

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**HIPOGLUCEMIA NEONATAL COMO FACTOR DE RIESGO DE
EPILEPSIA INFANTIL**

AUTOR: PABLO AGUSTIN VIGO TRIGOSO

ASESOR: DRA. REVOREDO LLANOS, SILVIA ÚRSULA

TRUJILLO – PERÚ

2017

DEDICATORIA

A Dios, por haberme dado el don de la vida , por ser siempre mi buen pastor , por amarme con un amor preferencial, liderando la barca de mi vida haciendo así que mi corazón arda de amor y por permitirme estudiar esta noble y extraordinaria carrera.

A Santa María, por haberme cuidado desde siempre, ya que con tus cariños maternales has ido guiando mis pasos y sobre todo por enseñarme con su fiat amoroso a seguir con alegría y valentía al Señor Jesús.

A mis padres Suiberto y Amparo, Por haberme apoyado en todo momento, por su ejemplo de servicio, sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su inmenso e incondicional amor.

A mis hermanos Julio y Ana, Por haberme apoyado en todo momento dado su amor incondicional, sus consejos y paciencia durante estos años; pero más que nada por creer en mí.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS y Santa María, por amarme, cuidarme siempre de manera incondicional y permitirme alcanzar cada meta trazada.

A mi padre Suiberto, por confiar en mí, ser paciente, noble y enseñarme con su ejemplo a ser espiritual, honesto e íntegro.

A mi madre Amparo, por ser pertinaz, por preocuparse de cada paso que doy, por cuidarme y porque con su amor incondicional me enseña a amar.

A mi hermano Julio, por ser como un padre, por enseñarme a salir adelante a pesar de las adversidades y con su ejemplo esforzarme para ser mejor.

A mi asesora Silvia Revoredo Llanos, porque gracias a su carisma y sencillez me orientaron a elegirla como mi mentora, quién me brindó su colaboración y su amplio conocimiento para que pudiera hacerse realidad este trabajo y a la vez por aprender mucho más sobre esta especialidad tan hermosa como es Pediatría.

*A mí cuñada **Claudia** por haber traído tanta alegría a casa, por cuidar de mi hermano y motivarme a acabar este trabajo.*

*A mis sobrinos **Cristina, Sofía y Liam** que con su inocencia y pureza me enseñan el valor de la vida.*

*A mis amigos **Luis Carlos, Claudia María y Claudia Cecilia**, por ser incondicionales, por ser parte de mi familia, por haber estado en las buenas y en las malas y por qué juntos luchamos por nuestros anhelos e ideales.*

*Al **Movimiento de Vida Cristiana y Familia Sodalite** que me permitieron vivir los momentos más hermosos y felices de mi vida colmados de amor, entrega, reflexión y apostolado.*

Y a todos los que nunca dudaron que este día llegaría: a mis tíos, primos y amigos, que de manera especial influyeron de manera positiva en mí, por ser proveedores de fuerza, voluntad, de ganas de seguir y salir adelante , sin importar cuan dura sea la meta.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la hipoglucemia neonatal es factor de riesgo de epilepsia infantil en niños atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.

Material y método: Se llevó a cabo un estudio de tipo, analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 188 niños en dos grupos: con y sin diagnóstico de epilepsia infantil, correspondiendo 19 y 169, respectivamente, por cada caso se tomó 9 controles los cuales acudieron al Hospital Belén de Trujillo en el periodo de Enero 2011 a Diciembre del 2016.

Resultados: De 188 pacientes pediátricos, el promedio de edad con Epilepsia Infantil es de 4 años teniendo un rango de edades entre 1 año a 10 años, con una mediana de 3 años, siendo también 3 años la moda, además, el promedio de edad sin Epilepsia Infantil es de 2 años teniendo un rango de edades entre 1 año a 13 años, con una mediana de 1 año siendo también 1 año la moda. La frecuencia de sexo masculino en el grupo de Epilepsia infantil fue de 47.37% mientras que los pacientes con sexo femenino en el grupo de Epilepsia infantil fue de 52.63%. La frecuencia de Hipoglucemia neonatal en el grupo con Epilepsia infantil fue de 31.58% mientras que en el grupo sin Epilepsia infantil fue de 11.83%. (OR: 3.44; IC 95%(1.23 – 9.60); $P < 0.05$), (χ^2 :5.59; $P < 0.02$), (Corrección de Yates: 4.05; $P < 0.04$), (Prueba exacta de Fisher; $P < 0.03$).

Conclusiones: La hipoglucemia neonatal es factor de riesgo de epilepsia infantil en el Hospital Belén de Trujillo.

Palabras clave: Factor de Riesgo, Hipoglucemia neonatal, Epilepsia infantil.

ABSTRACT

Objective: To determine whether neonatal hypoglycemia is a risk factor for childhood epilepsy in children attended at the Hospital Belén de Trujillo.

Material and method: An analytical, observational, retrospective, case-control study has been conducted. The study population consisted of 188 children in two groups: with and without a diagnosis of childhood epilepsy, corresponding to 19 and 169, respectively, for each case, 9 controls were taken, all of whom attended the Hospital Belén de Trujillo in the period from January 2011 to December 2016.

Results: Of 188 pediatric patients, the average age of children with Epilepsy is 4 years, ranging from 1 year to 10 years, with a median of 3 years, with 3 years being the mode, in addition, the average age without Epilepsy Infant is 2 years old having a range of ages from 1 year to 13 years, with a median of 1 year, being also 1 year mode. The frequency of male sex in the infantile epilepsy group was 47.37% while the female patients in the infantile epilepsy group was 52.63%. The frequency of neonatal hypoglycemia in the infantile epilepsy group was 31.58%, while in the group without infantile epilepsy it was 11.83%. (OR: 3.44; IC 95 % (1.23 – 9.60); $P < 0.05$), (χ^2 :5.59; $P < 0.02$), (Yates Correction: 4.05; $P < 0.04$), (Fisher Exact Test; $P < 0.03$).

Conclusions: Neonatal hypoglycemia is a risk factor for childhood epilepsy at Hospital Belén de Trujillo.

Keywords: Risk Factor, Neonatal hypoglycemia, Childhood epilepsy.

ÍNDICE

	Página
DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTO.....	ii
RESUMEN.....	iv
ABSTRACT.....	v
I.- INTRODUCCIÓN:.....	01
1.1. Marco Teórico.....	01
1.2. Antecedentes.....	06
1.3. Justificación.....	08
1.4. Problema	08
1.5. Hipótesis	09
1.5.1. Hipótesis Nula.....	09
1.5.2. Hipótesis Alterna.....	09
1.6. Objetivos	09
1.6.1. Objetivo General.....	09
1.6.2. Objetivos Específicos.....	09
II.- MATERIAL Y MÉTODO:	10
2.1. Población de estudio.....	10
2.1.1. Población diana.....	10
2.1.2. Población de estudio.....	10

	Página
2.2. Criterios de Selección.....	10
2.2.1. Criterios de Inclusión.....	10
2.2.2. Criterios de Exclusión.....	11
2.3. Muestra.....	11
2.3.1. Unidad de Análisis.....	11
2.3.2. Muestreo.....	11
2.3.3. Fórmula para el tamaño de la muestra.....	11
2.4. Diseño.....	13
2.5. Variables y operacionalización de las variables.....	13
2.6. Procedimiento.....	15
2.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	15
2.8. Procesamiento y análisis estadístico.....	16
2.8.1. Estadística descriptiva.....	16
2.8.2. Estadística Inferencial.....	16
2.8.3. Estadígrafo propio del estudio.....	17
2.9. Consideraciones éticas.....	18
III.-RESULTADOS.....	19
IV.-DISCUSION.....	23
V.-CONCLUSIONES.....	26
VI.-RECOMENDACIONES.....	27
VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
VIII.-ANEXOS.....	32

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
TABLA N° 01.....	19
TABLA N° 02.....	21

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Página
GRÁFICO N° 01.....	33
GRÁFICO N° 02.....	34
GRÁFICO N° 03.....	35
GRÁFICO N° 04.....	36

ÍNDICE DE CUADROS

	Página
CUADRO N° 01.....	13
CUADRO N° 02.....	14
CUADRO N° 03.....	17

I. INTRODUCCIÓN

1.1. MARCO TEÓRICO

Las convulsiones son emergencias médicas que necesitan ser valoradas y tratadas con premura. La mayoría de las convulsiones son reactivas, secundarias a una alteración subyacente y una diversidad de estas alteraciones deben ser consideradas, buscadas y tratadas ¹. Entendemos a la convulsión como una perturbación transitoria e involuntaria de la conciencia, del comportamiento, de la actividad motora, de la sensación o la función autonómica causadas por una tasa excesiva y una hipersincronía de descargas eléctricas de un grupo de neuronas ².

La epilepsia se presume cuando hay reiteración de convulsiones. La causa y el espectro clínico de la epilepsia son muy amplios en los niños ³.

La epilepsia es una de las dolencias neurológicas más comunes en el mundo, pero las estimaciones carecen de precisión y no proporcionan una estimación de la proporción con epilepsia activa. Los estudios epidemiológicos que describen la carga de la epilepsia en los últimos 40 años son problemáticos. Los datos sobre la epilepsia siguen siendo escasos en muchas partes del mundo, mientras que los datos disponibles son inconsistentes debido a las diferencias en los marcos de muestreo, las definiciones de casos y las mediciones ⁴. Sin embargo, actualmente la prevalencia mundial estima que aproximadamente 50 millones de personas sufren de epilepsia, siendo los menores de 15 años aproximadamente el 25% ⁵.

La Liga Internacional Contra La Epilepsia definió de manera práctica en el 2014 a la epilepsia como una enfermedad cerebral con las siguientes características: 1) Al menos dos crisis convulsivas no provocadas (o reflejas) que ocurren con un periodo aparte mayor de 24 horas 2) Una crisis convulsiva no provocada (o refleja) con una probabilidad de nuevas crisis similares al riesgo general de recurrencia (de al menos

60%) luego de dos crisis no provocadas, ocurriendo dentro de los próximos 10 años. 3) El diagnóstico de un síndrome epiléptico ⁶.

Para determinar los factores causales de la epilepsia en la población general, se han publicado numerosos trabajos observacionales. Téllez J, et al, en Canadá, analizaron a 241 personas quienes padecían de epilepsia, encontrando que la mayor proporción de casos estaba asociado al factor de “historia familiar de epilepsia” ⁷.

Al-Rajeh S, et al, en Arabia Saudita, estudiaron a más de veintitrés mil personas, de las cuales el 24% de los casos tenía al menos un familiar con epilepsia y el 4% presentó alguna lesión en la cabeza, de manera similar el 4% tuvo alguna vez una infección neurológica en la infancia ⁸.

Huseyinoglu N, et al, en Turquía, determinaron la prevalencia y factores asociados a epilepsia infantil en 1625 niños residentes de entre 6 y 14 años, sus resultados arrojaron que existe la prevalencia de epilepsia de 9,8/1000, y que los factores asociados a epilepsia fueron en su mayoría las convulsiones febriles, antecedentes familiares de epilepsia y antecedente de enfermedad materna grave durante el embarazo ⁹.

Pavlidou E, et al, en Suecia, realizaron un estudio prospectivo en 560 niños que presentaron convulsiones febriles, el 5,4% de ellos al cabo de 4-6 meses fueron diagnosticados con epilepsia, por lo que concluyeron que el riesgo de aparición de epilepsia en niños con convulsiones febriles es de 2-4% ¹⁰.

Rabie F, et al, en Asia, investigaron un estudio de casos y controles que incluyó 230 niños entre 6 a 18 años, de los cuales 20 de ellos tenían epilepsia, siendo la historia familiar de epilepsia (OR de 7.84) y traumatismo encéfalo craneano (OR de 5.27) los principales factores de riesgo, seguidos de la convulsión febril en la infancia que aumentó el riesgo de epilepsia en 1.64 veces ¹¹.

Rozo V, et al, en Colombia, estudiaron una serie de 210 casos con epilepsia, ellos encontraron que de los factores de riesgo neonatales, la hipoglicemia alcanzó la mayor proporción con 46.8% de casos ¹².

La hipoglucemia neonatal es una alteración metabólica importante a menudo observada en recién nacidos prematuros o pequeños para la edad gestacional, pero también ocurre en los neonatos a término enfermos y en los recién nacidos de madres con diabetes ¹³. Así como en retraso crecimiento intrauterino , síndrome Beckwith-Wiedemann , enfermedad hemolítica , síndrome desregulación islotes pancreáticos , adenoma islotes pancreáticos, estrés perinatal (asfixia perinatal , sepsis , policitemia , hipotermia), drogas maternas (propranol , agentes orales hipoglucemiantes) , deficiencia hipotalámica y/o hipopituitaria y errores congénitos del metabolismo ¹⁴.

La frecuencia estimada depende de la definición utilizada para la hipoglicemia neonatal también de la población investigada, el método y la parte sanguínea medida ¹⁵.

En Estados Unidos, la incidencia de hipoglucemia sintomática en los recién nacidos se estima en 1,3-3 por 1000 nacidos vivos ¹⁶. En Japón, en los recién nacidos de 35-36 semanas de gestación, más del 80% de los ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales después del nacimiento se debieron a apnea o hipoglucemia neonatal ¹⁷ . En Nueva Zelanda, una unidad de cuidados intensivos reportó que el 50% de los bebés tenían hipoglucemia neonatal ¹⁸.

Para definir hipoglucemia neonatal de manera operacional se requiere de una concentración específica de glucosa en la sangre siendo este un tema de gran controversia ¹⁹. Sin embargo, se acepta que HN se define por un nivel de glucosa en plasma de menos de 30 mg/dL en las primeras 24 horas de vida y menos de 45 mg/dL a partir de entonces ²⁰. En Perú, la guía del 2015 del Ministerio de Salud establece como definición de hipoglicemia neonatal cuando el valor está por debajo de 45 mg/dL en neonatos a término o pretérmino, al menos en dos mediciones consecutivas ²¹.

Los síntomas de hipoglucemia neonatal se dividen en dos: la disminución de la disponibilidad de glucosa para el cerebro y la estimulación adrenérgica. Los signos clínicos varían desde asintomáticos a trastornos graves del sistema nervioso central (falta de respuesta, letargia, hipotonía, mala alimentación, nerviosismo, temblores, irritabilidad, estupor, convulsiones, vómitos) y cardiopulmonares (insuficiencia cardíaca congestiva, cianosis, apnea, e hipotermia). Además, las manifestaciones del sistema nervioso autónomo incluyen palidez, diaforesis, taquicardia, hambre, ansiedad, náuseas y vómitos ^{22, 23, 24, 25}.

Los signos clínicos agudos y las secuelas a largo plazo en neonatos pueden ocurrir dentro de una amplia gama de valores bajos de glucosa en plasma. La mayor importancia en la creación de daño permanente, es la duración y la gravedad de la hipoglucemia neonatal ²⁶.

La hipoglucemia sostenida, repetitiva y niveles muy bajos de glucosa en neonatos pueden causar daño neurológico, retraso mental y epilepsia ²⁷. Incluso la hipoglicemia transitoria (una sola concentración inicial de glucosa baja, seguida de un segundo valor por encima de un punto de corte) se asocia con un bajo rendimiento académico posterior, según lo que reportaron Kaiser J, et al, en el 2015 ²⁸. Además, el daño cerebral permanente se encuentra en el 25-50% de los pacientes con hipoglucemia sintomática recurrente grave menor de 6 meses de edad ¹⁶.

A si también, las convulsiones representan una disfunción neurológica aguda causada por la hipoglucemia y es probable que se asocien con un resultado adverso del desarrollo neurológico ²⁹.

La asociación de la hipoglucemia neonatal y epilepsia en niños ha sido estudiada en diferentes países, con resultados variables. Canpolat M, et al , en el 2014, encontraron que los factores de riesgo para epilepsia infantil fueron antecedentes familiares de epilepsia 33%, problemas perinatales 18%, trauma en la cabeza en 5%, enfermedad cerebrovascular en 2% e hipoglucemia en el período neonatal en 1% ³⁰.

La Fisiopatología de como la hipoglucemia neonatal produce epilepsia infantil aún no está clara pero se puede extrapolar del mecanismo de muerte neuronal asociado a la hipoglucemia³¹. Ya que el cerebro depende del aporte continuo de glucosa para su buen funcionamiento por lo que cuando éste se interrumpe puede presentar daño neuronal, siendo más sensibles la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado³².

El mecanismo de muerte neuronal por la hipoglucemia se explica principalmente por la excitotoxicidad del glutamato a nivel sináptico cuya liberación de la presinapsis se da por la fusión vesicular dependiente de Ca^{2+} . La excitotoxicidad se refiere a la capacidad del glutamato, de causar neurodegeneración por la estimulación prolongada de sus receptores postsinápticos³³. La captura de glutamato es dependiente Na^+ y por tanto está acoplada al gradiente electroquímico de Na^+/K^+ , que le sirve de fuerza motora para transportar dicho aminoácido al interior de la célula³⁴. El proceso de captura es por tanto dependiente de energía pues el mantenimiento del gradiente de Na^+/K^+ depende del funcionamiento de las bombas Na^+/K^+ que son dependientes de ATP³¹.

La acumulación de glutamato en el espacio sináptico puede deberse básicamente a dos eventos: que su liberación esté aumentada o que los sistemas de captura estén comprometidos. Ambas posibilidades son factibles, Pues al colapsarse el gradiente electroquímico, la membrana presináptica se despolariza y se activan los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje incrementándose la concentración intracelular de este ión. El aumento de Ca^{2+} intracelular favorece la liberación por exocitosis del neurotransmisor. Por otra parte, si el estado energético no es el óptimo por la ausencia de glucosa, se altera el proceso de captura que es dependiente de energía³⁵.

Dentro de este marco el glutamato comienza a aumentar a nivel sináptico lo que causa a nivel postsináptico la sobreactivación de sus 2 receptores iónicos como son los no-NMDA y NMDA, En los canales activados por NMDA, una partícula bloqueante extrínseca, el Mg^{2+} extracelular, se une a un sitio del poro del canal abierto y actúa como un tapón, bloqueando el flujo de corriente. Cuando la membrana se despolariza por la

acción de glutamato en los receptores no-NMDA, el Mg^{2+} es expulsado del canal por repulsión electrostática, lo que permite la entrada de Na^+ y de Ca^{2+} . Por consiguiente el receptor NMDA produce aumento intracelular de Ca^{2+} a nivel postsináptico lo cual activa diversas enzimas ³⁶.

El aumento de Ca^{2+} activa endonucleasas y proteasas, como las calpaínas. Las primeras provocan daño al ADN y las segundas se han asociado a la activación de algunas cascadas de muerte³⁷.

Este aumento de Ca^{2+} es amortiguado por la mitocondria, pero si ésta se sobrecarga de Ca^{2+} , interrumpe la síntesis de ATP y se induce la apertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial. A través del cual pueden salir moléculas involucradas en algunas vías de muerte, como son el factor inductor de la apoptosis y el citocromo C. Este último, forma parte de un complejo junto con la caspasa 9, que al ensamblarse se autoactiva y es capaz de activar a la caspasa 3, que es efectora de la muerte apoptótica. A su vez la actividad de la cadena transportadora de electrones, en especial la de los complejo I y IV disminuye, además de que aumenta la liberación de especies reactivas de oxígeno. Estas establecen un estado de estrés oxidativo que favorece la lipoperoxidación que desestabiliza la membrana culminando en muerte celular ^{38, 39}.

Por último el aumento de Ca^{2+} activa a la óxido nítrico sintasa generando óxido nítrico el que junto con las especies reactivas de oxígeno reaccionan en el citosol produciendo peroxinitrito, siendo este capaz de causar daño al ADN. El daño al ADN activa a la enzima poli-ADP ribosa polimerasa, la cual al sobreactivarse consume NAD y ATP induciendo una falla energética y por consiguiente la muerte neuronal⁴⁰.

1.2. ANTECEDENTES

Caraballo RH, et al (Argentina, 2004) describieron que hay epilepsia de gravedad variable después de la hipoglucemia neonatal. El estudio incluyó 15 pacientes (9 varones y 6 mujeres) con hipoglucemia neonatal asociados con epilepsia y/o lesiones cerebrales

posteriores, la edad media fue de 12 años (rango 3-22 años), la hipoglucemia ocurrió dentro de las 48 horas de vida. La edad mediana del inicio de la convulsión fue de 2 años, con un rango de 5 meses a 10 años ⁴¹.

Tekgul, et al (Norteamérica, 2006), determinaron en su estudio que la hipoglucemia era la causa en el 2% de las convulsiones neonatales. El estudio incluyó 89 bebés a término con convulsiones clínicas neonatales que fueron sometidos a un examen neurológico, electroencefalografía (EEG), neuroimagen y extensas pruebas diagnósticas en el período neonatal además se vio que la relación estadística entre la etiología de las convulsiones neonatales y el mal resultado fue altamente significativa ($P < 0,001$) ⁴².

Burns CM, et al (Norteamérica, 2008) informaron sobre el espectro de anomalías cerebrales en las resonancias magnéticas de los recién nacidos con hipoglucemia sintomática. Se estudió a 35 recién nacidos a término con exploraciones de resonancia magnética cerebral precoz tras hipoglucemia neonatal sintomática (nivel mediano de glucosa: 1 mmol / L) sin evidencia de encefalopatía hipóxico-isquémica. Los datos perinatales se compararon con datos equivalentes de 229 neonatos de edad neurológica normal (sujetos control), para identificar los factores de riesgo de hipoglucemia. En el 94% de los lactantes con hipoglucemia se presentaron anomalías, siendo severas en el 43%. 23 lactantes (65%) demostraron alteraciones a los 18 meses ⁴³.

Cowan Frances (India, 2009) realizaron un estudio con pacientes que tenían diagnóstico de epilepsia infantil donde se relacionó como factor de riesgo la hipoglucemia. Analizaron a 100 pacientes con epilepsia, 83 de los cuales tenían imágenes cerebrales y / o un claro diagnóstico metabólico o genético. La mayoría de los 83 bebés tenían evidencia de lesión cerebral de inicio perinatal y en el subconjunto más grande de estos, el patrón de lesión sugirió hipoglucemia como una causa ⁴⁴.

Udani V, et al (India, 2009), concluyeron en su estudio que la hipoglucemia neonatal es la etiología más común de la epilepsia infantil sintomática. En el estudio se reclutó 63 niños y 37 niñas teniendo la edad media de inicio de la convulsión fue de 13,9 meses. La

lesión cerebral hipoglucémica neonatal fue observada en 23 pacientes y fue la causa más frecuente de epilepsia. El coeficiente kappa para el diagnóstico de la lesión cerebral hipoglucémica neonatal fue de 0,83; además las etiologías perinatales que dañan el cerebro, especialmente la hipoglucemia neonatal, son responsables de la mitad de las epilepsias sintomáticas en los primeros 3 años de vida ⁴⁵.

Yang G, et al (China, 2016) indicaron que en su estudio la lesión cerebral por hipoglucemia neonatal se asocia con el posterior desarrollo de espasmos infantiles. Se analizaron 18 pacientes que desarrollaron espasmos infantiles varios meses después de la hipoglucemia neonatal. Estos pacientes desarrollaron espasmos infantiles de entre 2 y 10 meses (media, 4,9 meses) tras el diagnóstico de hipoglucemia neonatal ⁴⁶.

1.3. JUSTIFICACIÓN

La actual investigación está encaminada a corroborar si la hipoglicemia neonatal es un factor de riesgo de epilepsia infantil, la cual consigna actualmente un importante problema de salud, a su vez la hipoglicemia neonatal trae consigo diversas complicaciones futuras entre ellas las alteraciones neurológicas como la epilepsia que representa un número variable de casos en los diferentes estudios internacionales, sin embargo aún es desconocido en nuestro medio. El cual cuenta con escasos trabajos acerca de la epilepsia infantil y de sus posibles factores de riesgo, por lo que el presente estudio pretende brindar información al personal de salud, dando a conocer la relación de niños que tienen valores bajos de glicemia al nacer con la epilepsia infantil.

1.4. PROBLEMA

¿Es la hipoglucemia neonatal factor de riesgo de epilepsia infantil en niños atendidos en el Hospital Belén de Trujillo entre enero del 2011 a diciembre del 2016?

1.5. HIPÓTESIS

1.5.1. **Nula:** La hipoglucemia neonatal no es factor de riesgo de epilepsia infantil en niños atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero del 2011 a diciembre del 2016.

1.5.2. **Alternativa:** La hipoglucemia neonatal si es factor de riesgo de epilepsia infantil en niños atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero del 2011 a diciembre del 2016.

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. GENERAL:

- Determinar si la hipoglucemia neonatal es factor de riesgo de epilepsia infantil en niños atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero del 2011 a diciembre del 2016.

1.6.2. ESPECIFICOS:

- Determinar la frecuencia de hipoglucemia neonatal en niños con epilepsia en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero del 2011 a diciembre del 2016.
- Determinar la frecuencia de hipoglucemia neonatal en niños sin epilepsia en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero del 2011 a diciembre del 2016.
- Comparar la frecuencia de hipoglucemia neonatal de niños con y sin epilepsia en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero del 2011 a diciembre del 2016.

II. MATERIAL Y MÉTODOS:

2.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

2.1.1. **Población diana:** La población estuvo conformada por niños con epilepsia atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante los años 2011-2016

2.1.2. **Población de estudio:** La población estuvo conformada por todos los pacientes pediátricos con epilepsia atendidos en el Hospital Belén de Trujillo, entre los años 2011-2016 y que cumplan con los siguientes criterios selección.

2.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

2.2.1. Criterios de inclusión

Grupo de casos:

- ✓ Niño con diagnóstico de epilepsia.
- ✓ Edad menores de 14 años.
- ✓ Niño con historia clínica completa en la que se encuentren antecedentes perinatales.

Grupo de controles:

- ✓ Niño sin diagnóstico de epilepsia.
- ✓ Edad menores de 14 años.
- ✓ Niño con historia clínica completa en la que se encuentren antecedentes perinatales.

2.2.2. Criterios de exclusión:

- ✓ Niño con malformación congénita, con extremo bajo peso al nacer, que presentó sepsis neonatal.
- ✓ Paciente con trastorno neurológica causado por agente externo (tumor, traumatismo, infección en el sistema nervioso, hemorragia intracerebral, asfixia neonatal).
- ✓ Niño con familiares con diagnóstico de epilepsia.
- ✓ Niño con antecedentes de convulsiones febriles.
- ✓ Niño cuya madre presento enfermedades graves durante el embarazo.
- ✓ Niño que tuvo siendo Neonato trastorno hidroelectrolítico.

2.3. MUESTRA:

2.3.1. Unidad de Análisis:

Cada uno de los niños con epilepsia infantil atendidos en consultorios externos de Neuropediatría del Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2011-2016 que cumplan con los criterios de selección.

2.3.2. Unidad de Muestreo:

Cada una de las historias clínicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia atendido en consultorios externos de Neuropediatría del Hospital Belén de Trujillo, entre los años 2011-2016 que cumplen con los criterios de selección.

2.3.3. Fórmula para el Tamaño de la muestra:

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó dos estudios previos en donde se encontraron que la proporción de pacientes con Hipoglucemia neonatal sin Epilepsia Infantil fue 14,7%¹⁴ y la proporción de pacientes con Hipoglucemia neonatal que tuvieron Epilepsia Infantil fue 46,8%¹² ; Para aumentar el Poder estadístico por cada caso se utilizo 9 controles, usando la formula resulto que se necesita un total de 188

niños (19 casos y 169 controles), con nivel de confianza del 95%. Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la siguiente formula:

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

Donde:

n= muestra

$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$, para un nivel de confianza del 95%.

$Z_{1-\beta} = 0.84$, para un poder estadístico del 80%.

$c = \text{controles/casos} = 9/1 = 9$.

$p = (p_1 + p_2)/2 = 0.31$.

$p_1 =$ La frecuencia de la exposición entre los casos.(46.8%=0.47).

$p_2 =$ La frecuencia de la exposición entre los controles (14.7%=0.15).

Donde Resulto

$n = 18.77 \text{ casos}$

n = 19 paciente pediatricos con epilepsia

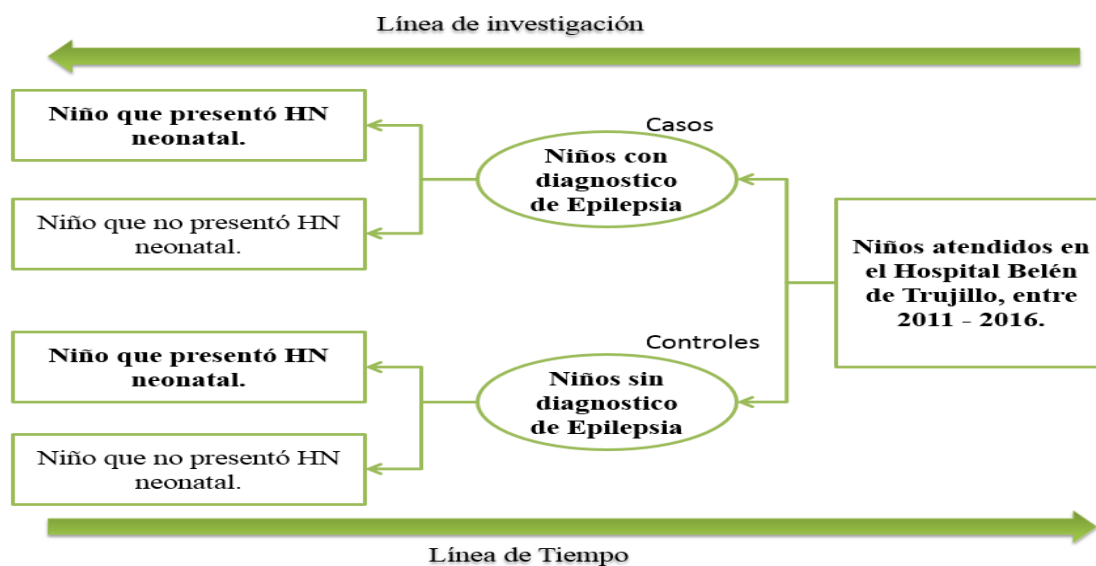
Casos : (Pacientes Pediatricos con Epilepsia) = 19

Controles: (Pacientes Pediatricos sin Epilepsia) = 169

2.4. DISEÑO:

Se realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo, comparativo de casos y controles.

Esquema:



HN: Hipoglucemia neonatal.

2.5. VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Cuadro N°1:

VARIABLE	ENUNCIADO	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICE
INDEPENDIENTE	Hipoglucemia Neonatal	Cualitativa	Nominal	< 45 mg/dl	SI
			dicotómica		NO
DEPENDIENTE	Epilepsia Infantil	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	SI
			dicotómica		NO

Cuadro N°2:

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional
Hipoglucemia neonatal	Conjunto de signos clínicos desencadenados por la baja concentración de glucosa en sangre, evidenciados cuando dicha concentración se encuentra por debajo de los 45 mg/dL ²¹ .	Diagnóstico hipoglucemia neonatal consignado en la historia clínica, aceptada para glicemia <45 mg/dL.
Epilepsia infantil.	Enfermedad cerebral con al menos dos crisis convulsivas no provocadas que ocurren con un periodo de separación mayor a 24 horas, o crisis convulsiva no provocada con probabilidad de nuevas crisis similar al riesgo general de recurrencia ($\geq 60\%$) luego de dos crisis no provocadas, ocurriendo dentro de los próximos 10 años o diagnóstico de un síndrome epiléptico ⁶ .	Diagnóstico de epilepsia niños menores de 14 años, consignado en la historia clínica.

2.6. PROCEDIMIENTO

Se solicitó la autorización para la ejecución del proyecto en el Hospital Belén de Trujillo, una vez obtenido el permiso correspondiente; se ingresaron al estudio las historias clínicas de los pacientes pediátricos con epilepsia y las historias clínicas de los pacientes con hipoglicemia neonatal atendidos en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2011-2016 que cumplan los criterios de selección correspondientes; por lo que se acudió al archivo de estadística del Hospital desde donde:

Se ingresó al Sistema Informático de Registro de Historias Clínicas, para obtener los códigos de niños con diagnóstico de epilepsia y niños con diagnóstico de hipoglicemia neonatal.

Se aplicó los criterios de selección en los niños y se eligió a los casos y controles mediante un muestreo aleatorio simple.

Se recogieron los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos. [Anexo 01].

2.7. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se obtuvo la información a través de fuentes secundarias mediante un documento de forma de registro de datos, en este caso la historia clínica, es así que la información de los sujetos del estudio se obtuvo de forma indirecta.

A su vez el instrumento de recolección de datos estuvo constituido en 3 secciones: 1) datos sociales (edad y sexo), 2) Verificación de su antiguo diagnóstico en época neonatal de Hipoglicemia (si/no), 3) Verificación con su actual diagnóstico de Epilepsia (si/no). [Anexo 01].

2.8. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El registro de datos estuvo consignado en las hojas de recolección de datos que se procesó empleando el programa IBM SPSS V.23 previa elaboración de base de datos en el programa Excel 2016. Los que luego fueron presentados en cuadros de entrada doble, así como gráficos de relevancia.

2.8.1. Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas. Los resultados fueron presentados en cuadros de doble entrada con número de casos y controles en cifras absolutas y porcentuales en decimales, además se adjuntaron gráficos de barras para facilitar la interpretación de resultados.

2.8.2. Estadística inferencial:

Se aplicó la prueba Chi Cuadrado para determinar si existe asociación entre los factores propuestos. Si P es $<$ de 0.05 existe asociación significativa, esperando sea favorable a la hipótesis formulada.

Se aplicó la prueba corrección de Yates o corrección de continuidad para determinar si existe asociación entre los factores propuestos por continuidad cuando al menos el valor de una frecuencia esperada es menor que 5. Si P es $<$ de 0.05 existe asociación significativa, esperando sea favorable a la hipótesis formulada.

Se aplicó el test exacto de Fisher para determinar si existe asociación entre los factores propuestos, utilizada en el análisis de tablas de contingencia. Si P es $<$ de 0.05 existe asociación significativa, esperando sea favorable a la hipótesis formulada.

Para medir el nivel de asociación se calculó el OR puntual e intervalico para el 95% de seguridad. Si OR es $>$ de 1 y está contenido en el intervalo de valores mayores de la

unidad, al factor propuesto se considera factor de riesgo; en caso contrario será un factor protector.

2.8.3. Estadígrafo propio del estudio:

Se realizó el cálculo de las medidas de frecuencia que podemos calcular como la proporción de casos con el factor de riesgo (respecto al total de casos) y la proporción de controles con el factor de riesgo (respecto al total de controles). Lógicamente, podemos calcular también las proporciones sin el factor de riesgo calculando los complementarios de los anteriores. La medida de asociación fundamental es la odds ratio. [Cuadro 03].

Cuadro N°03:

		EPILEPSIA INFANTIL		
		CASOS	CONTROLES	
		SI	NO	
HIPOGLUCEMIA NEONATAL	SI	A	B	A+B
	NO	C	D	C+D
		A+C	B+D	A+B+C+D

Odds ratio = $(a*d) / (c*b)$

2.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación contó con la autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Debido a que es un estudio de casos y controles en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias clínicas de los pacientes no requirió consentimiento informado pero se tomaron en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23) ⁴⁷ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA) ⁴⁸.

III. RESULTADOS

Tabla N°01. Características de los pacientes incluidos en el estudio en el Hospital Belén de Trujillo período 2011-2016

CARACTERÍSTICAS		Niños con epilepsia infantil (n=19)	Niños sin epilepsia infantil (n= 169)
Sociodemográficas			
Promedio		4	2
Rango		(1 -10)	(1-13)
Mediana		3	1
Moda		3	1
SEXO (Cantidad)			
Masculino		9	90
Femenino		10	79

FUENTE: HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO – *Archivo de historias clínicas: 2017*

❖ Chi cuadrado (0.24).

❖ $p < 0.63$.

❖ Odds Ratio (0.79).

El promedio de edad de niños con Epilepsia Infantil es de 4 años teniendo un rango de edades entre 1 año a 10 años, con una mediana de 3 años siendo 3 años la edad frecuente, además el promedio de edad de niños sin Epilepsia Infantil es de 2 años teniendo un rango de edades entre 1 año a 13 años, con una mediana de 1 año siendo también 1 año la edad frecuente.

Tabla N° 02: Hipoglucemia neonatal como factor de riesgo de epilepsia infantil en el Hospital Belén de Trujillo período 2011 – 2016:

HIPOGLUCEMIA NEONATAL	EPILEPSIA INFANTIL				TOTAL
	Si		No		
	Numero	Porcentaje	Numero	Porcentaje	
Si	6	31.58%	20	11.83%	26
No	13	68.42%	149	88.17%	162
TOTAL	19	100.0	169	100.0	188

FUENTE: HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO – *Archivo de historias clínicas: 2017*

- ❖ Chi cuadrado: 5.59 ; $p < 0.02$
- ❖ Corrección de Yates :4.05; $p < 0.04$
- ❖ Prueba exacta de Fisher ; $p < 0.03$
- ❖ $p < 0.05$
- ❖ Odds ratio: 3.44.
- ❖ Intervalo de confianza al 95%: (1.23 – 9.60).
- ❖ Probabilidad: 77.47%.

Se observa que la variable Hipoglucemia Neonatal expresa riesgo para adquirir epilepsia infantil lo que se traduce en un Odds ratio > 1 ; se expresa este mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95% , > 1 , y finalmente expresa significancia estadística de riesgo al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 5% tanto en las Pruebas de Chi cuadrado , Corrección de Yates y la prueba exacta de Fisher ; estas 3 condiciones permiten afirmar que esta variable es un factor de riesgo para Epilepsia infantil en el contexto de este análisis.

IV. DISCUSIÓN

La hipoglucemia neonatal es una complicación que se observa con mucha regularidad de hasta 7% en recién nacidos a término y hasta 14.7% en recién nacidos pretérminos ¹⁴.

Cuando el aporte de glucosa es escaso para mantener la homeostasis del metabolismo cerebral se provoca necrosis neuronal. Las consecuencias posteriores dependerán de la magnitud del daño neurológico ²¹. Si bien los episodios repetitivos y prolongados son más perjudiciales existe evidencia de que un episodio de hipoglucemia neonatal asintomática también puede ocasionar cierto grado de daño cerebral con secuelas²⁷.

Una de estas secuelas no estudiadas a profundidad es la epilepsia, la cual es la alteración neurológica más frecuente después de las cefaleas y se estima que afecta al 0.5-1.5% de la población.⁴⁹ Además es importante recalcar que la epilepsia tiene una distribución bimodal, siendo mayor en las dos primeras décadas de la vida ^{50, 51, 52}.

En nuestro estudio se aprecia diversos datos representativos de los grupos en comparación, a ciertas variables intervinientes en la presente investigación tales como son la edad y el sexo; donde se ve que la frecuencia de sexo masculino y femenino en el grupo de Epilepsia infantil fue de 47.37% y 52.63% respectivamente, también se ve que el promedio de edad de niños con Epilepsia Infantil es de 4 años con un rango de edades entre 1 año a 10 años, con una media de 3 años, una moda de 3 años, asimismo el promedio de edad de niños sin Epilepsia Infantil es de 2 años teniendo un rango de edades entre 1 año a 13 años, con una media de 1 año y moda de 1 año, dando una diferencia no significativa, todo lo cual representa una condición de uniformidad entre los grupos de estudio lo que representa un contexto apropiado para efectuar las comparaciones y de esta manera minimizar la posibilidad de sesgos.

Para comparar vemos que *Caraballo RH, et al* (Argentina, 2004) en su estudio describieron que la edad mediana del inicio de la convulsión fue de 2 años, con un rango de 5 meses a 10 años ⁴¹. Parecido a los resultados que obtuvimos de la muestra. Así también *Burns CM, et al* (Norteamérica, 2008) mencionaron que en su estudio 23 lactantes (65%) con hipoglucemia neonatal demostraron alteraciones neurológicas a los 18 meses ⁴³, teniendo junto con nuestro estudio un promedio similar. Por otra parte *Udani V, et al* (India, 2009) en su estudio refirieron que de las etiologías perinatales que lesionan al cerebro, especialmente la hipoglucemia neonatal, son responsables de la mitad de las epilepsias sintomáticas en los primeros 3 años de vida ⁴⁵, Todo lo cual nos permite ver que respecto a lo que se encontró en nuestro estudio con la bibliografía hay una similitud importante.

Por consecuente, como se evidencia hacemos efectivo el análisis que nos permitió confrontar la asociación del factor de riesgo; dándose el siguiente resultado, la frecuencia de Hipoglucemia neonatal en el grupo con Epilepsia infantil fue de 31.58% mientras que en el grupo sin Epilepsia infantil fue de 11.83%.

Para valorar la significancia estadística se empleó el valor de Chi cuadrado ($\chi^2=5.59$) con $p < 0.02$ dando una probabilidad estadística significativa, además por presentar en una casilla el valor de frecuencia esperada menor que 5, se utilizó la corrección de Yates (4.05) con $p < 0.04$ suministrando una probabilidad estadística significativa y como son tablas de contingencia se aplicó la prueba exacta de Fisher con $p < 0.03$ proporcionando una probabilidad estadística significativa, todo lo cual permite rechazar la hipótesis nula. Además con el valor del Odds Ratio (OR=3.44) con un Intervalo de confianza para el 95% (1.23 – 9.60) se considera que la Hipoglucemia Neonatal es un factor de riesgo de Epilepsia Infantil, Adicionalmente podemos decir que la Hipoglucemia Neonatal tiene una probabilidad de 77.47% de ser un factor de riesgo de epilepsia infantil. Por lo cual se concluye que esta es una asociación de riesgo estadísticamente significativa en el contexto poblacional de la actual investigación.

En balance a estos resultados *Tekgul, et al* (Norteamérica, 2006), determinaron en su estudio que la hipoglucemia era la causa en el 2% de las convulsiones neonatales ⁴², también *Cowan Frances* (India, 2009) enunciaron que la mayoría de los 83 bebés de su estudio tenían evidencia de lesión cerebral de inicio perinatal y en el subconjunto más grande de estos, el patrón de lesión sugirió a la hipoglucemia como una causa ⁴⁴. Igualmente *Udani V, et al* (India, 2009) expresaron que en su estudio la lesión cerebral hipoglucémica neonatal fue observada en 23 pacientes y fue la causa más frecuente de epilepsia siendo el coeficiente kappa de 0,83⁴⁵, de igual forma *Rozo V, et al* (Colombia, 2014), encontraron que de los factores de riesgo neonatales, la hipoglicemia alcanzó la mayor proporción con 46.8% de casos ¹², por ultimo *Yang G, et al* (China, 2016) indicaron que en su estudio 18 pacientes habían desarrollado espasmos infantiles varios meses después de la hipoglucemia neonatal ⁴⁶.

En comprobación de estos resultados nuestro estudio afirma que la hipoglucemia neonatal es un factor de riesgo de Epilepsia Infantil por la estadística antes mencionada empero el no tener en las historias clínicas con claridad los antecedentes de los pacientes podría haber sido un sesgo que no permitió tener resultados similares que estos estudios.

Finalmente consideramos que este estudio a pesar de tener una muestra pequeña de pacientes, arroja muchos datos importantes a considerar para futuras investigaciones.

V. CONCLUSIONES

1.- La Hipoglucemia Neonatal si es factor de riesgo de Epilepsia Infantil en el Hospital Belén de Trujillo.

2.- La frecuencia de Hipoglucemia Neonatal en niños con Epilepsia fue de 31.58%.

3.- La frecuencia de Hipoglucemia Neonatal en niños sin Epilepsia fue de 11.83%.

4.- La frecuencia de Hipoglucemia Neonatal en pacientes con diagnóstico de Epilepsia Infantil fue mayor en comparación a los que no tuvieron el diagnóstico de Epilepsia Infantil.

VI. RECOMENDACIONES

Dado la trascendencia de determinar la asociación mencionada en la actual investigación; se recomienda la realización de estudios multicéntricos con mayor muestra poblacional prospectivos con el afán de obtener una mayor validez interna en su determinación y conocer el proceder de la inclinación del riesgo manifestado por esta variable en el tiempo con mayor exactitud.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Hallberg B, Blennow M. Investigations for neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013; 18(4): 196-201.
- 2.-Friedman M, Sharieff G. Seizures in children. *Pediatr Clin North Am.* 2006; 53(2): 257-77.
- 3.-Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet.* 2006; 367(9509): 499-524.
- 4.-Ngugi A, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander J, Newton C. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia.* 2010; 51(5): 883-90.
- 5.-Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin.* 2016; 34(4): 837-47
- 6.-Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger C, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55(4): 475-82.
- 7.-Tellez J, Pondal M, Matijevec S, Wiebe S. National and regional 627 prevalence of self-reported epilepsy in Canada. *Epilepsia.* 2004; 45(12): 1623-9.
- 8.-Al-Rajeh S, Awada A, Bademosi O, Ogunniyi A. The prevalence of epilepsy and other seizure disorders in an Arab population: a community-based study. *Seizure.* 2001; 10(6): 410-4.
- 9.-Huseyinoglu N, Ozben S, Arhan E, Palanci Y, Gunes N. Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in eastern Turkey. *Pediatr Neurol.* 2012; 47(1): 13-8.
- 10.-Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia* 2013; 54(12): 2101-7.
- 11.-Rabie F, Asmari A, Al-Barak S, Al-Rashed F, Marei N. Prevalence and Determinants of Epilepsy among School Children in Aseer Region- KSA. *Journal of Education and Practice.* 2016; 7(21): 149-53.
- 12.-Rozo V, Izquierdo A. Caracterización de los factores de riesgo de pacientes con epilepsia de difícil control en un hospital de cuarto nivel en Bogotá- Colombia. *Acta Neurol Colomb.* 2014; 30(4):234-9.
- 13.-Adamkin D. Metabolic screening and postnatal glucose homeostasis in the newborn. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62(2): 385-409.

- 14.-Fernández J, Couce M, Fraga J. Hipoglucemia neonatal. Protocolos diagnóstico terapéuticos de la asociación española de pediatría: Neonatología.2008; 18(1):159-168.
- 15.-Balion C, Grey V, Ismaila A, Blatz S, Seidlitz W. Screening for hypoglycemia at the bedside in the neonatal intensive care unit (NICU) with the Abbott PCx glucose meter. BMC Pediatr. 2006; 6: 28.
16. - Cranmer H; Shannon M. Hypoglycemia. Medicine Journal. June 2001; 2 (6).
- 17.-Ishiguro A, Namai Y, Ito Y. Managing "healthy" late preterm infants. Pediatr Int. 2009; 51(5): 720– 725
- 18.-Harris D, Weston P, Harding J. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. J Pediatr. 2012; 161(5): 787-91.
- 19.-Tin W. Defining neonatal hypoglycaemia: a continuing debate. Semin Fetal Neonatal Med. 2014; 19(1): 27-32.
- 20.-Stomnaroska O, Petkovska E, Jancevska S, Danilovski D. Neonatal Hypoglycemia: A Continuing Debate in Definition and Management. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2015; 36(3): 91-7.
- 21.-Ministerio de Salud del Perú. Guía de Práctica Clínica de “Diagnóstico y tratamiento de Hipoglucemia en Pediatría”. Perú. 2015.
- 22.-Adamkin D. Neonatal hypoglycemia. Curr Opin Pediatr. 2016; 28(2): 150-5.
- 23.-Simmons R, Stanley C. Neonatal hypoglycemia studies: is there a sweet story of success yet? N Engl J Med 2015; 373(16):1567-9.
- 24.-Stanley C, Rozance P, Thornton M, De-León D, Harris D, Haymond M, et al. Re-evaluating transitional neonatal hypoglycemia: mechanism and implications for management. J Pediatr 2015; 166(6): 1-6.
- 25.-Thornton P, Stanley C, De-León D, Harris D, Haymond M, Hussain K. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. J Pediatr. 2015; 167(2): 238-45.
- 26.-Faustino E, Hirshberg L, Bogue C. Hypoglycemia in critically ill children. J Diabetes Sci Technol. 2012; 6(1): 48-57.
- 27.-Menni F, De-Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigné C, Barbier V. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. Pediatrics. 2001; 107(3): 476-9.

- 28.-Kaiser J, Bai S, Gibson N, Holland G, Lin T, Swearingen C, et al. Association between Transient Newborn Hypoglycemia and Fourth-Grade Achievement Test Proficiency: A Population-Based Study. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(10): 913-21.
- 29.-Rozance O, Hay W. Hypoglycemia in newborn infants: features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate.*2006; 90(2):74-86.
- 30.-Canpolat M, Kumandas S, Poyrazoglu H, Gumus H, Elmali F, Per H. Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in Kayseri City Center, an urban area in Central Anatolia, Turkey. *Seizure.* 2014; 23(9): 708-16.
- 31.-Haces del Blanco M, Massieu-Trigo L. Mecanismos de muerte neuronal asociados a la hipoglucemia. *Arch Neurocién(Mex).* 2005. 10(2): 83-91
- 32.-Auer RN, Wieloch T, Olsson Y, Siesjo BK. The distribution of hypoglycemic brain damage. *Acta Neuropathol.*1984; 64:177-191.
- 33.-Olney J. Excitatory transmitter neurotoxicity. *Neurobiol Aging.*1994; 15:259-260.
- 34.-Gegelashvili G, Schousboe A. Cellular distribution and kinetic properties of high-affinity glutamate transporters. *Brain Res Bull.* 1998; 45:233-238.
- 35.-Takata T, Hirai H, Shigemoto T, Okada Y. The release of glutamate and accumulation of intracellular calcium in the guinea pig hippocampal slices during glucose deprivation. *Neurosci Lett.*1995; 189:21-4.
- 36.-Kandel E, Siegelbaum S. Integración Sináptica. En: Kandel E, Schwartz J, Jessel T. *Principios de Neurociencia.* 4ta ed. Madrid:McGraw-Hill. 2002; 207-228.
- 37.-Reynold I. Intracellular calcium and magnesium: critical determinants of excitotoxicity? En: Ottersen O, Langmoen L, Gjerstad I, editores. *Progress in brain research.* El sevier Science.1998; 116:225-43.
- 38.-Liu X, Kim CN, Yang J, Jemmerson R, Wang X. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome C. *Cell.* 1996; 86:147-57.
- 39.-Susin SA, Zamzami N, Castedo M, Hirsch T, Marchetti P, Macho A, et al. Bcl-2 inhibits the mitochondrial release of an apoptogenic protease. *J Exp Med* 1996; 184:1331-3141.
- 40.-Patočkova J, Mahol P, Tumova E, Krsiak M, Rokyta R, Stipek S, et al. Oxidative stress in the brain tissue of laboratory mice with acute post insulin hypoglycemia. *Physiol Res.* 2003; 52:131-135.

- 41.-Caraballo R, Sakr D, Mozzi M, Guerrero A, Adi JN, Cersosimo RO, et al. Symptomatic occipital lobe epilepsy following neonatal hypoglycemia. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 24-29.
- 42.-Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics*. 2006; 117(4): 1270-80.
- 43.-Burns C, Rutherford M, Boardman J, Cowan F. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 2008; 122: 65- 74.
- 44.-Cowan F. Neonatal Hypoglycemia: Role in Infantile Epilepsy. *Indian Pediatrics*. 2009; 46:122-123.
- 45.-Udani V, Munot P, Ursekar M, Gupta S. Neonatal hypoglycemic brain injury - a common cause of infantile-onset remote symptomatic epilepsy. *Indian Pediatr* 2009; 46: 127-132.
- 46.-Yang G, Zou L, Wang J, Shi X, Tian S, Yang X, J, et al. Neonatal hypoglycemic brain injury is a cause of infantile spasms. [Internet]. *Exp Ther Med*. 2016 May; 11(5): 2066–2070. [Consultado el 15 de Mayo del 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4840632/>
- 47.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Seúl, Corea. 2008.
- 48.-Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú. 2009.
- 49.-Ministerio de Salud del Perú. Guía de práctica clínica de epilepsia. Perú. 2015.
- 50.-Sander J, Hart Y, Johnson AL et al. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet*. 1990; 336(8726):1267-1271.
51. - Sander J, Shorvon S. Epidemiology of the epilepsies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1996; 61(5):433-443.
52. - Burneo J, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res*. 2005 Aug-Sep;66(1-3):63-74

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 01

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Hipoglucemia Neonatal como factor de riesgo de Epilepsia infantil.

N° Historia Clínica: _____

EPILEPSIA SI () NO ()

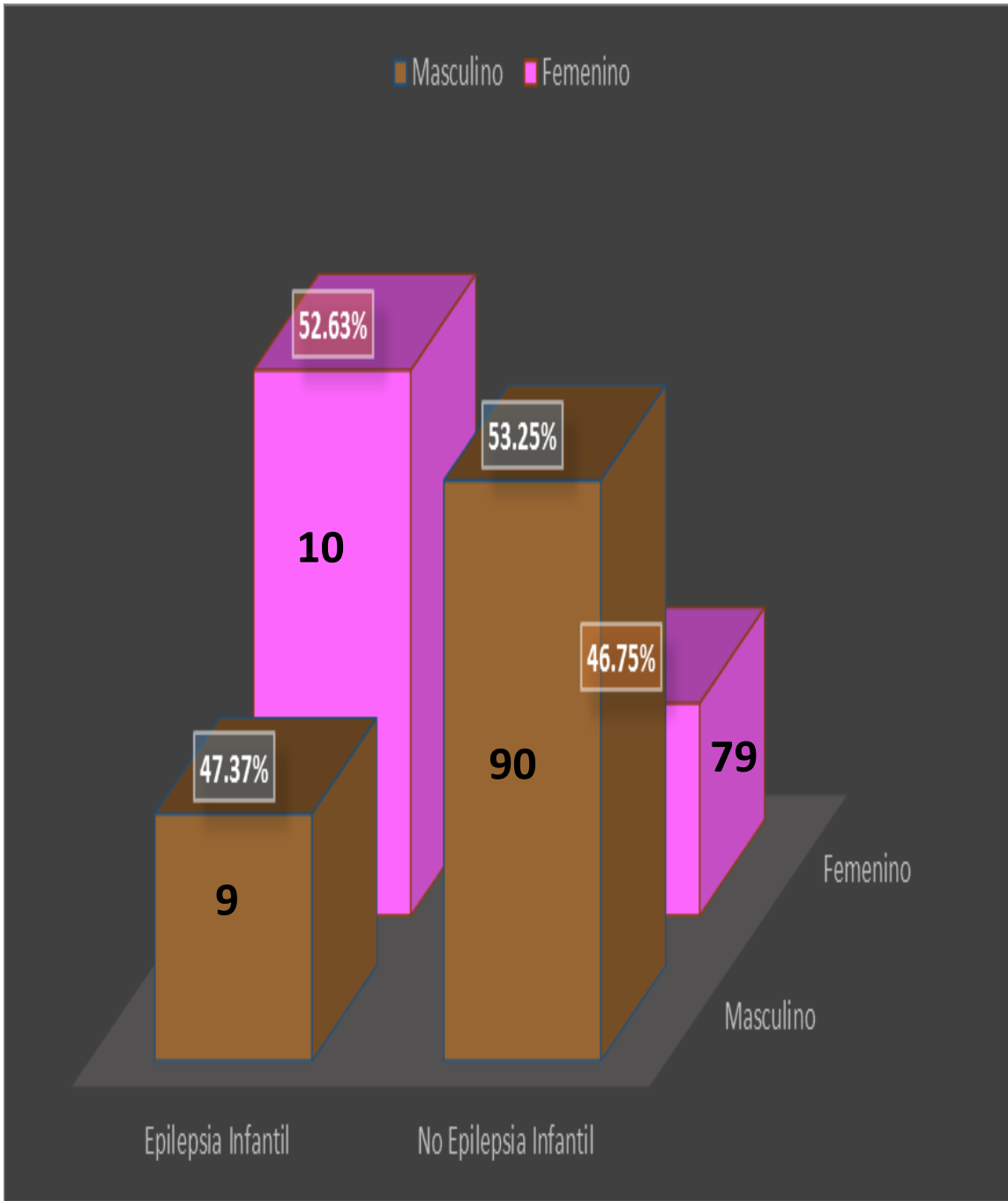
HIPOGLICEMIA NEONATAL SI () NO ()

• SEXO: M () F ()

• EDAD DE DIAGNÓSTICO: _____

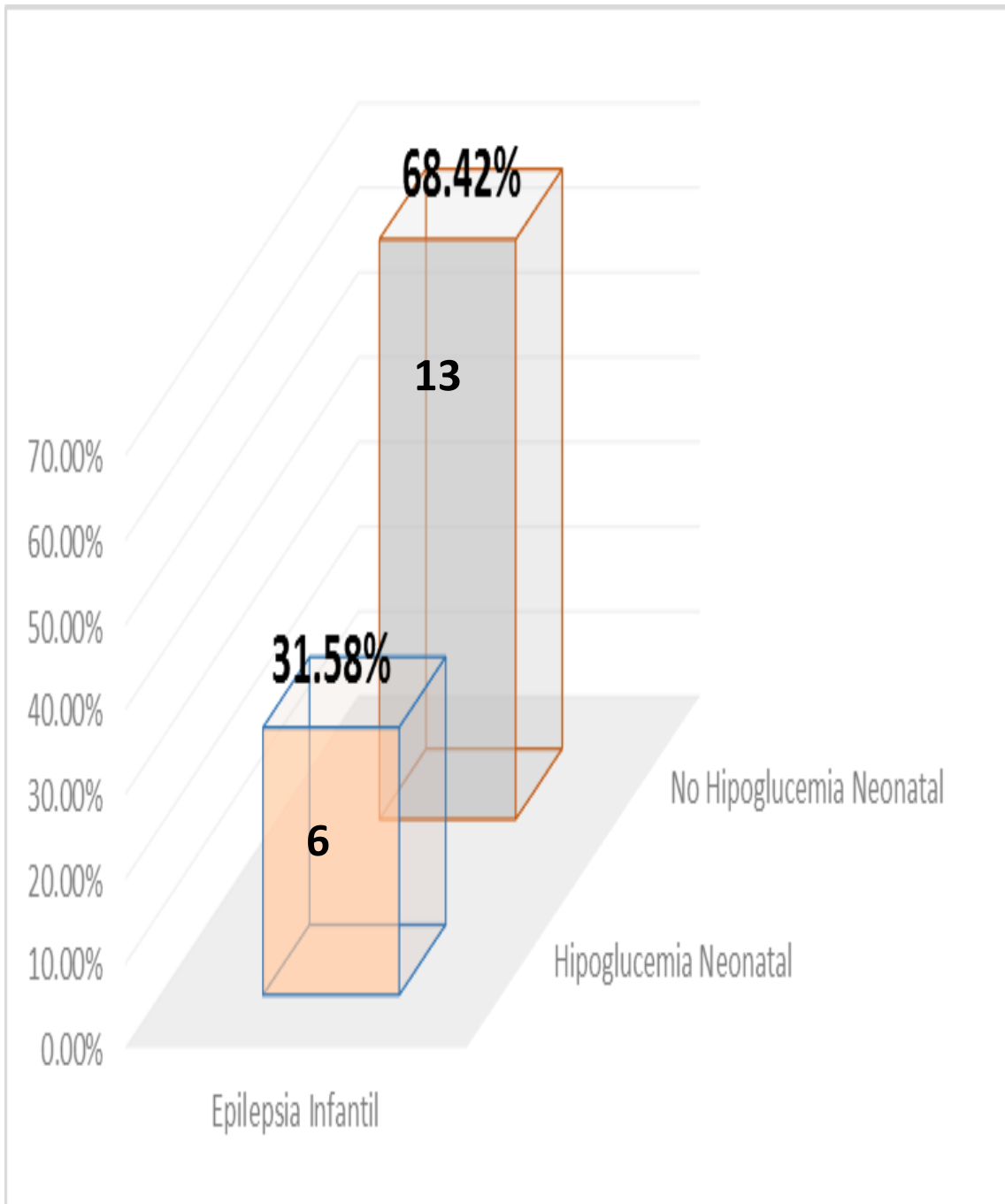
ANEXO N° 02

Sexo relacionado a la epilepsia infantil en el hospital Belén de Trujillo durante el período comprendido entre enero del 2011 a diciembre del 2016



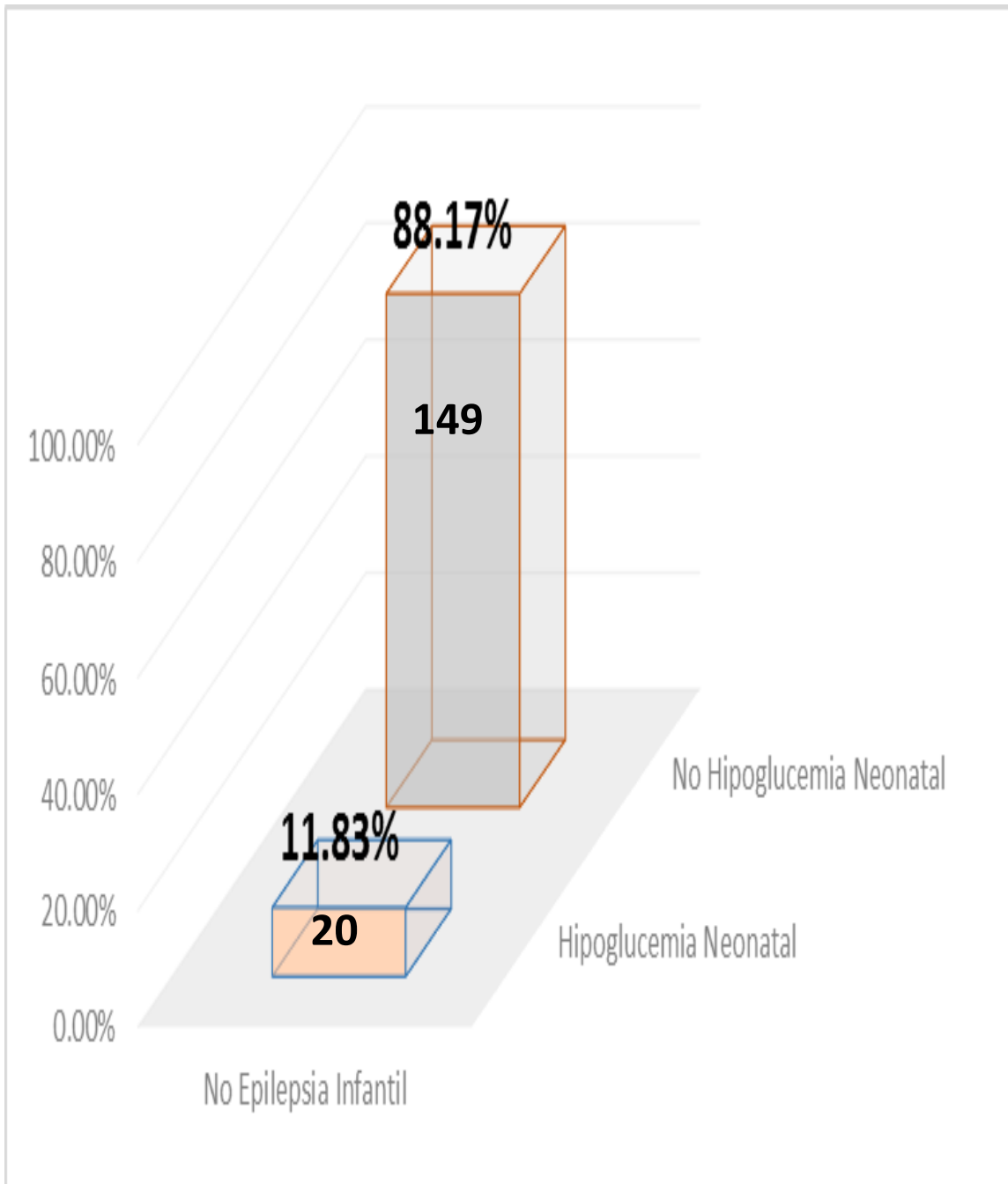
ANEXO N° 03

Frecuencia de hipoglucemia neonatal en niños con epilepsia en el hospital Belén de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero del 2011 a diciembre del 2016



ANEXO N° 04

Frecuencia de hipoglucemia neonatal en niños sin epilepsia en el hospital Belén de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero del 2011 a diciembre del 2016



ANEXO N° 05

Frecuencia de hipoglucemia neonatal de niños con y sin epilepsia en el hospital Belén de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero del 2011 a diciembre del 2016

