews*. 2006;7(2):e76–87 ⁽¹⁹⁾

El aEEG registra la actividad cerebral en tiempo real lo que permite evaluar la respuesta al tratamiento de una manera dinámica y por lo tanto modificar el fármaco o los fármacos antiepilépticos. ⁽²⁰⁾

Convulsiones

Desde la perspectiva del EEG neonatal, las convulsiones neonatales pueden clasificarse según la relación temporal entre el evento eléctrico y el evento clínico: convulsiones electroclínicas (una convulsión clínica con correlación electrográfica ictal), convulsiones clínicas (convulsión clínica sin correlación electrográfica concurrente) y convulsiones electrográficas (anomalías electrográficas ictales sin convulsiones clínicas concurrentes).⁽¹²⁾⁽²¹⁾

Las convulsiones son repentinas y repetitivas. Por definición, las convulsiones neonatales tienen una duración mínima de 5 a 10s. En el aEEG, las convulsiones pueden aparecer como un aumento en amplitud mínima y máxima, a menudo siguiendo por una fase postictal de amplitud disminuida. El trazo del EEG convencional a menudo puede ser útil para evaluar segmentos sospechosos de convulsiones. Las convulsiones se pueden clasificar como únicas, repetitivas o de estado epiléptico (definido como actividad convulsiva > 30 min).⁽¹¹⁾

Indicaciones y limitaciones

En todo recién nacido con encefalopatía hipóxica isquémica, se debe utilizar aEEG para determinar el trazo de fondo y la indicación de hipotermia terapéutica. La hipotermia terapéutica es el estándar de oro para el tratamiento, reduce la muerte neuronal que se produce tras la asfixia. Es más probable que se beneficien con la hipotermia terapéutica, bebés con encefalopatía moderada que severa; el aEEG se ha utilizado para ayudar a identificar a estos recién nacidos. En el estudio CoolCap se utilizó aEEG temprano (definido como dentro de las 3-6 horas posteriores al nacimiento) como criterio para encefalopatía severa en la selección de neonatos para recibir hipotermia terapéutica. Observaron en bebés con evidencia de encefalopatía moderada en el aEEG (es decir, un patrón discontinuo) se beneficiaron de hipotermia, mientras que aquellos con evidencia de encefalopatía severa (es decir, brote supresión, bajo voltaje continuo o trazo plano) en aEEG no mostró un gran beneficio.⁽²²⁾

Tratamiento en pacientes con EIH

Hipotermia terapéutica

Hipotermia terapéutica (HT) para el tratamiento de EIH se ha convertido en el estándar de oro y ha demostrado resultados positivos para casos leves y moderados de EIH. Reduce la lesión cerebral y la encefalopatía hipóxico- isquémica secundaria en los RN. La HT produce una reducción del metabolismo cerebral

aproximadamente 5% por cada 1°C que disminuye la temperatura corporal, lo que retrasa la aparición de la despolarización de células anóxicas.⁽²³⁾

Hay dos sistemas de clasificación para la interpretación del aEEG durante la HT en recién nacidos de término. Hellström-Westas y colegas establecieron un sistema de clasificación basado en reconocimiento de patrones para bebés con EIH definido como voltaje continuo normal, discontinuo, brote supresión, bajo voltaje y plano.⁽¹⁹⁾

Al Naqeeb y Col. desarrollaron un sistema de clasificación de voltaje definido como amplitud normal, amplitud anormal moderada y amplitud suprimida o severamente anormal. Ambos se utilizan para valorar la respuesta a tratamiento con HT (Cuadro 3).⁽²¹⁾

Cuadro 3. Resumen de los sistemas de clasificación aEEG.

	Hellström-Westas	al Naqeeb et al	
Trazo normal	Voltaje continuo normal Actividad continua Margen inferior 5-10 μV Margen superior 10-20 μV	Amplitud normal Margen superior >10 μV Margen inferior > 5 μV	Trazo normal
Trazo normal	Discontinuo Patrón de fondo discontinuo Margen inferior <5 μV Margen superior >10 μV	Amplitud moderadamente anormal Margen superior >10 μV Margen inferior \leq 5 μV	Trazo anormal
Trazo anormal	Brote supresión Patrón de fondo discontinuo Margen inferior 0-2 μV Ráfagas >25 μV	Amplitud suprimida Con Brote supresión Margen superior <10 μV Margen inferior < 5 μV	Trazo anormal
Trazo anormal	Voltaje bajo Patrón de fondo continuo Margen inferior \leq 5 μV		
Trazo anormal	Plano o FLAT Inactivo Margen inferior <5		

Tomado y modificado de Sacco L. Hypothermia : An Educational. 2016;35(2):78–86.et al 2016

Tratamiento antiepiléptico

Los fármacos antiepilépticos (FAE) son los fármacos más comúnmente utilizados en el tratamiento de la EIH. Estos pueden inducir no sólo el control la actividad convulsiva, sino también benefician el metabolismo de la energía celular comprometida (Cuadro 4).⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

Cuadro 4. Fármacos antiepilépticos

Fármaco	Dosis	Control de las convulsiones
Fenobarbital	20mg/k	40%-50%
Fenobarbital	40mg/k	70%
Difenilhidantoinato	20mg/k	85%
Loracepam	0.05 a 0.010 mg/k	95-100%
Levetiracetam	31.67 ± 14.83mg/kg	69.4%

Tomado y Modificado de Gilman JT, *et al.* Pediatrics 1989;83:674-678.

Van Rooij y colaboradores, realizaron un ensayo multicéntrico e incluyeron RN con diagnóstico de EHI y crisis convulsivas, reportan hubo una tendencia a la reducción en la duración de las convulsiones cuando se trataron con fármacos antiepilépticos, tanto convulsiones clínicas como subclínicas. Y se correlacionó con una menor lesión cerebral observada en las imágenes de resonancia magnética y dichas lesiones se asociaron a una mayor duración de los patrones de convulsiones (Cuadro 5).⁽²⁶⁾

Cuadro 5. Escalada de fármacos de acuerdo con respuesta

	Fármacos	Dosis
1	Fenobarbital	Dosis inicial 20mg/k, eventualmente otra dosis de 10mg/k
2	Midazolam	Dosis bolo 0.05mg/k Dosis mantenimiento 0.15mg/k-0.2mg/k/h, cuando cedieron las crisis por 24h Disminución 0.1mg/k por 48 h y suspenderlo
3	Lidocaína	Dosis bolo por infusión 2mg/k/h Seguido infusión de mantenimiento 6mg/k/h por 6 h. Después 4 mg/k/h por 12h Seguido de 2mg/k/h por 12 h. Suspender después de 36h
4	Clonazepam	0.1mg/k dosis bolo Seguido mantenimiento infusión 0.1 a 0.5 mg/k/d
5	Piridoxina	50mg/k

Tomado y modificado de Van Rooij LGM *et al.* Pediatrics. 2010;125(2).

En la actualidad, el fenobarbital se utiliza como fármaco de primera elección para el tratamiento de las crisis convulsivas neonatales. Se considera que el fenobarbital aumenta la eficacia neuro protectora durante la hipotermia terapéutica.⁽²⁵⁾

Van den Broek, y Col. en un estudio realizado para la valoración de la eficacia del fenobarbital en paciente con EIH sometidos a hipotermia y monitorizados con aEEG, concluyeron que existe disminución importante de la tasa de transición del patrón de fondo continuo en el aEEG al patrón discontinuo en pacientes con tratamiento de fenobarbital sometidos a hipotermia, efecto contradictorio, ya que se espera que los fármacos barbitúricos supriman el patrón de fondo en el aEEG. Concluyendo así que este efecto puede atribuirse a las propiedades neuro protectoras de dicho medicamento durante la terapia de hipotermia terapéutica en pacientes con EIH.⁽²⁷⁾

En los últimos años ha incrementado la utilización del midazolam en la línea de tratamiento de pacientes con EIH. Sin embargo, hay mucha preocupación sobre la depresión en el patrón de fondo del aEEG en pacientes bajo sedación con midazolam, ya que podría modificar la valoración posterior del trazo, sin embargo, se ha observado un trazo de brote supresión inmediato y momentáneo, nunca con duración mayor a 120 min. Ocurre más frecuentemente en pacientes con EIH grave y en pacientes que se complican y fallecen, por lo que un patrón de fondo deficiente previo al inicio del tratamiento con midazolam nos habla de muy mal pronóstico.⁽²⁸⁾⁽²⁰⁾

Estrategias neuro protectoras

Hasta el momento, ningún agente neuro protector ha demostrado ser seguro y eficaz, para la protección de las secuelas neurológicas de los insultos de EIH. La visión de la bioquímica y mecanismos celulares de lesión neuronal con EHI perinatal ayuda a proporcionar intervenciones para interrumpir esas cascadas, centrándose en los posibles efectos de los radicales libres, como N-acetilcisteína, alopurinol, magnesio,

bloqueadores de receptores de glutamato, eritropoyetina (EPO), melatonina e hipotermia.⁽⁹⁾

JUSTIFICACIÓN.

Una de las principales causas de mortalidad neonatal en el mundo son los eventos relacionados intraparto cuya principal consecuencia es la encefalopatía hipóxico-isquémica que ocupa el tercer lugar de mortalidad. Globalmente, hasta dos tercios de los recién nacidos que la presentan fallecen y aproximadamente una cuarta parte de los que sobreviven tendrán secuelas en el desarrollo neurológico severas. El diagnóstico oportuno de esta morbilidad con los antecedentes, el cuadro clínico, la gasometría y especialmente con el aEEG, permiten la intervención con el fármaco adecuado para el control de las crisis convulsivas que son una de las principales causas del daño cerebral y mortalidad.

Ahora se utiliza el aEEG en los protocolos clínicos para evaluar la gravedad de la encefalopatía y para decidir qué neonatos podrían ser beneficiados del tratamiento con hipotermia. Por tanto, para los recién nacidos con sospecha de EIH, el aEEG puede ser un complemento útil para evaluar el grado de gravedad en la selección de pacientes para hipotermia terapéutica, aunque no debería ser utilizado como único criterio.

En recién nacidos a término que reciben hipotermia terapéutica como tratamiento en la EIH, el aEEG puede predecir la posibilidad de daño neurológico. El aEEG normal a las 3-6 h está fuertemente asociado con la supervivencia sin discapacidad grave a los 18 meses, con un valor predictivo positivo del 100%.⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾

Ruth del Rio *et al*, confirmaron en una revisión sistemática, que la actividad de fondo de aEEG, según se registró durante las primeras 72 horas después del nacimiento, tiene un fuerte valor predictivo para supervivencia con o sin discapacidad en bebés con HIE tratados con o sin hipotermia.⁽³¹⁾

HIPÓTESIS.

No aplica por ser estudio descriptivo.

OBJETIVOS.

- **Objetivo general**

Describir la respuesta al tratamiento de crisis convulsivas secundarias a encefalopatía hipóxico-isquémica con el registro del trazo del electroencefalograma de amplitud integrada.

- **Objetivos específicos**

1. Describir los diferentes trazos presentados en el electroencefalograma de amplitud integrada en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica como respuesta al tratamiento.
2. Describir los cambios en el registro del electroencefalograma de amplitud integrada en crisis convulsivas de acuerdo con los diferentes tratamientos. (horas o días, utilización de uno o más fármacos antiepilépticos).
3. Describir los cambios en el registro del electroencefalograma de amplitud integrada en el estadio epiléptico de acuerdo con los diferentes tratamientos. (horas o días, utilización de uno o más fármacos antiepilépticos)

- **Objetivos secundarios**

Comparar la respuesta y las características clínicas entre los diferentes fármacos antiepilépticos.

SUJETOS Y MÉTODOS.

Diseño del estudio.

Retrospectivo, descriptivo.

Metodología.

Lugar de realización: Unidad de Cuidados intensivos neonatales (UCIN), Hospital Central “Ignacio Morrones Prieto”, San Luis Potosí, México.

Universo de estudio: Expedientes de recién nacidos de término ingresados a UCIN con diagnóstico de Asfixia perinatal y/o encefalopatía hipóxico-isquémica y diagnóstico de crisis convulsivas por electroencefalograma.

Criterios de selección:

- **Criterios de Inclusión:**
 - Expedientes de RN de término ≥ 37 semanas de gestación con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica y crisis convulsivas registradas por aEEG.
 - Expedientes de RN de término < 24 h de vida con datos clínicos de asfixia y antecedente de evento centinela intrauterino.

- **Criterios de Exclusión:**
 - Expedientes de RN con malformaciones congénitas y/o alteraciones cromosómicas.
 - Expedientes de RN con antecedente de madre toxicómana (síndrome de abstinencia neonatal).

Variables en el estudio (Cuadro 6).

Cuadro 6. Variables de estudio

Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Electroencefalograma de amplitud integrada	Es una herramienta de neurofisiología junto a la cama que utiliza un número limitado de canales para registrar la señal del EEG sin procesar que luego se filtra, rectifica, procesa y muestra en una escala semilogarítmica de amplitud y tiempo comprimido.	<p>Continuo: Voltaje normal o continuo margen superior >10 μV y margen inferior >5 μV.</p> <p>Discontinuo: Moderadamente anormal o discontinuo margen superior > 10 μV, margen inferior <5 μV.</p> <p>Brote supresión: Patrón de inactividad mixta con brotes de mayor amplitud.</p> <p>Actividad suprimida o trazado planos: EEG de bajo voltaje / inactivo con amplitud <5 μV</p> <p>Crisis convulsivas Estado epiléptico</p>	NA	Categórica ordinal
Periodo de tiempo a partir de la administración del fármaco y el cambio en el registro del aEEG	Registro de la medición de lo que dura un evento que es susceptible a cambio	Segundos, minutos horas, días	1-60 segundos 1 a 60 minutos 3 días	Continua
Tratamiento con Fármacos antiepilépticos	Son diversos fármacos utilizados para tratamiento de crisis convulsivas	Fenobarbital Levetiracetam Difenilhidantoinato Midazolam Tiopental	NA	Categórica
Peso	Masa total del cuerpo	1800 a 4500	gramos	Continua
Edad gestacional al nacimiento	Tiempo que transcurre desde el primer día de la última regla antes del embarazo, hasta el día del parto	37 a 42	Semanas	Continua
Sexo	Fenotipo del paciente que lo distingue entre hombre y mujer	Femenino Masculino	NA	Dicotómica



Tipo de muestreo.

- Consecutivo por conveniencia.

Cálculo del tamaño de la muestra

- En el Hospital Dr. Ignacio Morrones Prieto se tienen 20-30 recién nacidos asfixiados anualmente que ingresan a la unidad de cuidados intensivos neonatales, lo que nos da una tasa de 5.2 por 1000 nacidos vivos, en base a esto se incluyeron 45 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en un periodo de agosto 2019 a enero 2021.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó el programa Microsoft Excel para el vaciado de los datos de la muestra. Se realizó análisis descriptivo de las variables, en el cual las continuas se expresaron como promedio \pm desviación estándar o mediana y [RIQ] de acuerdo con la distribución de las variables y las categóricas como porcentajes.

El análisis comparativo bivariado se realizó utilizando t de Student o U de Mann-Whitney (de acuerdo con la distribución de los datos) y ANOVA cuando eran más de dos variables. Para las categóricas chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher, y se consideró el valor de $p < 0.05$ como significativo. Se analizaron los datos en el programa SPSS.v.21.

ÉTICA.

El estudio entró en categoría sin riesgo. No violó los principios éticos establecidos, siguió las recomendaciones de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 sobre los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos publicada en el Diario Oficial de la Federación y la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud Título 1ero, Capítulo único, artículo 17. Así como a las normas para investigación de la conferencia de Helsinki de 1964 y su revisión en el 2013 y Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su última versión de Fortaleza 2013. El protocolo se sometió a autorización de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del mismo Hospital. Los datos obtenidos permanecen en resguardo, así como los resultados del análisis están codificados, de acuerdo con la ley de protección de datos personales en posesión de sujetos obligados. Esto garantiza la confidencialidad de la información, los resultados se reportan en conjunto, de manera que no será posible identificar individualmente cada uno de los casos.⁽³²⁾⁽³³⁾

Plan de trabajo

El estudio se realizó en el Hospital Central en neonatos que tuvieron el diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica y crisis convulsivas. Nacidos en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto a partir de que se adquirió el aEEG en agosto del año 2018.

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los recién nacidos a término con crisis convulsivas registradas en el aEEG, cuya etiología fue la encefalopatía hipóxico-isquémica secundaria a asfixia perinatal. Se incluyeron las variables ya descritas.

Recursos humanos y materiales

Recursos humanos: todos los investigadores involucrados participaron en la elaboración o revisión del protocolo, así mismo, en la redacción y revisión de la tesis.



El cálculo de la muestra fue desarrollado por la M. en C. Anamaría Bravo Ramírez. El análisis estadístico descrito fue realizado por el Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón. La tesista recopiló los datos de los expedientes clínicos y participó en la elaboración de esta tesis.

Recursos materiales: no aplicó.

Capacitación de personal

Capacitación de personal: El personal ha recibido cursos para la interpretación del aEEG y fueron interpretados en conjunto con el Dr. Antonio Bravo Oro, neurólogo pediatra.

Adiestramiento de personal: no aplicó.

Financiamiento:

Interno: Los pacientes se ajustaron al protocolo de la neuroUCIN.

Externo: no aplicó.

RESULTADOS.

Se incluyeron 45 pacientes que ingresaron a UCIN del Hospital Central Ignacio Morrones Prieto, de los cuales 42.2% fueron del sexo femenino y 57.8% del sexo masculino, con una edad promedio de 39.2 semanas de gestación, con un peso promedio de 2996 g, de los cuales el 71.1% contaban con algún evento centinela, tales como desprendimiento de placenta 6 (13.3%) y prolapso de cordón 1 (2.2%), así como pérdida del bienestar fetal 12 (26.7%) y expulsivo prolongado 11 (24.4%) (Cuadro 7, Grafico 1), requiriendo realización de cesárea en un 42.2% (Grafico 2), necesitando maniobras de reanimación avanzada, tales como intubación endotraqueal el 13.3% y compresiones cardiacas en 2.2% de los pacientes. La calificación promedio del Apgar al minuto fue 5.3, a los 5 minutos de 8.2 y a los 10 minutos con una mejoría de 9. La toma de muestra de gasometría de cordón umbilical se tomó en los primeros 4 minutos a 1 hora, de las cuales obtuvieron en promedio un pH 7.06 ± 0.16 , déficit de base -15.98 ± 5.97 , lactato 9.73 ± 3.5 , diagnosticándose Encefalopatía hipóxico-isquémica grado I el 2.2%, grado II el 95.6%, de los cuales todos presentaron crisis convulsivas y grado III el 2.2%. Las complicaciones más frecuentes fueron miocardiopatía hipóxico-isquémica en el 33.3%, manejados con aminas vasoactivas en un 51.1% de los casos e hipertensión arterial persistente del recién nacido en el 31% de los pacientes, de los cuales solo el 2% requirió óxido nítrico (cuadro 7). Es de llamar la atención que de la población estudiada únicamente el 17.8% presentaron crisis convulsivas clínicas, en comparación con un 95.6% que se manifestaron en el trazo electroencefalográfico del monitor de amplitud integrada.

Cuadro 7. Características clínicas y perinatales de los recién nacidos (N= 45)

Característica clínica y perinatales	Frecuencias	P
Género		
Femenino	19 (42.2%)	>0.05*
Masculino	26 (57.8%)	
Edad gestacional (semanas) Mediana, RIQ (rango)	39.2, (33.1-42.2)	
Peso al nacimiento (g) Media ± DE	2996 ± 495	
Evento centinela presente	32 (71.1%)	
Pérdida de bienestar fetal	12 (26.7%)	
Nacimiento por cesárea	19 (42.2%)	
Intubación al nacimiento	6 (13.3%)	
Compresiones cardiacas	1 (2.2%)	
Apgar 1 min Mediana, RIQ (rango)	5,3 (0-8)	
Apgar 5 min Mediana, RIQ (rango)	8,2(0-9)	
Apgar 10 min Mediana, RIQ (rango)	9,1 (3-9)	
Tiempo toma gasometría, minutos	4-60 minutos	
pH del cordón Media ± DE; Mediana, RIQ (rango)	7.06 ± .16; 7.08, 0.18 (6.43-7.39)	
Déficit de base Media ± DE	-15.98 ± 5.97	
Lactato Media ± DE	9.73 ± 3.5	
EHI		
Grado 2		
- Con Crisis convulsivas	43 (95.6%)	
- Sin Crisis convulsivas	0 (0%)	
Grado 3	1 (2.2%)	
HPPRN	14 (31%)	
INO	2 (4.4%)	
Convulsiones clínicas	8 (17.8%)	
Convulsiones eléctricas	43 (95.6%)	
Miocardopatía HI	15 (33.3%)	
Dobutamina	23 (51.1%)	
Defunción	3 (6.7%)	

* Prueba exacta de Fisher, DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico

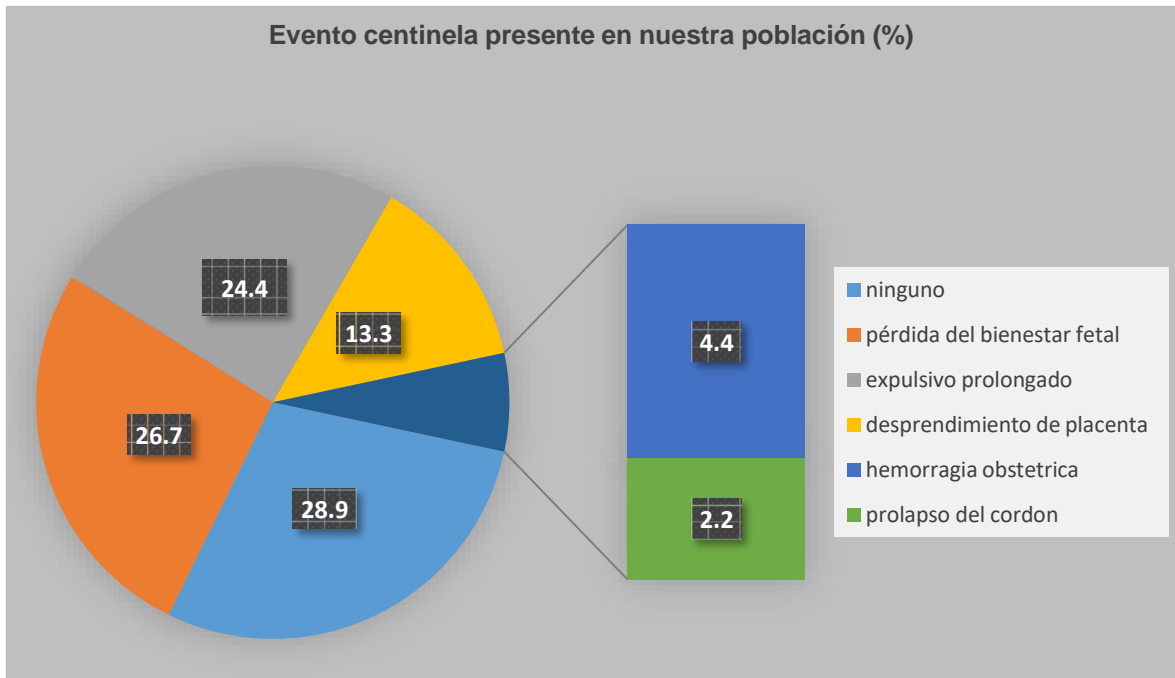


Gráfico 1. Evento centinela

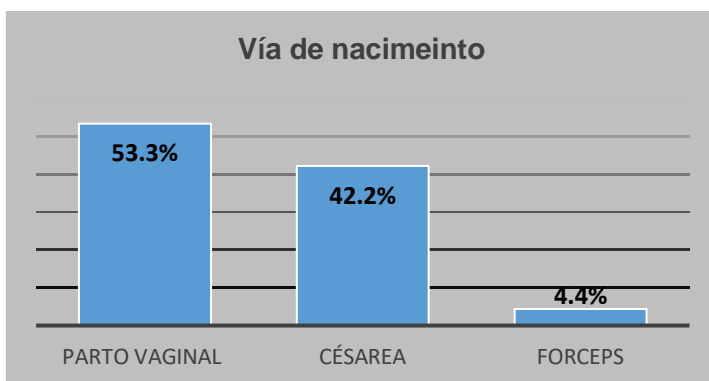


Gráfico 2. Vía de nacimiento

De los exámenes de laboratorio tomados al ingreso destaca la media del valor de sodio fue de 136.5 mmol/L (112-143), glucosa de 73.65 mg/dL (36-220), calcio 8.72 ± 0.89 y magnesio 1.45 ± 0.15 mg/dL. En esta población de pacientes críticamente enfermos las variaciones metabólicas y electrolíticas son frecuentes y contribuyen a disminuir el umbral crítico para las crisis convulsivas, la búsqueda y correcciones deben hacerse desde el ingreso del paciente a la neuroUCIN (Cuadro 8).

Cuadro 8. Electrolitos séricos y glucosa

Electrolitos séricos y glucosa	
Sodio Mediana, RIQ (rango)	136.5, 5 (112-143)
Calcio Media ± DE	8.72 ± 0.89
Magnesio Media ± DE	1.45 ± 0.15
Glucosa Mediana, RIQ (rango)	73.65, 32 (36-220)

DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico

El tratamiento brindado a los pacientes fue hipotermia, fármacos antiepilépticos, sedación y fármacos neuroprotectores, guiado por la monitorización de la actividad de fondo en el aEEG.

La clasificación los pacientes de acuerdo con el manejo de temperatura fue en 4 grupos: el primer grupo fueron los de hipotermia activa, 16 (35.5%) del total, el segundo grupo se inició con hipotermia pasiva y posterior a la evidencia en el trazo del aEEG de crisis convulsivas, recibieron enfriamiento terapéutico 21 (46.7%) (hipotermia activa), el tercero se mantuvo en hipotermia pasiva 2 (4.4%) y un cuarto grupo no recibió hipotermia 6 (13.3%). La temperatura de ingreso a UCIN promedio fue de 35.95 ± 1.14 DE. (Cuadro 9). La temperatura mostró diferencias significativas entre los grupos de hipotermia activa vs pasiva y no activa (ANOVA, F 4.532 p 0.008) (Cuadro 10).

Cuadro 9. Manejo de temperatura

Manejo de temperatura	
Temperatura al ingreso Media ± DE	35.95 ± 1.14
Tipo de hipotermia, n (%)	
Activa	16 (35.5%)
Pasiva-activa	21 (46.7%)
Pasiva	2(4.4%)
No hipotermia	6 (13.3%)

DE: Desviación estándar

Cuadro 10. Temperatura de ingreso

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	14,306	3	4,769	4,532	,008*
Intra-grupos	43,146	41	1,052		
Total	57,452	44			

*ANOVA

La temperatura al ingreso del grupo de hipotermia activa fue de 35.79 ± 1.126 vs 36.66 ± 0.99 del grupo de hipotermia pasiva, $p 0.05$ (t de Student) (Cuadro 11).

Cuadro 11. Temperatura de ingreso 2

	Hipotermia activa	N	Media	DE	p
Temperatura al ingreso	Si	37	35,79	1,126	0.05*
	No	8	36,66	0,991	

* t de Student

Se colocó el monitor de aEEG a los pacientes con una media de 311 (112-2177) minutos de vida extrauterina. Durante el análisis del presente trabajo fue evaluado por el experto (neurólogo pediatra) el trazo electroencefalográfico inicial <6 horas de vida, a las 12, 24, 48, ≥ 72 h, donde se observó en el trazo inicial <6h de vida, un porcentaje predominante de patrón discontinuo en el 51.1% de los pacientes, seguido de montañas epilépticas en un 28.9%, con el pico más alto de montañas epilépticas a las 12 horas de vida en el 51.1% de los pacientes (Cuadro 12). Se observa a las 48-72 horas una mejoría del trazo, posterior al manejo farmacológico, presentándose un trazo final continuo (ciclo sueño vigilia) en 32 (71.1%) de los pacientes (Cuadro 13).

Cuadro 12. Monitorización del trazo aEEG <6, 12, 24, 48 y ≥72 h vida.

Monitorización del trazo del aEEG						
Minutos de inicio de aEEG	311, 137					
Mediana, RIQ (rango)	(112-2177)					
Hemisferio derecho	≤6h	12 h	24h	48h	≥72h	
Discontinuo	20 (44.4%)	13 (28.9%)	25 (55.6%)	15 (33.3%)	7 (15.6%)	
Continuo	1 (2.2%)	3 (6.7%)	5 (11.1%)	19 (42.2%)	21(46.7%)	
Brote supresión	0 (0%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
FLAT	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	
Montañas epilépticas	13 (28.9%)	23 (51.1%)	12 (26.7%)	5 (11.1%)	7 (15.6%)	
Estatus epiléptico	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)	
aEEG horas previas o subsiguientes	10 (22.2%)	3 (6.7%)	1 (2.2%)	5 (11.1%)	10 (22.2%)	
Hemisferio izquierdo	≤6h	12 h	24 h	48 h	≥72 h	
Discontinuo	23 (51.1%)	16 (35.6%)	27(60.0%)	14(31.1%)	5 (11.1%)	
Continuo	1 (2.2%)	3 (6.7%)	4 (8.9%)	19 (42.2%)	23 (51.1%)	
Brote supresión	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)	
FLAT	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (%)	0 (0%)	
Montañas epilépticas	10 (22.2%)	22 (48.9%)	12 (26.7%)	5 (11.1%)	7 (15.6%)	
Estatus epiléptico	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)	
aEEG horas previas o subsiguientes	10 (22.2%)	3 (6.7%)	1 (2.2%)	5 (11.1%)	10 (22.2%)	
cOBM 6h	≤6h	12 h	24 h	48 h	≥72h	
Normal	7 (15.5%)	3 (6.6%)	11 (24,4%)	20 (44,4%)	19 (42,2%)	
Ondas agudas	6 (13.3%)	4 (8.9%)	4 (8.9%)	0 (0%)	7 (15.6%)	
Ondas lentas	0 (0%)	0 (0%)	3 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)	
Puntas aisladas	6 (13.3%)	6 (13.3%)	10 (22.2%)	10 (22.2%)	4 (8.9%)	
Polipuntas	5 (11.1%)	1 (2.2%)	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)	
Actividad epiléptica	10 (22.2%)	26 (57.8%)	16 (35.6%)	7 (15.6%)	5 (11.1%)	
Brote	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Estatus epiléptico	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)	
Plano	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)	
aEEG horas previas o subsiguientes.	10 (22.2%)	3 (6.7%)	1 (2.2%)	5 (11.1%)	10 (22.2%)	

RIQ: rango intercuartílico, cOBM: trazo electroencefalográfico convencional en monitor OBM

Cuadro 13. Trazo Final de aEEG

	Frecuencia	Porcentaje %
Continuo simétrico.	32	71,1
Discontinuo simétrico.	7	15,6
Discontinuo asimétrico.	4	8,9
Montañas epilépticas.	2	4,4
Total	45	100,0

El tratamiento farmacológico consistió en analgesia con fentanilo a todo paciente que se trató con hipotermia. Los FAE que se administraron de primera línea fueron levetiracetam o fenobarbital, como segunda elección se utilizó DFH, y como tercera línea midazolam y por último tiopental. El levetiracetam se administró en el 31 (68.9%) de los pacientes, fenobarbital 33 (73.3%), DHF el 4 (8.8%) de los pacientes. Se escaló a midazolam por presencia de edema persistente y/o estatus epiléptico en 19 (42.2%) de los pacientes. Solo 2 pacientes requirieron manejo de tiopental que corresponde al 4.4% de la población estudiada. Utilizamos Eritropoyetina como neuro protector en el 68.9% de los pacientes y melatonina en el 11.1% de los pacientes, como parte de otro protocolo quedaron incluidos en este por reunir los criterios de inclusión, sin embargo, el objetivo de esta tesis no es analizar su efecto (Cuadro 14).

Cuadro 14. Manejo farmacológico

Manejo farmacológico, N=45		
		Dosis máxima
Midazolam	19 (42.2%),	51.4 ± 15.5 (80mcgr/kg)
□ Duración de la infusión (minutos totales)	6180 (1080-8880)	
Mediana, RIQ (rango)		
Fentanilo	43 (95.6%)	
Levetiracetam	31 (68.9%)	
Fenobarbital	33 (73.3%)	
Terapia doble levetiracetam y fenobarbital	24 (53.3%)	
Terapia doble levetiracetam y midazolam	4 (8.8%)	
Terapia doble fenobarbital y midazolam	2 (4.4%)	
Terapia triple, midazolam, levetiracetam y fenobarbital	12 (26.6%)	
DFH	4 (8.8%)	
EPO	31 (68.9%)	
Melatonina	5 (11.1%)	
Tiopental	2 (4.4%)	
Ningún medicamento antiepiléptico	3 (6.6%)	

RIQ: rango intercuartílico

Los medicamentos se introdujeron de manera variable, la escalada de estos fue según registro del trazo electroencefalográfico observado en el aEEG. A continuación, observamos una gráfica del comportamiento en el tiempo (Gráfico3).

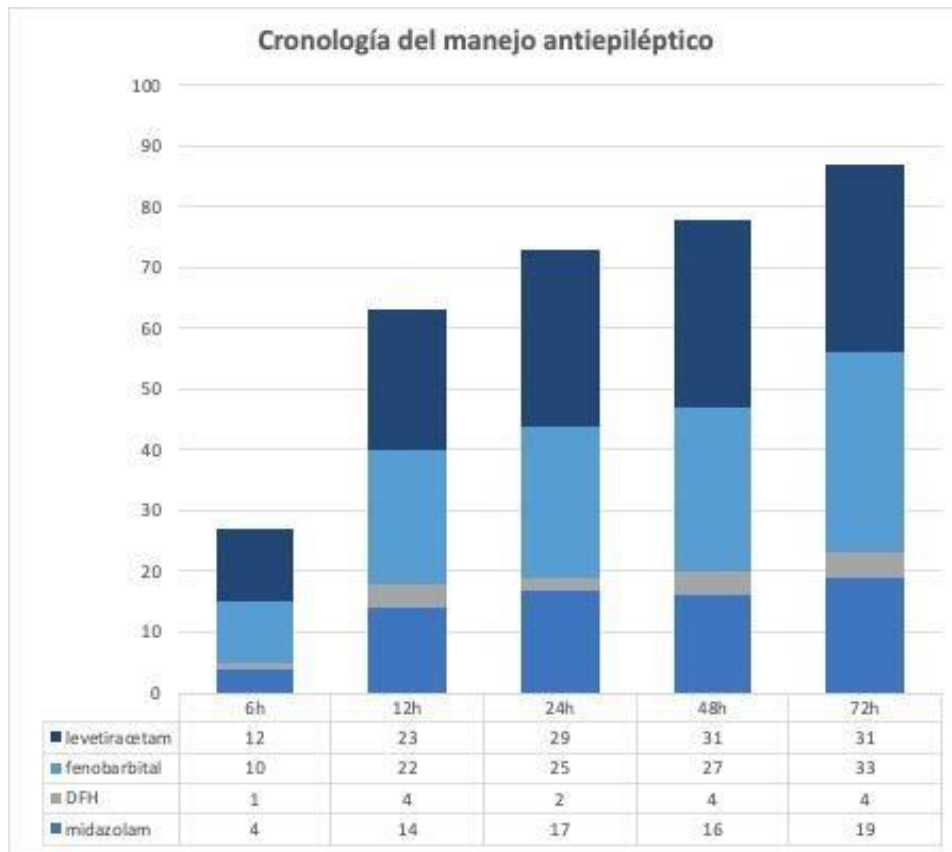
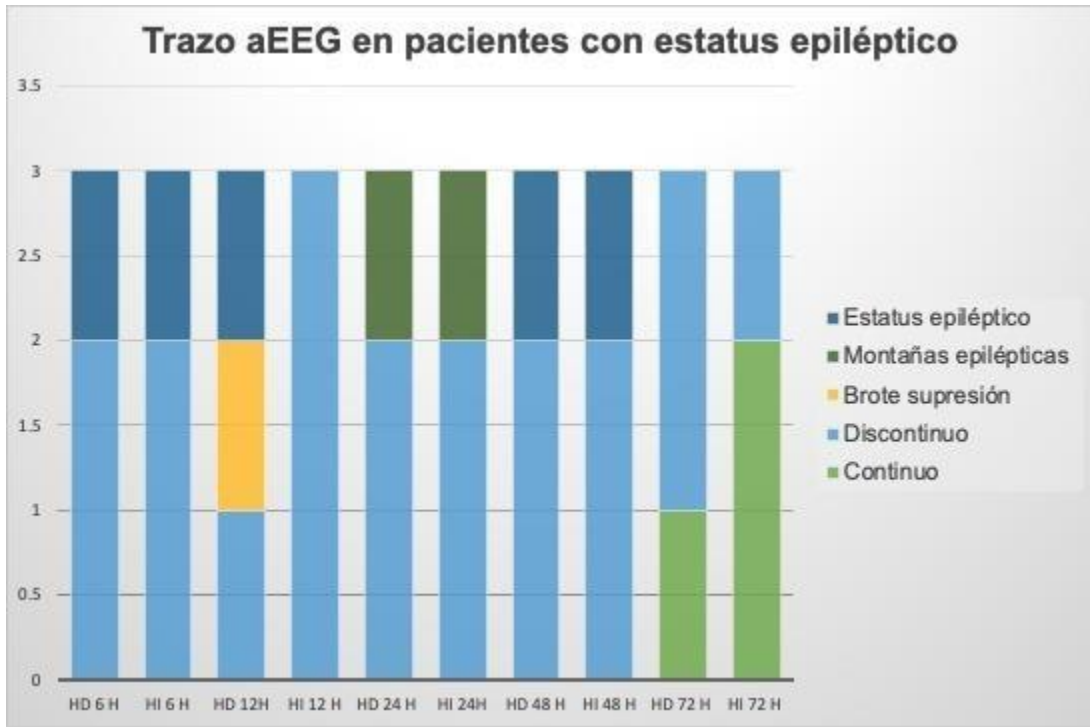


Gráfico 3. Cronología del manejo antiepiléptico

De la población estudiada, 3 pacientes (6.6%) presentaron estatus epiléptico, uno debutó con este trazo dentro de sus primeras 6 horas de vida, los otros lo presentaron en las siguientes horas. El trazo de estos pacientes se caracterizó posteriormente por ser discontinuo asimétrico en la mayor parte del tiempo durante las primeras 72 horas de vida, uno de ellos presentó brote supresión a las 12 horas de vida y en promedio tardaron ≥ 48 horas en presentar trazo continuo (Gráfico 4) (Cuadro15).



HD: hemisferio derecho, HI: hemisferio izquierdo, H: horas

Gráfico 4. Trazo aEEG en estatus epiléptico

El paciente que inicio con patrón de fondo de estatus epiléptico fue manejado con levetiracetam como tratamiento inicial, presentando mejoría inmediata, sin requerir de otro fármaco antiepiléptico; sin embargo, un segundo paciente requirió 3 anticomiciales para controlar el estatus, entre ellos administración de midazolam. El tercero cedió con la administración de levetiracetam combinado con DFH (Gráfico 5) (Cuadro 15).

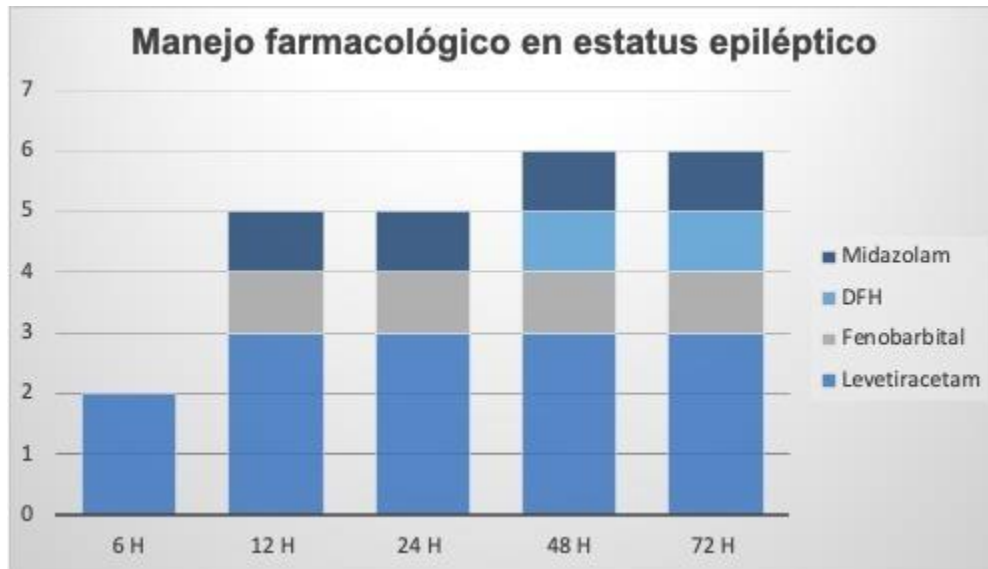


Gráfico 5. Manejo farmacológico en pacientes con estatus epiléptico

Cuadro 15. Cambios en el aEEG y modificación de tratamiento en las primeras 72 h de vida en pacientes con estatus epiléptico.

Cambios en el aEEG y modificación de tratamiento en las primeras 72 h, de pacientes con estatus epiléptico. n=3									
6 horas		12 horas		24 horas		48 horas		72 horas	
aEEG	Tto	aEEG	Tto	aEEG	Tto	aEEG	Tto	aEEG	Tto
HDer 2D, 1EE	Tto1 1n, 2L	HDer 1D, 1BS,1EE	Tto1 3L	HDer 2D, 1ME	Tto1 3L	HDer 2D, 1EE	Tto1 3L	HDer 2D, 1C	Tto1 3L
Hlzq 2D, 1 EP	Tto2 3n	Hlzq 3D	Tto2 2n, 1F	Hlzq 2D, 1ME	Tto2 2n, 1F	Hlzq 2D, 1EE	Tto2 1N, 1F, 1DFH	Hlzq 1D 2C	Tto2 1n 1F, 1DFH
cOBM 1N, 1PA, 1PP	Tto3 3n	cOBM 3EE	Tto3 2n, 1M	cOBM 1OA, 1PA, 1EE	Tto3 2n, 1M	cOBM 1N, 1PA, 1EE	Tto3 2N, 1M	cOBM 2OA 1EE	Tto3 2n 1M

Trazo final; 2 continuo simétrico y 1 discontinuo simétrico

aEEG: Electroencefalograma de amplitud integrada; Tto: tratamiento

C: Continuo, D: Discontinuo, ME: Montañas epilépticas, OA: Ondas agudas, PA: puntas aisladas

N: Normal; PP: Polipuntas; BS: Brote supresión, EE: Estatus epilépticos

n: ninguno; L; Levetiracetam; F: Fenobarbital; M: Midazolam; DFH: Difenhidantoina

Tres pacientes fallecieron (6.6%), uno de ellos secundario a sepsis tardía por *Klebisella pneumoniae* BLEE+, después de dos semanas, el segundo por hipertensión arterial persistente del recién nacido con hipotensión severa después de la administración de milrinona y el tercero en las primeras horas por EHI estadio III de Sarnat y miocardiopatía, se demostró por análisis bivariado que la mortalidad de este último, está estrechamente relacionado con el pH de la gasometría de nacimiento (Cuadro15) (Gráfica 4).

Cuadro 16. Análisis bivariado comparando pH en pacientes con EHI y miocardiopatía.

Análisis bivariado comparando pH en pacientes con EHI y miocardiopatía.			
	pH		p*
	Si	No	
EHI grado 2	7.09, 0.17(6.77-7.39)	6.86, (6.43-7.30)	0.93
EHI grado 3	**6.43	7.09, 0.17 (6.77-7.39)	0.044
Miocardiopatía	7.07, 0.15 (6.43-7.16)	7.10, 0.18 (6.80-7.39)	0.89

* U de MannWhitney ** Sólo un paciente, falleció en las primeras horas.

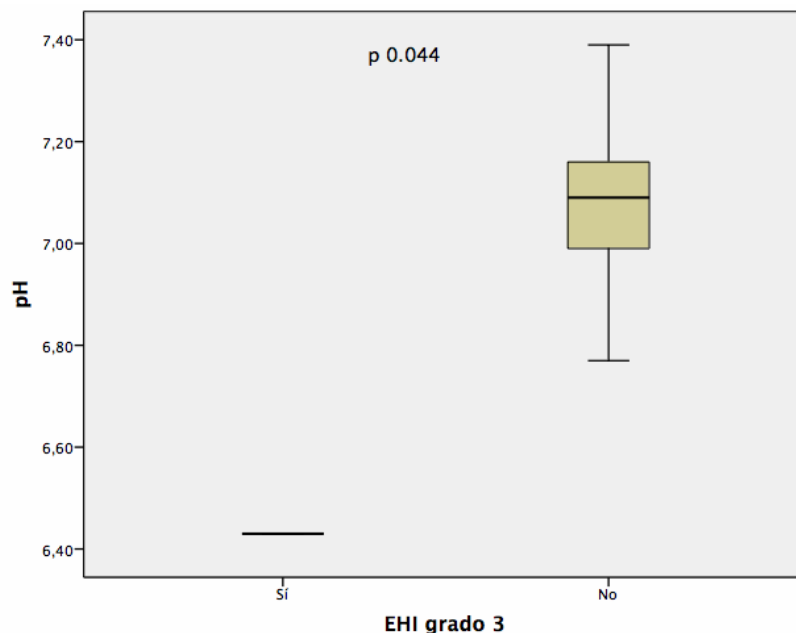


Gráfico 6. Análisis bivariado comparando pH en pacientes con EHI grado 3

De la población estudiada se les realizó a 36/45 pacientes un electroencefalograma convencional previo al egreso, el 51.1% se encontró sin alteraciones, el 22.2% epiléptico focal, el 6.7% epiléptico multifocal (Gráfico 7) y se egresaron con tratamiento de fenobarbital 36.8%, levetiracetam 13.3% y con la combinación de ambos el 34.4% (cuadro 16).



Gráfico 7. Electroencefalograma convencional previo al egreso

Cuadro 17. Tratamiento al egreso

Tratamiento al egreso	N=45
Sin tratamiento	7 (15.65%)
Fenobarbital	14 (36.8%)
Levetiracetam	6 (13.3%)
Fenobarbital + levetiracetam	15 (34.4%)

DISCUSIÓN.

El levetiracetam es un FAE, eficaz como tratamiento de segunda elección tanto en pacientes pediátricos como neonatales además de ser un fármaco seguro por su perfil farmacocinético en este grupo de edad. En la población estudiada, de los 31 pacientes que recibieron levetiracetam, en 24 (77.4%) se agregó fenobarbital por mala respuesta, comparado con la literatura que reporta disminución de las crisis convulsivas en 85% de los pacientes tratados con monoterapia.⁽³⁴⁾ Donovan y Col. mencionan que de acuerdo con los hallazgos de EEG, el levetiracetam mostró 35-64% de eficacia en las primeras 24h e incrementó a 52-100% después de 72 h.⁽³⁵⁾

En la actualidad contamos con registro eléctrico continuo, de los 45 pacientes estudiados con aEEG, 43 (95.6%), tuvieron crisis eléctricas y únicamente 8 (17.8%), crisis clínicas, la evaluación sin esta herramienta es subjetiva. Toso y Col. reportan 8 (38%) de crisis clínicas.⁽³⁶⁾

Previamente ha sido descrito en la literatura el sinergismo positivo de fenobarbital como tratamiento anticomitial utilizado como primera elección más hipotermia terapéutica como neuroprotección en la EHI, con una reducción de las crisis convulsivas en el trazo de aEEG hasta del 66% cuando las concentraciones plasmáticas de fenobarbital fueron superiores a 20 mg/L, está establecido que la dosis máxima de 40 mg/kg se puede administrar con seguridad en paciente con hipotermia terapéutica.⁽²⁷⁾⁽³⁵⁾⁽³⁷⁾

El fenobarbital aún es el tratamiento de elección para el manejo de crisis convulsivas neonatales, 24/33 (72.7%) de los pacientes que lo recibieron vía oral requirieron de un segundo anticomitial, ya que en México no se cuenta con la presentación parenteral, lo que puede explicar la necesidad en la etapa aguda de otro anticomitial para el control de las crisis.

Las benzodiacepinas son el fármaco tercera elección. La tasas de eficacia medidas por aEEG son del 50% cuando se utiliza midazolam como FAE de segunda línea,

aumenta a 73-100% cuando se administra como un FAE de tercera línea.⁽³⁵⁾ En este estudio se utilizó cuando no hubo respuesta a los anticonvulsivantes de primera elección, en pacientes en los que el aEEG registró montañas epilépticas 13 (28.9%), estado epiléptico 1(2.2%) y pacientes con edema cerebral severo, en total se administró en 19 (42.2%), con resolución en 17 (89.4%) casos.

De los 3 pacientes (6.6%) con estatus epiléptico, destaca que solo 2 requirieron manejo farmacológico múltiple. A diferencia de Toso y Col. en el que los 3 (43%) pacientes con estatus epiléptico requirieron de dos o más fármacos.⁽³⁶⁾ El trazo de los pacientes con estatus epiléptico en este estudio se caracterizó posteriormente por ser discontinuo asimétrico en la mayor parte del tiempo durante las primeras 72 horas de vida y en promedio tardaron ≥ 48 horas en presentar trazo continuo.

En 43/45 (95.5%) de los pacientes el trazo aEEG fue discontinuo o continuo al finalizar el tratamiento. De la población estudiada fallecieron 3 (6.6%) pacientes a diferencia de lo reportado en la literatura de 7-33%.⁽³⁷⁾ Solo un paciente falleció en las primeras horas y se encontró por análisis bivariado que la mortalidad está estrechamente relacionada con el pH de la gasometría de nacimiento, $p=0.044$ como se ha descrito en otros estudios.⁽³⁸⁾

Egresaron a casa por mejoría 42/45 (93.3%) de los pacientes estudiados, presentaron electroencefalograma convencional sin actividad epiléptica el 51.1% de los pacientes a los que se les realizó y el 36.8% de los pacientes fueron dados de alta con fenobarbital y 13.3% con levetiracetam, como monoterapia.

El análisis del aEEG fue evaluado por el experto (neurólogo pediatra), en los trazos evaluados en las primeras 72 h, destaca el pico más alto de presentación de montañas epilépticas fue a las 12 h, en el 51.1% de los pacientes, el trazo final de los 45 pacientes fue continuo (ciclo sueño vigilia) en (32) 71.1%. De acuerdo con el estudio realizado por Buttle y Col. la sensibilidad del aEEG interpretado por un lector experimentado en comparación con el estándar de oro del EEG convencional fue



del 50% y la especificidad fue del 46%.⁽³⁹⁾ Sin embargo, en el estudio de Toso y Col. el aEEG tuvo sensibilidad de 90%, especificidad de 82% valor predictivo positivo de 82% y negativo de 90%.⁽³⁶⁾



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

En nuestra población neonatal existe una alta incidencia de patología neurológica grave con elevada morbi-mortalidad, entre ellas la encefalopatía hipóxico isquémica, debemos de priorizar la vigilancia neurológica para ofrecer tratamiento oportuno a estos pacientes, y de esta manera mejorar pronóstico neurológico y calidad de vida, por lo que sería de gran utilidad contar en la unidad de cuidados intensivos neonatales contar con más aEEG para la detección y tratamiento oportuno, cabe destacar que el equipo actual tiene 4320h de monitorización continua de pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica.

Diversas Guías internacionales respaldadas por múltiples estudios sugieren que la terapéutica de primera línea sea fenobarbital intravenoso, con mejoría eléctrica importante hasta el 50% dentro de las primeras horas, desafortunadamente en nuestro país dicho fármaco solo existe en presentación oral, la misma que en muchas ocasiones es difícil administrar por esta vía a nuestros pacientes, debido a contraindicaciones como ayuno, riesgo de enterocolitis necrosante, riesgo de perforación y sangrado de tubo digestivo. Así mismo a partir del año pasado no contamos con resonancia magnética, estándar de oro para valorar el daño inmediato y a largo plazo.

CONCLUSIONES.

La encefalopatía hipóxico-isquémica tiene alta morbimortalidad en la sala de UCIN, se considera una de las causas más frecuentes de convulsiones en el periodo neonatal, indica compromiso neurológico severo y debe ser tratada con urgencia, ya que la actividad convulsiva por si misma puede agravar la lesión neurológica. Un porcentaje bajo de crisis convulsivas en la etapa neonatal son clínicas, el diagnóstico oportuno de las crisis convulsivas eléctricas permite el inicio y seguimiento del tratamiento y control de estas.

El aEEG es una herramienta útil para la decisión del tratamiento multimodal en los pacientes asfixiados con EHI, que incluye enfriamiento terapéutico, anticonvulsivantes, sedanes, analgésicos.

En este estudio el aEEG permitió detectar el 95.6% de las crisis convulsivas eléctricas, comparado con solo 17.8% de las crisis observadas clínicamente. El aEEG es una herramienta pronóstica no invasiva y fácil de usar, ayuda en la toma de decisiones al lado de la cama del paciente. La persistencia de un patrón anormal de aEEG por 48 horas o más durante el procedimiento de hipotermia, incrementa el riesgo de resultados adversos como muerte o discapacidad.

El 53.3% de los neonatos requirieron de dos fármacos para el control de las convulsiones y el 26.6% de un tercero, decisiones guiadas por el trazo electroencefalográfico. Los pacientes con estado epiléptico requirieron de tratamiento multifarmacológico en el 66.6% de los casos y el aEEG permitió el seguimiento de la evolución de éste.

El neonatólogo puede iniciar el tratamiento oportuno de las crisis convulsivas al evaluar el registro de aEEG y continuar el manejo conjunto con el neurólogo pediatra.

Se recomienda la realización de EEG convencional y resonancia magnética de encéfalo en todos los pacientes antes del egreso.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Lemus-Varela MDL, Sola A, Golombek SG, Baquero H, Dávila-Aliaga CR, Fariña D, et al. Recomendaciones terapéuticas del VII consenso clínico de SIBEN para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *Neoreviews*. 2016;17(9):e554–67.
2. Lawn JE, Manandhar A, Haws RA, Darmstadt GL. Reducing one million child deaths from birth asphyxia - A survey of health systems gaps and priorities. *Heal Res Policy Syst*. 2007;5:1–10.
3. Garcia-Alix A, Arnaez J, Herranz-Rubia N, Alarcón A, Arca G, Valverde E, et al. Ten years since the introduction of therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain. *Neurologia* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.017>
4. Arnáez J, Vega C, García-Alix A, Gutiérrez EP, Caserío S, Jiménez MP, et al. Programa multicéntrico para la atención integral del recién nacido con agresión hipóxico-isquémica perinatal (ARAHIP). *An Pediatría*. 2015;82(3):172–82.
5. Ouwehand S, Smidt LCA, Dudink J, Benders MJNL, De Vries LS, Groenendaal F, et al. Predictors of Outcomes in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy following Hypothermia: A Meta-Analysis. *Neonatology*. 2020;
6. The American College of Obstetricians and Gynaecologists. Executive summary: Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition. *Obstet Gynecol*. 2014;123(4):896–901.
7. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Obstet Gynecol Surv*. 1977;32(5):295–7.
8. García-Alix A, Biarge MM, Arnaez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. Available from: www.aeped.es/protocolos/
9. Yang SN, Lai MC. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011.
10. Qin X, Cheng J, Zhong Y, Mahgoub OK, Akter F, Fan Y, et al. Mechanism and treatment related to oxidative stress in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Front Mol Neurosci*. 2019;12(April):1–10.

11. Shah NA, Wusthoff CJ. How to use: Amplitude-integrated EEG (aEEG). *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015;100(2):75–81.
12. Gacio S. Amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. An electrophysiological point of view. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019;77(2):122–30.
13. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: A population-based study. *Neurology.* 2007;69(19):1816–22.
14. Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(3):187–92.
15. Nuñez A, Benavente I, Blanco D, Boix H, Cabañas F, Chaffanel M, et al. Estrés oxidativo en la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatría.* 2018;88(4):228.e1-228.e9.
16. Valverde E, García-Alix A, Blanco D. Monitorización continua de la función cerebral mediante electroencefalografía integrada de amplitud. *An Pediatr Contin.* 2008;6(3):169–73.
17. Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. *Pediatrics.* 2007;120(4):770–7.
18. Whitelaw A, White RD. Training Neonatal Staff in Recording and Reporting Continuous Electroencephalography. *Clin Perinatol.* 2006;33(3):667–77.
19. Hellstrom-Westas L, Rosen I, de Vries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. *Neoreviews.* 2006;7(2):e76–87.
20. Van Leuven K, Groenendaal F, Toet MC, Schobben AFAM, Bos SAJ, De Vries LS, et al. Midazolam and amplitude-integrated EEG in asphyxiated full-term neonates. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2004;93(9):1221–7.
21. Sacco L. Hypothermia : An Educational. 2016;35(2):78–86.
22. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM,

- et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9460):663–70.
23. Silveira RC, Procianoy RS. Hipotermia terapêutica para recém-nascidos com encefalopatia hipóxico isquêmica. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2015;91(6):S78–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.07.004>
 24. Gilman JT, Gal P, Duchowny MS, Weaver RL, Ransom JL. Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures. *Pediatrics*. 1989;83(5):674–8.
 25. Pokorná P, Posch L, Šíma M, Klement P, Slanar O, van den Anker J, et al. Severity of asphyxia is a covariate of phenobarbital clearance in newborns undergoing hypothermia. *J Matern Neonatal Med*. 2019;32(14):2302–9.
 26. Van Rooij LGM, Toet MC, Van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2010;125(2).
 27. Van Den Broek MPH, Groenendaal F, Toet MC, Van Straaten HLM, Van Hasselt JGC, Huitema ADR, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of phenobarbital in asphyxiated newborns treated with hypothermia: A thermopharmacological approach. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(10):671–9.
 28. Ter Horst HJ, Brouwer OF, Bos AF. Burst suppression on amplitude-integrated electroencephalogram may be induced by midazolam: A report on three cases. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2004;93(4):559–63.
 29. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, De Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*. 2010;126(1):131–41.
 30. Liu W, Yang Q, Wei H, Dong W, Fan Y, Hua Z. Prognostic Value of Clinical Tests in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated With Therapeutic Hypothermia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11(February):1–11.
 31. Del Río R, Ochoa C, Alarcon A, Arnáez J, Blanco D, García-Alix A. Amplitude integrated electroencephalogram as a prognostic tool in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review. *PLoS One*.

2016;11(11).

32. DOF. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigaciones para la Salud. Ley Gen Salud [Internet]. 1987;1–31. Available from: <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/Reglamentos.aspx>
33. Association WM. 10.1001@Jama.2013.281053. 2013;2013–6. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318>
34. Lima-Rogel V, López-López EJ, Medellín-Garibay SE, Gómez-Ruiz LM, Romero-Méndez C, Milán-Segovia RC, et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(3):422–9.
35. Donovan MD, Griffin BT, Kharoshankaya L, Cryan JF, Boylan GB. Pharmacotherapy for Neonatal Seizures: Current Knowledge and Future Perspectives. *Drugs.* 2016;76(6):647–61.
36. Toso PA, González AJ, Pérez ME, Kattan J, Fabres JG, Tapia JL, et al. Clinical utility of early amplitude integrated EEG in monitoring term newborns at risk of neurological injury. *J Pediatr (Rio J) [Internet].* 2014;90(2):143–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.07.004>
37. Sharpe C, Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, Nespeca M, Gold JJ, et al. Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: A randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2020;145(6).
38. Moshiro R, Mdoe P, Perlman JM. A Global View of Neonatal Asphyxia and Resuscitation. *Front Pediatr.* 2019;7(November):1–6.
39. Buttle SG, Lemyre B, Sell E, Redpath S, Bulusu S, Webster RJ, et al. Combined Conventional and Amplitude-Integrated EEG Monitoring in Neonates: A Prospective Study. *J Child Neurol.* 2019;34(6):313–20.

