

Alteraciones electroencefalográficas en niños con cardiopatías congénitas severas

Gustavo G. Mendieta-Alcántara¹, Gloria A. Otero-Ojeda², Rocío Motolinía², Miguel Colmenero³, F. Bernardo Pliego-Rivero²
Thalía Fernández³, Josefina Ricardo-Garcell³

1. Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini" y Hospital para el Niño de la Ciudad de Toluca, Estado de México.
2. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México.
3. Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Querétaro, México.

Resumen

Introducción y objetivos: Las Cardiopatías Congénitas (CC) se encuentran entre los defectos más comunes al nacimiento. El retardo del neurodesarrollo constituye la morbilidad más frecuente en los niños de edad escolar con CC. El objetivo del presente estudio ha sido determinar el posible impacto de las CC severas sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) mediante el estudio del electroencefalograma (EEG). **Métodos:** Se estudiaron 30 niños, entre 15 días y 12 años de edad, con CC severas con repercusión hemodinámica y/o hipoxia crónica, 21 acianógenas y 9 cianógenas. A todos los casos se les realizó un EEG convencional. **Resultados:** Se encontraron 13/30 casos con EEGs anormales (43.3%). Las alteraciones fueron inmadurez de la actividad de base, paroxismos focales y multifocales de ondas agudas y complejos espiga/onda lenta. Entre las cardiopatías acianógenas 9/21 (42.8%) mostraron EEGs anormales y 4/9 (44.4%) entre las cianógenas. **Conclusiones:** Un alto porcentaje de niños portadores de CC severas muestra un EEG con descargas de tipo epileptiforme. Es posible que el disturbio hemodinámico presente desde la etapa fetal en estos niños favorezca el desarrollo de zonas de ectopia de la sustancia gris lo cual suele provocar actividad epileptiforme.

Palabras Clave: Electroencefalograma, Actividad epileptiforme, Cardiopatías congénitas cianógenas, Cardiopatías congénitas acianógenas

Abstract

Introduction and objectives: Congenital cardiopathies (CC) are among the most common birth defects. Delays of neurodevelopment are among the most frequently observed diseases in school-age children presenting CC. The main objective of this study was to determine the possible impact of severe CC on central nervous system (CNS) development as determined after EEG recording. **Methods:** Thirty children of ages between 15 days and 12 years presenting severe CC with hemodynamic consequences and/or chronic hypoxia were studied (21 acyanogenic and 19 cyanogenic). Conventional EEGs were performed on all cases. **Results:** In the whole sample we found abnormal EEGs in 43.3% of cases, these mostly showing immature basal activity (slow for the age), and focal and multifocal paroxysmal activity characterised by sharp waves and spikes/slow waves complexes. Abnormal EEG activity was determined in 42.8% of non-cyanogenic CC and 44.4% of cyanogenic CC. **Conclusions:** A high percentage of children carrying severe CC showed epileptiform EEG activity. It is possible that in afflicted children resulting from haemodynamic disturbances present from foetal stages onwards, these would favour the development of ectopic growth of grey matter leading to epileptiform activity.

Keywords: Electroencephalogram, Epileptiform activity, Congenital cyanogenic heart diseases, Congenital acyanogenic heart diseases

Introducción

Las Cardiopatías Congénitas (CC) se encuentran entre los defectos más comunes al nacimiento y alrededor de la tercera parte de estos casos requerirán tratamiento quirúrgico en algún momento durante la infancia.¹

Se estima que la incidencia de CC severas y moderadas en el mundo es de alrededor de 6-8 niños por 1000 nacidos vivos.² Cuando se incluyen pequeños defectos septales ventriculares y otros defectos

menores la cifra asciende a 75 por 1000 nacidos vivos.³ No se conoce exactamente la prevalencia de CC en México pero, de acuerdo a Calderón-Colmenero et al.⁴ es probable que esta patología ocupe el sexto lugar de mortalidad en infantes menores de un año y el tercero en niños entre 1 y 4 años.

Los avances en las técnicas quirúrgicas y los cuidados médicos en niños portadores de formas severas de defectos cardiacos han conllevado un incremento en la supervivencia de estos niños que, con no poca frecuencia, presentarán en el futuro alteraciones del SNC. El retardo del neurodesarrollo constituye la morbilidad más frecuente para los niños de edad escolar con cardiopatías congénitas que han requerido cirugías complejas en el período neonatal^{5,6} ya que alrededor del 50% de estos niños requieren servicios médicos especializados.^{7,8}

Sorprendentemente, estudios realizados en diferentes instituciones en niños con varios tipos de cardiopatías indican que el perfil de neurodesarrollo de estos niños es cualitativamente similar al de los niños prematuros, ya que ambos muestran patrones muy semejantes; a saber, inteligencia relativamente conservada, pero una alta frecuencia de déficits de atención, alteraciones en las funciones ejecutivas, en el lenguaje, en la coordinación motora fina y gruesa, así como en la integración visomotora. Ambos grupos (prematuros y cardiopatas) muestran una patología neurológica común, la leucomalacia periventricular (LPV). La LPV es un daño a la materia blanca cerebral localizada en la vasculatura adyacente a los ventrículos laterales. La causa más frecuente de LPV es la enfermedad hipóxico-isquémica. La vulnerabilidad de la sustancia blanca cerebral a la hipoxia- squemia, a su vez, depende en gran medida de la madurez y la concentración de ciertas poblaciones celulares vulnerables conocidas como oligodendrocitos progenitores tardíos.⁹ La densidad de estas células progenitoras (premielinizadoras) muestra un pico entre las semanas 23 y 32 de gestación, pero pueden persistir aún hasta las 35-36 semanas, lo cual corresponde al período crítico de prevalencia de LPV en infantes prematuros.

La alta incidencia de LPV entre recién nacidos a término portadores de cardiopatías congénitas en los períodos pre, intra y post operatorios sugiere de manera importante que estos niños también muestran una susceptibilidad incrementada al daño de sustancia blanca debida a inmadurez cerebral, posiblemente relacionada a la cardiopatía.^{10,11,12}

En otro orden de ideas, es conocido que el electroencefalograma (EEG) es de gran utilidad en el estudio de alteraciones del Sistema Nervioso Central (SNC). Se ha encontrado una alta correlación entre la depresión de la actividad EEG y el deterioro neurológico de los niños.¹³ La mayor parte de los autores, le conceden un valor predictivo al EEG.¹⁴⁻¹⁸ Van Lieshout et al.¹⁹ enfatizan la relación existente entre el EEG y la evolución clínica, aún en la predicción de secuelas menores. Si los bebés con cardiopatías congénitas, aún nacidos a término, presentan inmadurez cerebral ello podría detectarse mediante el EEG.

El objetivo del presente estudio fue determinar el posible impacto de las CC severas sobre el Sistema Nervioso Central a través del estudio del EEG.

Ciudad de Toluca, Estado de México, México. Los casos fueron diagnosticados por un especialista en cardiología pediátrica mediante examen clínico, radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiografía doppler y, en varios casos, angiotomografía. Ninguno de los casos había recibido tratamiento quirúrgico al momento de realizarse el presente estudio. Algunos de los pacientes se encontraban bajo tratamiento para la insuficiencia cardíaca y/o hipertensión arterial.

Los criterios para incluir a los pacientes fueron los siguientes: nacidos a término, ausencia de antecedentes pre y perinatales de riesgo de daño al SNC. Se excluyeron los casos con antecedentes personales o familiares de alteraciones del SNC, patologías genéticas que pudieran conllevar daño al SNC y se eliminaron aquellos casos con estado físico grave que no permitieron la evaluación electroencefalográfica.

Procedimiento

A todos los casos se les realizó un EEG convencional. El registro se realizó en una habitación en penumbra con aislamiento acústico. Los niños menores de 5 años se estudiaron durante sueño espontáneo y permanecieron en el regazo de su madre. Los pacientes de 5 años o más se registraron en vigilia desatenta, con los ojos cerrados acostados en un sillón reclinable. Para el registro EEG se colocó un gorro de licra con electrodos de superficie distribuidos de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz). Se registraron entre 20 y 30 minutos de EEG en derivaciones monopares usando como referencia los lóbulos de las orejas cortocircuitados. En niños menores de 3 meses se registraron además el electrocardiograma, el oculograma y el electromiograma, simultáneamente al EEG. Todos los registros se realizaron con un electroencefalógrafo digital Medicid V (Neuronic Mexicana), con un factor de ganancia de 10000x y un ancho de banda de los amplificadores entre 0.3 y 30 Hz. La impedancia de los electrodos se mantuvo por debajo de 5000 ohms. Fuera de línea, a partir del registro monopolar, se obtuvieron los montajes longitudinal, transversal y de referencia promedio.

Los EEGs fueron informados por dos especialistas independientes sin previo conocimiento del diagnóstico de los pacientes.

Tabla 1. Características de la muestra

Rango de edad	15 días a 12 años
Mediana de edad	2 años
Primer cuartil (Percentil 25) de edad	9 meses
Tercer Cuartil (Percentil 75) de edad	4 años
Sexo Femenino	13
Sexo masculino	17
Total de casos	30

Tabla 2. Tipos de cardiopatías en la muestra

Cardiopatía	n	Tipo
Comunicación interventricular (CIV) con y sin hipertensión pulmonar	6	A
Comunicación interauricular (CIA) con y sin hipertensión pulmonar	3	A
Doble vía de salida de ventrículo	2	C
Ductus arterioso persistente + CIA o CIV	5	A
Coartación de la aorta	3	A
Tetralogía de Fallot	1	C
Transposición de grandes arterias	1	C
Síndrome de Ebstein	1	C
Tronco arterioso	2	C
Conexión anómala total de venas pulmonares	1	C
Defectos múltiples	5	4 A, 1 C
Total	30	

A: Acianógena; C: Cianógena

Resultados

Encontramos 13/30 casos de EEGs anormales (43.3%). Las alteraciones encontradas fueron inmadurez de la actividad de base (lento para la edad), paroxismos focales y multifocales de ondas agudas y complejos espiga/ onda lenta (Tabla 3). Con respecto al tipo de cardiopatía se encontraron 9/21 casos (42.8%) EEGs anormales entre las cardiopatías acianógenas y 4/9 (44.4%) entre las cardiopatías cianógenas.

La Figura 1 muestra un ejemplo de los EEGs patológicos registrados. Se trata de una paciente femenina de 12 años de edad portadora de cardiopatía cianógena: doble vía de salida del ventrículo derecho. El registro del EEG se realizó en vigilia desatenta, con los ojos cerrados. En éste se observa actividad de base inmadura y poco organizada para la edad y estado. Se observan también paroxismos focales de punta onda de alrededor 2.5 Hz en región centro- temporal izquierda con propagación a regiones parietales. Clínicamente presentaba intensa cianosis y una importante reducción de la capacidad física. La paciente tuvo que abandonar la escuela debido a que mostraba grandes dificultades de aprendizaje. El caso bajo estudio no tenía antecedentes personales y/o familiares ni presentó signos que indicaran epilepsia. La paciente fue diagnosticada muy tardíamente por lo que ya no pudo ser operada.

La Figura 2 muestra el EEG de un caso de un paciente masculino de 5.8 años de edad, portador de cardiopatía acianógena consistente en comunicación interventricular y conducto arterioso persistente amplio, con hipertensión pulmonar severa (presión sistólica de 75 mm Hg). EEG en vigilia desatenta, ojos cerrados, que muestra paroxismos de punta-ondas degradadas a 3 Hz en región central derecha. La actividad de base normal. No ha tenido crisis epilépticas de ningún tipo y no hay antecedentes familiares ni personales de esta patología. Ha sido internado en el hospital 11 veces por descompensación cardiaca. Presenta retardo en el desarrollo psicomotor. No ha sido operado por la intensa hipertensión pulmonar.

Tabla 3. Casos que mostraron EEGs anormales

Cardiopatía	Edad	EEG
DVSVD	12 años	Actividad de base inmadura. Paroxismos focales de punta-onda, en región centro-temporal izquierda, con propagación a regiones parietales (Figura 1)
Tronco arterioso	4.5 años	Actividad paroxística en regiones fronto-centrales con propagación a regiones parietales.
CIV + HAP+ PCA	1.4 años	Paroxístico frontal
CIV + PCA	2 años	Paroxístico multifocal
CIA	10 años	Paroxístico temporo-occipital
CoA	7 años	Paroxístico temporal posterior
PCA + CIA + HAP	3 años	Paroxístico focal en región frontal derecha
CIA + HAP	2 años	Actividad paroxística generalizada
CoA + IM	4 meses	Paroxístico en regiones fronto-parietales
CoA	9 meses	Paroxístico frontal
Tronco arterioso	10 años	Actividad de base inmadura
CIV + CbA+ HpTrA y APD	15 días	Actividad de base de muy bajo voltaje
CIV + HAP severa + PCA	5.8 años	Paroxismos de punta-onda degradadas a 3 Hz en región central derecha. (Figura 2)

APD: Arteria pulmonar derecha; CbA: Cabalgamiento de la Aorta; CIV: Comunicación interventricular; CIA: Comunicación interauricular; CoA: Coartación de la aorta; DVSVD: Doble vía de salida del ventrículo derecho; HAP: Hipertensión pulmonar; HpTrA: Hipoplasia del tronco Aórtico; IM: Insuficiencia mitral; PCA: Conducto arterioso persistente.

Discusión

Actualmente la mayoría de los niños nacidos con CC sobrevivirán hasta la adultez, sin embargo, más de la mitad de ellos presentarán alguna forma de trastorno del neurodesarrollo.²⁰⁻²³ Muchos de estos pacientes al llegar a

la edad escolar, sufrirán alteraciones de atención, hiperactividad y algunos trastornos severos del neurodesarrollo, básicamente en habilidades motoras finas y gruesas, lenguaje, trastornos conductuales y baja autoestima.^{6,24} Existe una vasta bibliografía que aborda el estudio de problemas del neurodesarrollo en estos niños a partir de estudios psicométricos y neuropsicológicos antes^{6,25-28} y después del tratamiento quirúrgico, atribuyéndose en la mayoría de los casos a los procedimientos intraoperatorios (grado de hipotermia, tiempo de paro cardiaco, etc.) los trastornos neuroconductuales observados a mediano y largo plazo.²⁹⁻³⁴ No obstante, hasta la fecha no hay conclusiones definitivas sobre este tema.

Resulta sorprendente que existan muy pocos trabajos que aborden la afección del SNC en casos de CC desde el punto de vista electrofisiológico. En el presente trabajo estudiamos el posible impacto de las CC severas

sobre el Sistema Nervioso Central a través del EEG. Encontramos 43.3% de trazados anormales. Estos resultados coinciden con reportes previos. Kohner et al.³⁵ estudiaron 12 casos de CC pre y post cirugía. En ese estudio solamente dos casos mostraron un EEG preoperatorio normal. Los hallazgos fueron, ritmo de base lento, ondas agudas y trenes de espiga-onda. Por otra parte, Limperopoulos et al.²⁰ describen el EEG en 60 infantes con CC antes del tratamiento quirúrgico. Encontraron en el 19% de los casos actividad epileptiforme y 33% mostraron alteraciones de la actividad de base moderada o difusa. Recientemente, ter Horst et al.³⁶ realizaron un estudio de EEG de amplitud integrada (aEEG) en 61 recién nacidos a término portadores de CC cianógenas y acianógenas, encontrando que, antes de la cirugía, la mayoría de los infantes tenían un aEEG anormal. Los patrones de la actividad de base fueron moderadamente anormales en el 45% y severamente anormales en 14% de los casos. En 19% de los bebés se encontró actividad epileptiforme. Nuestros resultados coinciden con los trabajos previos citados, un alto porcentaje de alteraciones electroencefalográficas en niños con CC severas, siendo éstas básicamente de tipo epileptiforme y/o inmadurez de la actividad de base. Es importante destacar que ninguno de los casos presentados aquí mostró alteraciones neurológicas significativas, lo cual ha sido reportado en varios estudios con anterioridad,^{20,22,28,37} sin embargo el EEG fue patológico en un porcentaje alto de los casos indicando que existen alteraciones subclínicas del SNC, tanto en las CC cianógenas como en las acianógenas. En ambos casos existe una baja oxigenación cerebral, aunque por mecanismos diferentes, en las cianógenas hay mezcla de sangre oxigenada y no oxigenada con lo cual disminuye el aporte de oxígeno al cerebro, mientras en las acianógenas el trastorno hemodinámico conlleva a una hipoperfusión cerebral con el mismo resultado final.

Los resultados del presente trabajo, así como otros citados anteriormente ponen en evidencia que una

proporción importante de niños con CC muestran un EEG patológico antes de recibir tratamiento quirúrgico, lo cual permite suponer que al menos en estos casos ya existen alteraciones del SNC que podrían agravarse a consecuencia de los procedimientos quirúrgicos. La pregunta obvia es ¿por qué se producen alteraciones del SNC en los pacientes con CC severas?. En este sentido, Miller et al.¹² estudiaron 41 recién nacidos a término con CC mediante imágenes de resonancia magnética, espectroscopía por resonancia magnética e imágenes con tensor de difusión. Los autores calcularon el índice N acetilaspártato /colina, lactato/colina, difusibilidad promedio y anisotropía fraccional de los tractos nerviosos de la sustancia blanca, concluyendo que los niños a término con CC muestran anormalidades cerebrales difusas semejantes a las que presentan los bebés prematuros, lo que pudiera deberse a cambios en el flujo sanguíneo fetal debido al defecto cardíaco. Licht et al.³⁸ estudiaron 42 neonatos a término que padecían de síndrome de ventrículo izquierdo hipoplástico o transposición de grandes arterias, antes de recibir tratamiento quirúrgico. Evaluaron la circunferencia cefálica y la maduración global cerebral mediante imágenes de resonancia magnética. La circunferencia cefálica estuvo 1 desviación estándar por debajo de los patrones normales y las imágenes de RM revelaron un retardo de un mes en el desarrollo estructural del cerebro.

Más recientemente Limperopoulos et al.³⁹ compararon el volumen y el metabolismo cerebral, prospectivamente en 55 fetos con CC y 50 fetos normales usando imágenes volumétricas de resonancia magnética 3D y espectroscopía por resonancia magnética. Durante el 3er trimestre hubo una progresiva declinación en la edad gestacional, ajustada por el volumen cerebral total y la cavidad intracraneal de los fetos con CC con respecto a los controles, la relación N-acetil aspártato/colina aumentó progresivamente en el mismo trimestre en los controles, pero la velocidad aumento fue significativamente inferior en los fetos cardiopatas. Los autores concluyen que en los fetos con alguna CC, en el 3er trimestre tienen una edad gestacional menor que los normales y existe evidencia de un desarrollo neuroaxonal y metabolismo alterados, lo cual atribuyen a factores de naturaleza hemodinámica. Se han propuesto dos teorías con relación a la etiología del retardo en el crecimiento en los bebés con CC: 1.

Los fetos con un crecimiento alterado son más propensos a desarrollar defectos cardíacos y 2. La alteración de la circulación a consecuencia de la anomalía cardíaca puede conducir a disturbios en el flujo sanguíneo que afectarían el crecimiento y desarrollo cerebral en el feto. Cuando la circulación fetal está comprometida se produce una redistribución del flujo cerebral. Se incrementa el flujo diastólico en las arterias cerebrales y disminuye en la aorta descendente y las arterias umbilicales. Determinadas regiones del cerebro fetal pueden resultar más protegidas que otras. Existe un incremento de la respuesta autorregulatoria de las arterias cerebrales anteriores de modo que la redistribución del flujo favorece los lóbulos frontales. Sin embargo, se ha visto que las arterias cerebrales medias son menos reactivas y pierden reactividad más tempranamente durante un compromiso prolongado. Se ha encontrado que este mecanismo autorregulatorio, paradójicamente, presagia un desarrollo neurológico adverso.¹

El hecho de que una proporción alta de los casos con CC estudiados en el presente trabajo mostraran un EEG patológico, inmaduro o irritativo sugiere fuertemente que existe cierto nivel de daño al SNC probablemente a consecuencia de una afectación hemodinámica que pudiera haberse presentado desde la etapa intrauterina. Una posible especulación en relación a la actividad EEG epileptiforme focal es la presencia de alguna forma de heterotopia de la sustancia gris en algunos casos de CC. Esto conduciría a malformaciones del desarrollo cortical a causa de una migración neuronal anormal que puede ser producida por hipoxia, isquemia y otras formas de insulto al cerebro.⁴⁰ Estas poblaciones celulares pudieran encontrarse en cualquier parte del cerebro. Una de ellas es formando nódulos de neuronas ectópicas en la sustancia blanca subcortical o formando bandas continuas de diferente grosor, separadas de la corteza por una capa de sustancia blanca, conformando una capa subcortical de heterotopia.⁴¹ Este fenómeno se ha estudiado extensamente en casos de epilepsia.⁴²⁻⁴⁴ Se ha atribuido a este tipo de malformación la aparición de actividad epileptiforme, acompañada o no de crisis clínicas.^{44,45} Gabel y LoTurco⁴⁶ caracterizaron las neuronas contenidas en las lesiones de ectopias de la capa I y las que rodeaban a éstas, demostrando que las células ectópicas reciben aferencias excitatorias e inhibitorias directas de la corteza normotópica adyacente y pueden en sí mismas exhibir actividad epileptiforme.

Finalmente, es necesario explicar por qué los niños de esta muestra no han recibido tratamiento quirúrgico. La condición socioeconómica de todos ellos es muy desfavorable y la mayoría de ellos han sido diagnosticados tardíamente debido a que viven en zonas apartadas y no tienen acceso a atención médica especializada. En un caso los padres no han dado su consentimiento para cirugía por razones religiosas y otros padecen de hipertensión pulmonar severa que hace riesgosa la intervención. Estos se encuentran bajo tratamiento médico para minimizar el problema y poder ser intervenirlos bajo las mejores condiciones posibles. Por otra parte, la atención médica pública en México no es totalmente gratuita y después de hacérseles un estudio socioeconómico a los pacientes, se establece un costo que, en un gran número de casos, las familias no pueden solventar los gastos de intervenciones quirúrgicas complejas, lo que retrasa o impide el tratamiento.

Limitaciones

Idealmente la muestra de sujetos debería ser grande, aunque en muchos de los trabajos citados se han empleado muestras mucho más pequeñas que la estudiada en este trabajo. Hay que tomar en cuenta que las patologías de CC no son comunes y por otra parte los tipos de malformaciones cardíacas (cianógenas y acianógenas), así como sus consecuencias hemodinámicas son muy diversas lo que dificulta considerablemente en cualquier estudio reunir una muestra representativa en cuanto a homogeneidad y número. Para demostrar la hipótesis propuesta de heterotopia o desarrollo ectópico de sustancia gris es necesario realizar estudios posteriores de EEG y RMF simultáneos. En caso de deceso esto podría corroborarse con estudios histopatológicos postmortem. De cualquier manera en este trabajo se evidencia la presencia de alteración cerebral en casos de CC congénitas que pudieran ser de naturaleza funcional u orgánica, siendo este último punto el que no ha quedado esclarecido.

Conclusiones

Un alto porcentaje de niños portadores de CC severas muestra un EEG anormal con descargas de tipo epileptiforme, aunque sin manifestación clínica. Una posible explicación para este hallazgo es que el disturbio hemodinámico presente desde la etapa fetal en estos niños pudiera favorecer el desarrollo de pequeñas zonas de ectopia de la sustancia gris en áreas con predominancia de sustancia blanca que se ha demostrado suelen exhibir actividad de tipo epileptiforme. Esta hipótesis podría demostrarse empleando, simultáneamente, EEG y RMF los cuales permiten identificar claramente este tipo de lesiones. En nuestro conocimiento estos estudios no se han realizado en niños con CC y que presentan además EEG con actividad epileptiforme.

Bibliografía

1. Donofrio MT, Massaro AN. Impact of congenital heart disease on brain development and neurodevelopmental outcome. *Int J Pediatr*. 2010, Article ID 359390, doi:10.1155/2010/359390. Publicado on line agosto 24 2010. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2938447/?tool=pmcentrez>
2. Boneva RS, Botto LD, Moore CA., Yang Q, Correa A, Erickson JD. Mortality associated with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979-1997. *Circulation* 2001; 103: 2376–2381.
3. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1890-1900.
4. Calderón-Colmenero J, Cervantes-Salazar JL, Curi-Curi PJ, Ramírez-Marroquín S. Congenital heart disease in Mexico. Regionalization proposal. *Arch Cardiol Mex* 2010; 80: 133-140.
5. Bellinger DC, Wypij D, duDuplessis AJ, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G, Newburger LW. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: The Boston circulatory arrest trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1385-1396.
6. Wernovsky G, Shillingford AJ, Gaynor JW. Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 94-99.
7. Hövels-Gurich HH, Konrad K, Skorzenski D, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, Seghaye MC. Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1425-1430.
8. Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RF, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics* 2008; 121: 759-767.
9. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci* 2001; 21: 1302-1312.
10. Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, Wernovsky G, Kuypers MK, Clancy RR, Montenegro LM, Mahle WT, Newman MF, Saunders AM, Nicolson SC, Spray TL, Gaynor JW. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 692-704.
11. Licht DJ, Agner S, Montenegro LM, Nicolson SC, Silvestre D, Tabbutt S. Preoperative MRI abnormalities are common in full-term infants with severe CHD and resemble lesions in pre-term infants. *Neuropediatrics* 2006; 37(Suppl 1): S1–183.
12. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, Karl T, Azakie A, Ferriero DM, Barkovich AJ, Vigneron DB. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1928-1938.
13. Pressler RM, Boylan GB, Morton M, Binnie CD, Rennie JM. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 31-37.
14. González de Dios J, Moya M, Vioque J. Factores de riesgo predictivos de secuelas neurológicas en recién nacidos a término con asfixia perinatal. *Rev Neurol* 2001; 32: 210-216.
15. Sinclair DB, Campbell M, Byrne P, Prasertsom W, Robertson CM. EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 655-659.

16. Legido A, Clancy RR, Berman PH. Neurologic outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. *Pediatrics* 1991; 88: 583-596.
17. Marret S, Parain D, Menard JF, Blanc T, Devaux AM. Prognostic value of neonatal electroencephalography in premature newborn less the 33 weeks of gestational age. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1997; 102: 178-185.
18. Jiménez R, Figueras J, Cañadel D, Bostet F, Cruz M. Factores pronósticos en la encefalopatía hipoxicoisquémica del recién nacido a término. *Ann Esp Pediatr* 1989; 31: 189-195.
19. Van Lieshout HB, Jacobs JW, Rotteveel JJ, Geven W, v't Hof M. The prognostic value of the EEG in asphyxiated newborns. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 203-207.
20. Limperopoulos C., Majnemer A., Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C, et al. Functional limitations in young children with congenital heart defects after cardiac surgery. *Pediatrics* 2001; 108: 1325-1331.
21. Hövels-Gürich HH, Seghaye MC, Schnitker R, Wiesner M, Huber W, Minkenberg R, Kotlarek F, Messmer BJ, Von Bernuth G. Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:448-458.
22. Palencia R. Complicaciones neurológicas del paciente con cardiopatía. *Rev Neurol* 2002; 35: 279-285.
23. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open-heart surgery. *J Pediatr* 2006; 148: 72-77.
24. Gaynor JW, Wernovsky G. Long-term neurologic outcomes in children with congenital heart disease. En: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editores. *Avery's diseases of the newborn*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 896-901.
25. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C. Developmental and functional outcomes at school entry in children with congenital heart defects. *J Pediatr* 2008; 153: 55-60.
26. Wernovsky G. Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2006; 16: 92-104.
27. Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G. Intellectual, neuropsychological, and behavioral functioning in children with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 449- 455.
28. Sarajuuri A, Jokinen E, Puosi R, Eronen M, Mildh L, Mattila I, Valanne L, Lönnqvist T. Neurodevelopmental and neuroradiologic outcomes in patients with univentricular heart aged 5 to 7 years: Related risk factor analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1524-1532.
29. Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G. Neurocognitive consequences of surgically corrected congenital heart defects: A review. *Neuropsychol Rev* 2006; 16: 65-85.
30. Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G. Neuropsychological performance in school-aged children with surgically corrected congenital heart disease. *J Pediatr* 2007; 151: 73-78.
31. Palmén M, de Jong PL, Klieverik LMA, Venema AC, Meijboom FJ, Bogers JJC. Long-term follow-up after repair of Ebstein's anomaly. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 48-54.
32. Hövels-Gürich HH, Bauer SB, Schnitker R, Willmes- von Hinckeldey K, Messmer BJ, Seghaye MC, Huber W. Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 378-386.
33. Sahu B, Chauhan S, Kiran U, Bisoi A, Ramakrishnan L, Nehra A. Neuropsychological function in children with cyanotic heart disease undergoing corrective cardiac surgery: effect of two different rewarming strategies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 505-510.
34. Simons JS, Glidden R, Sheslow D, Pizarro C. Intermediate neurodevelopmental outcome after repair of Ventricular Septal Defect. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1586-1592.
35. Kohner EM, Allen EM, Saunders KB. Electroencephalogram and retinal vessels in congenital cyanotic heart disease before and after surgery. *Brit Med J* 1967; 4: 207-210.
36. ter Horst HJ, Mud M, Roofthoof MT, Bos AF. Amplitude integrated electroencephalographic activity in infants with congenital heart disease before surgery. *Early Hum Dev* 2010; 86: 759-764.
37. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. *Pediatrics* 1999; 103: 402-408.
38. Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, Wernovsky G, Montenegro LM, Nicolson SC, et al. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 529-537.
39. Limperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney DB, Newburger JW, Brown DW, Robertson RL Jr, Guizard N, McGrath E, Geva J, Annese D, Dunbar- Masterson C, Trainor B, Laussen PC, du Plessis AJ. Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation* 2010; 121: 26-33.
40. Luhmann HJ, Raabe K. Characterization of neuronal migration disorders in neocortical structures: I. Expression of epileptiform activity in an animal model. *Epilepsy Res* 1996; 26: 67-74.
41. Kobayashi E, Bagshaw AP, Grova C, Gotman J, Dubeau F. Grey matter heterotopia: what EEGfMRI can tell us about epileptogenicity of neuronal migration disorders. *Brain* 2006; 129: 366-374.
42. Raymond AA, Fish DR, Stevens JM, Sisodiya SM, Alsanjari N, Shorvon SD. Subependymal heterotopia: a distinct neuronal migration disorder associated with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:

1195-1202.

43. Sisodiya SM. Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 29-38.

44. Tyvaert L, Hawco C, Kobayashi E, LeVan P, Dubeau F, Gotman J. Different structures involved during ictal and interictal epileptic activity in malformations of cortical development: an EEG-fMRI study. *Brain* 2008; 131: 2042-2060.

45. Lengler U, Kafadar I, Neubauer BA, Krakow K. fMRI correlates of interictal epileptic activity in patients with idiopathic benign focal epilepsy of childhood. A simultaneous EEG-functional MRI study. *Epilepsy Res* 2007; 75: 29-38.

46. Gabel LA, LoTurco JJ. Electrophysiological and morphological characterization of neurons within neocortical ectopias. *J Neurophysiol* 2001; 85: 495-505.