

NO SE PRESTA



**UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA**

Escuela de Postgrado Víctor Alzamora Castro

**DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES CEREBRALES EN
LOS PREMATUROS MENORES DE 34 SEMANAS:
INCIDENCIA, FACTORES ASOCIADOS Y
PRONÓSTICO**

UPCH-BIBLIOTECA

**Tesis para optar el Grado de
Doctor en Medicina**

Rosendo Daniel Guillén Pinto

Lima - Perú

2004

Jurado Examinador

Dr. Luis Caravedo Reyes **Presidente**
Profesor Principal

Dr. Eduardo Salazar Lindo **Vocal**
Profesor Principal

Dr. Milenko Zlatar Stambuk **Vocal**
Profesor Principal

Dr. Julio C. Alfaro Mantilla **Secretario**
Profesor Principal

Asesor de la Tesis
Dra. Patricia Campos Olazábal
Profesor Principal

“... la vida es corta, el arte es largo, la ocasión, fugitiva, la experiencia engañadora, el juicio difícil. Es necesario hacer lo que conviene para el bien, y que nosotros mismos, el enfermo y los que lo rodean se percaten de ello...”

Hipócrates (460 – 370 a.C)

“...en la atención de la Salud, llegar a un punto no es el punto final, es sólo detenernos para continuar...”

Quiero dedicar este trabajo a mi familia, por la preocupación y el apoyo constante que me dieron para su realización

A mis hijos Noelia y Daniel

A Betty, mi esposa

A mis padres María Santos y Rosendo

A mis hermanos

Quiero agradecer a mis profesores y amigos que me ofrecieron todo su apoyo desinteresadamente

Sicilia Bellomo,

Patricia Campos

César Loza

Herminio Hernández

Quiero ofrecer este estudio a toda la comunidad y al personal de salud perinatal, en especial a mis amigos, enfermeras, neonatólogos y neurólogos pediatras que cada día ofrecen sus servicios con la intención de hacer el bien.

INDICE

Resumen	
Introducción	1
Planteamiento de la Investigación	3
- Planteamiento del problema	3
- Marco Teórico	4
- Justificación	8
- Objetivos	8
Metodología	10
Resultados	21
- Datos generales de la población	21
- Identificación de las lesiones cerebrales	23
- Relación de los variables perinatales con las lesiones	26
- Pronóstico de las lesiones cerebrales	29
Discusión	32
- De las características generales de la población	33
- De las características de los tipos de lesión cerebral	35
- De los factores asociados como riesgo	41
- Del pronóstico discapacitante	46
- Consideraciones finales	47
Conclusiones	49
Recomendaciones	50
Bibliografía	51
Anexos	

RESUMEN

Múltiples evidencias demuestran que las lesiones cerebrales son frecuentes en prematuros, éstas pueden determinar su sobrevida y posterior desarrollo. En nuestro país no se conoce la magnitud del problema. El presente, es un estudio prospectivo, cuyo objetivo fue determinar la incidencia de lesiones cerebrales, sus factores asociados y pronóstico en los prematuros menores de 34 semanas. Se investigaron lesiones de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y de encefalopatía hipóxico-isquémica, usando ultrasonografía seriada.

Durante el período 1999 - 2001, fueron seleccionados 153 prematuros, 64% de ellos presentó algún tipo de lesión cerebral, 44% hemorragia intraventricular, 19.6% leucomalacia periventricular y 15.7% encefalopatía hipóxico-isquémica. El análisis multivariado demostró que los factores asociados con hemorragia intraventricular fueron sepsis ($p=0.016$), membrana hialina ($p=0.008$), neumonía ($p=0.009$), neumotórax ($p=0.011$) y ductus arterioso ($p=0.006$). La multiparidad ($p=0.022$) se asoció con leucomalacia periventricular. Corioamnionitis ($p=0.009$), presentación ($p=0.014$), neumotórax ($p=0.002$) e insuficiencia renal ($p=0.008$) estuvieron asociados con lesiones de encefalopatía hipóxico-isquémica. La mortalidad fue 45.1%. En el seguimiento, de 61 prematuros, 29 tuvieron parálisis cerebral, 28 retardo del lenguaje y 5 convulsiones.

Se concluye que las lesiones cerebrales son un problema frecuente en los prematuros menores de 34 semanas, tienen alta mortalidad, se asocian a múltiples factores y tienen riesgo de discapacidad posterior. Se encontró alta incidencia de hemorragia intraventricular. Estos niños requieren pronta identificación y control en las unidades de terapia intensiva neonatal, y en el seguimiento ambulatorio.

SUMMARY

Multiple evidences demonstrate the frequency of cerebral lesions in the preterm infants that determine their survival and later development. In our country the magnitude of this problem is not known. This is a prospective study which objective was to determine the incidence of the cerebral lesions, its associated factors and the prognostic in the premature below 34 weeks of gestational age. The investigated lesions caused by intraventricular haemorrhage, periventricular leucomalacia and hypoxic-ischemic encephalopathy, with serial ultrasonography.

From 1999 to 2001, a hundred fifty three premature were selected, of which 64% present some type of cerebral lesion, 44% for intraventricular haemorrhage, 19.6% for periventricular leucomalacia and 15.7% for hypoxic-ischemic encephalopathy. The multivariate analysis determined that the factors related with the intraventricular haemorrhage were neonatal sepsis ($p=0.016$), membrane hyaline ($p=0.008$), patent ductus arteriosus ($p=0.006$), and the pneumothorax. The multiparity ($p=0.022$) was the only factor associated with leucomalacia periventricular. Chorioamnionitis ($p=0.009$), podalic presentation ($p=0.014$), pneumothorax ($p=0.002$) and renal insufficiency ($p=0.008$) were associated for hypoxic-ischemic encephalopathy. The mortality was 45.1%, 61 preterm infants had posterior control, from them, 29 babies had cerebral palsy, 28 had language retard and 5 had seizures.

In conclusion, cerebral lesions are a frequent problem in the preterm below 34 weeks, they have high mortality, associated to several factors, and future handicap. There was a high incidence of intraventricular haemorrhage. These children require soon identification and control in the units of intensive care and in ambulatory vigilance.

INTRODUCCIÓN

En las últimas dos décadas la sobrevida de los bebés de menor edad ha concitado el interés no sólo de los profesionales de la Salud, sino también de antropólogos, sociólogos, filósofos, economistas, y otros profesionales relacionados con la atención perinatal.^{1, 40, 48, 71, 129} Desde luego en la época actual hay una constante preocupación en ampliar los límites de viabilidad en los extremos de la vida, tanto hacia la prematuridad como hacia la ancianidad, todo ello sin descuidar su calidad de vida.^{23, 24, 32, 47, 48, 63, 121, 129, 131}

El desarrollo de la tecnología aplicada a la Medicina ha permitido conocer mejor los mecanismos biológicos durante el desarrollo embrionario humano, también ha permitido disponer de equipos cada vez más sofisticados, recursos con los cuales la sobrevida de los prematuros ha sido también mayor,^{11, 12, 23, 32, 60, 62, 138, 139, 140} sin embargo, aún no se ha logrado controlar la serie de alteraciones neurológicas producto de la inmadurez química y celular del sistema nervioso, con ello es de esperar que la mortalidad y las secuelas sean frecuentes cuanto menor es la edad del recién nacido.^{62, 91, 137, 140}

En los países desarrollados, la prevención y control de las lesiones cerebrales del prematuro se ha convertido en una prioridad de investigación.¹¹ J. Volpe, en varias publicaciones ha señalado que en los EU cada año nacen 55 000 prematuros menores de 1 500 gramos y de ellos el 10% (5 500 bebés) desarrollan parálisis cerebral, peor aún, entre ellos, del 25% al 50%, se espera que tengan trastornos del aprendizaje al llegar a la edad escolar.^{124, 137, 138, 139} En el Proyecto Neonatal de Estocolmo de 1997, se ha hecho un extenso análisis de la situación en Europa, donde se logra sobrevida de

70 al 80% de los prematuros menores de 1000 g, con lo cual se ha incrementado el número de niños con dificultades del aprendizaje.⁶⁵

En las unidades de terapia intensiva neonatal de nuestro medio no se identifican sistemáticamente las lesiones cerebrales en los prematuros, básicamente por falta de recursos tecnológicos y de recurso humano calificado. Sin embargo, al igual que en los países desarrollados, el problema debe existir, pero no sabemos su magnitud, tampoco sabemos su impacto sobre la mortalidad neonatal y finalmente no conocemos su impacto sobre la discapacidad de origen neurológico. Similares conclusiones derivan del informe del Grupo Colaborativo Neocosur, que analiza el pronóstico de los prematuros de muy bajo peso al nacer en 11 unidades de terapia intensiva neonatal de América del Sur.⁴⁶

En el presente estudio, de tipo cohorte prospectiva, pionero en nuestro medio, se plantea determinar la incidencia de las lesiones cerebrales más frecuentes que afectan a los prematuros, asimismo se busca identificar los factores de riesgo relacionados con su génesis. En una segunda etapa del estudio se realizó un seguimiento clínico de uno a dos años para identificar las secuelas de los niños que sobrevivieron.

PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

Planteamiento del Problema

En el Perú, de acuerdo con las referencias nacionales, se calcula que el volumen de prematuros corresponda del 4 al 6% del total de recién nacidos, siendo la mitad parte de ellos menores de 34 semanas. Aunque es difícil estimar cifras absolutas por la heterogeneidad de la asistencia de Salud, en los últimos años se está logrando mayor sobrevivencia de los prematuros extremos, en base al control de la inmadurez pulmonar, a la atención preventiva y curativa de las infecciones, al control médicoquirúrgico del ductus arterioso patente, y al apoyo metabólico-nutricional, sin embargo no tenemos estudios que permitan conocer la magnitud de las lesiones cerebrales en los prematuros, ni menos aún su evolución. Con grandes esfuerzos, en algunas instituciones y servicios hospitalarios se hace seguimiento del desarrollo de los bebés que nacieron prematuros,^{46, 93} pero se trata de un seguimiento aleatorio que depende de la voluntad del usuario y de la disponibilidad de los recursos de Salud. Por otro lado, todos reconocemos que la incidencia de las lesiones cerebrales, de las lesiones sensoriales, de las enfermedades pulmonares, de las infecciones nosocomiales y sus respectivas consecuencias son indicadores epidemiológicos y de la atención de Salud en los Servicios de Recién Nacidos.

Por tanto es pertinente resolver la interrogante ¿qué tan grande es el problema de las lesiones cerebrales en los prematuros en nuestro medio? ¿cuáles son los factores que contribuyen a su génesis? y ¿cuál es el impacto de las lesiones cerebrales en el desarrollo del bebé afectado?

Marco teórico

Dependiendo de una serie de factores prenatales, natales y postnatales, en los prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional se generan lesiones cerebrales que pueden causar la muerte del bebe ^{5, 7, 8, 11, 14, 44, 55, 60, 66, 77, 121} o daño permanente en el sistema nervioso con impacto posterior en su desarrollo. ^{23, 40, 42, 43, 86,}

^{104, 117, 128, 142, 143} A continuación detallamos las formas más frecuentes de daño:

- a. **La hemorragia intraventricular (HIV)**, es un sangrado de origen venoso, que afecta la matriz germinal, a nivel de la zona del trígono y de los agujeros de Monro, puede invadir el sistema ventricular, y en los casos más severos afectar la sustancia periventricular por infarto hemorrágico. Se le reconocen una serie de factores condicionantes, resumidos en la inmadurez de tejido cerebral, en la inmadurez de los endotelios vasculares y en la incapacidad de regular la presión de perfusión cerebral. ^{141, 144}

La incidencia de HIV ha ido disminuyendo a través del tiempo ⁴³ (ver tabla adjunta), y actualmente las bajas frecuencias alcanzadas en los países desarrollados ^{115, 141} se han explicado por el mejor conocimiento fisiopatológico del daño, por la prevención de los factores de riesgo, y por la aplicación de la nueva tecnología (monitores, equipos de diagnóstico por imágenes, análisis por micrométodos, ventilación mecánica, medicamentos reguladores, antibióticos, dispositivos de derivación ventricular, etc.). ^{12, 113, 130, 141}

Salvo las presentaciones catastróficas, el diagnóstico clínico de la HIV es difícil de hacer, porque generalmente es silente o de curso ondulante, y requiere realizarse neuroimagen de rutina en todos los prematuros. Con relación a ello, la

ultrasonografía cerebral (US), también llamada ecografía cerebral, realizada por vía transfontanelar es el método de elección, tanto por la efectividad, facilidad de su aplicación, menor costo y porque no tiene efectos adversos ^{19, 52, 78, 113, 141}

Incidencia de la hemorragia intraventricular a través de la últimas tres décadas ⁴³

1970 – 1980			1980 – 1990		1990 – 1997			
Estudios	<	%	Estudios	%	Estudios	%		
Papile	<1500 g	43	Mallory	< 1500 g	23	Garland	< 1500 g	10
Strand	<1500 g	32	Strand	< 1500 g	24	Ment	< 1500 g	14
Volpe	<2250 g	39	Volpe	< 2000 g	29	Volpe	< 1500 g	16
Levene	<35 sem	43	González	< 1500 g	23	U.Católica	<1500 g	14

La clasificación de la HIV por US ha pasado por varias revisiones ^{67, 78, 134} sin embargo se continua usando la de Papile ⁹⁹ descrita en 1978, que clasifico la enfermedad en 4 grados, desde la lesión de la matriz germinal hasta el infarto hemorrágico. Por supuesto que la resonancia magnética permite predecir con mayor exactitud el pronóstico a largo plazo ya que detecta pequeñas lesiones de la sustancia blanca y de la sustancia gris que no son visibles por ecografía y que pudieran asociarse a la HIV ^{72, 73, 79} sin embargo la dificultad de su aplicación, y los altos costos hacen posponer este examen para el seguimiento.

El pronóstico de los prematuros afectados depende del grado de hemorragia, de la edad gestacional, del peso al nacer, y de los factores asociados. ^{11, 13, 38, 106, 141} Si bien los grados I y II no producen la muerte, los grados III y IV pueden producirla directamente por el compromiso de las zonas vitales del SNC inmaduro ⁵⁶. Con respecto a las secuelas, éstas han ido disminuyendo a través del tiempo, y básicamente tienen que ver, con la presencia de infarto hemorrágico y de hidrocefalia poshemorrágica. En los niños que sobreviven las consecuencias a

largo plazo, en orden de frecuencia, son: la parálisis cerebral, retardo mental, trastornos sensoriales y convulsiones.^{30, 38, 56, 141} En los últimos años se ha descrito con mayor énfasis la asociación con los trastornos del aprendizaje identificados en la edad escolar.^{80, 83, 90, 100, 112,}

- b. **La leucomalacia periventricular (LPV)**, es un proceso isquémico, de origen arterial, que compromete la sustancia blanca periventricular, frecuentemente de localización bilateral, a nivel del trígono y de los cuernos frontales.^{57, 64, 74, 103, 117, 120, 137, 139} Algunos de los factores directamente identificados en su patogenia son: la inmadurez de las anastomosis capilares arteriales que se profundizan en la sustancia blanca, la inmadurez de la oligodendroglia sensible al daño por radicales libres, citokinas y neurotransmisores excitatorios del tipo glutamato que activan los receptores N-Metil-D-Aspartato, y finalmente la influencia negativa de la variabilidad en las concentraciones bajas de CO₂.^{91, 117, 137, 139, 147} De la misma forma que para la HIV, con respecto a LPV se han identificado diferentes factores de riesgo, entre los que destacan todos los procesos que disminuyen la presión de perfusión cerebral (asfixia, shock, ductus arterioso patente, neumotórax),^{107, 137, 138, 147} los procesos infecciosos (corioamnionitis, sepsis neonatal, neumonía),^{20, 21, 51, 53, 87} y también secundaria a hidrocefalia poshemorrágica.^{106, 115, 145}

Desde el punto de vista neuropatológico la leucomalacia periventricular es un proceso de necrosis coagulativa con proliferación astrogliar, que puede ser focal (adyacente a los ventrículos) o difusa (en el centro oval), la misma que durante las primeras semanas de vida puede no tener expresión clínica,^{74, 79, 117, 137, 138, 147} durante este período la US es el método de elección para identificar la mayoría de

casos de LPV focal,⁵³ y algunos de la forma difusa, el ultrasonido durante las dos primeras semanas de vida permite diferenciar una zona hiperecogénica periventricular que posteriormente, de acuerdo a la intensidad de la lesión, evoluciona a formas quísticas, las que finalmente coalescen dejando el sistema ventricular dilatado y de bordes angulados por la propia pérdida de la sustancia blanca.^{25, 26} El detalle de estas lesiones puede verse mejor con la resonancia magnética (RM), alcanzando una alta correlación con el pronóstico.^{22, 61, 79, 82}

Como las lesiones de la LPV se localizan en la sustancia blanca, los prematuros generalmente presentan parálisis cerebral, frecuentemente de tipo diplejico, en los casos más severos se encuentran trastornos visuales, por la afección de las vías ópticas, y retardo mental, por el compromiso de las neuronas y células gliales inmaduras.^{33, 49, 75, 82, 92}

- c. **Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)**, se refiere al insulto cerebral por asfixia neonatal, en su fisiopatología se han identificado diferentes factores de riesgo, que originan varios patrones de daño celular, como necrosis cortical, necrosis parasagital, lesión de los ganglios basales y lesión cortico-subcortical por infartos multifocales.^{57, 114}

En los bebés prematuros el riesgo de asfixia es mayor, porque se agrega el factor de la inmadurez que hace más labil el tejido nervioso. Clínicamente son bebés muy graves, encefalopáticos, acidóticos, hipotónicos y con severas convulsiones asimismo con frecuencia se encuentran asociadas lesiones por HIV, y lesiones por LPV que es la forma patológica más frecuentes de isquemia a esta edad.^{51, 125}

El diagnóstico es clínico y la neuroimagen permite ver lesiones preferentemente profundas de ganglios basales, de sustancia periventricular y del tronco encefálico.^{6,79} El pronóstico de muerte de los prematuros afectados es del 80% en los grados severos, y cuando la EHI se asocia con HIV la mortalidad puede alcanzar el 100%. En los bebés que sobreviven generalmente se presentan parálisis cerebral, sordera, retardo mental y convulsiones.¹²⁵

Justificación

Con la finalidad de iniciar la identificación de las lesiones cerebrales en los prematuros menores de 34 semanas de nuestro país, he diseñado el presente estudio prospectivo que se realizará en dos fases: una de diagnóstico y otra de seguimiento. Como es muy probable que la incidencia de las lesiones cerebrales sea mayor que lo referido en otros países donde se cuenta con grandes recursos, los hallazgos permitirán focalizar los esfuerzos en la Unidades Neonatales de los hospitales de tercer y cuarto nivel, promoviendo el uso de un protocolo de identificación y atención de los prematuros con lesiones cerebrales. Asimismo, espero contar con una serie de observaciones que motivaran investigaciones futuras, orientadas a esclarecer los diferentes factores de riesgo en nuestro medio. Finalmente la meta en el mediano plazo será organizar un programa de atención multidisciplinaria del bebé prematuro.

I. Objetivos generales

1. Determinar la incidencia, los factores asociados y el pronóstico neurológico de los prematuros menores de 34 semanas con lesiones cerebrales

II. Objetivos Especificos

1. Determinar la incidencia y las características de las lesiones cerebrales de los prematuros menores de 34 semanas.
2. Determinar los factores prenatales, factores natales y factores postnatales asociados con las lesiones cerebrales de los prematuros menores de 34 semanas
3. Determinar la mortalidad por las lesiones cerebrales de los prematuros menores de 34 semanas.
4. Determinar los tipos más frecuentes de discapacidad neurológica de los prematuros menores de 34 semanas con lesiones cerebrales.

METODOLOGÍA

I. Tipo de Estudio

Prospectivo, observacional, en una cohorte hospitalaria.

II. Lugar de Estudio

Servicio de Recién Nacidos y de Consulta Externa del Departamento de Pediatría del Hospital Nacional Cayetano Heredia, de Lima

III. Período de Estudio

De Enero de 1999 a Diciembre del 2001 (tres años).

IV. Criterios de Inclusión

1. Prematuros menores o de 34 semanas de edad gestacional
2. Sobrevida mayor de 24 horas
3. Diagnóstico por ultrasonografía cerebral precoz (ver definiciones)

V. Criterios de exclusión

1. Malformaciones severas (Síndromes Dismorfogénéticos, Malformaciones cerebrales, trastornos teratogénicos,).
2. Trastornos del sistema nervioso relacionados con infecciones intrauterinas.
3. Hematoma epidural, subdural o cerebral de origen traumático

VI. Definiciones Operacionales

1. **Prematuro menor o de 34 semanas (PM34):** Recién nacido menor o de 34 semanas de vida, determinada por la fecha de la última menstruación y/o el método de edad gestacional de Ballard. Como parámetro anexo se considera la

edad gestacional calculada por ecografía obstetrica durante el primer y segundo semestre de gestación.

2. **Lesión cerebral:** Se refiere a las alteraciones estructurales de tipo hemorrágicas e isquémicas, secundarias a las hemorragias cerebrales (intraventricular, parenquimal), leucomalacia periventricular y a las lesiones estructurales por encefalopatía hipóxico isquemica. Existen otras formas de lesión cerebral por infecciones intrauterinas, meningoencefalitis, hemorragia subaracnoidea, hemorragia subdural, y encefalopatía por bilirrubina, que por su menor frecuencia no se seran incluidas en este estudio.

3. **Diagnóstico ultrasonográfico cerebral precoz:** Se refiere al estudio ecográfico cerebral realizado entre el nacimiento y los 7 primeros días de vida. La Ultrasonografía Cerebral (US) será el único método de diagnóstico de neuroimagen usado. Todos los exámenes de US fueron realizados por autor del estudio (no se aplico un control de los estudios ecográficos por falta del recurso técnico en el hospital). Los modelos ecográficos para cada lesión se muestran en la sección Anexos.

4. **Hemorragia Intraventricular (HIV):**

Se refiere a la hemorragia de origen venoso que se origina en la matriz germinal, con capacidad de invasión a los ventrículos y comprometer el parenquima cerebral adyacente (ver marco teórico). De acuerdo con la Clasificación de Papile: ”

Grado 1: Sangrado limitado a la matriz germinal

Grado 2: Sangrado que invade menos del 50% del ventrículo lateral

Grado 3: Sangrado que invade más del 50% del ventrículo y causa dilatación

Grado 4: Hemorragia parenquimal adyacente al ventrículo lateral.

5. **Leucomalacia periventricular (LPV):** Son lesiones isquémicas de origen arterial ubicadas en la zona periventricular, que pueden evolucionar en las próximas semanas de vida a las lesiones quísticas (ver marco teórico). De acuerdo a la clasificación de De Vries ²⁵ basada en los hallazgos por US cerebral, se presentan 4 estadios evolutivos:

Grado 1: Area ecodensa periventricular, persistente por 7 días o más días.

Grado 2: Areas ecodensas periventriculares dentro de las cuales se identifican pequeños quistes de localización frontoparietal.

Grado 3: Areas ecodensas periventriculares con múltiples quistes.

Grado 4: Areas ecodensas en la profundidad de la sustancia blanca con quistes múltiples subcorticales.

6. **Lesiones por Encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI):** Para este estudio, esta condición se define clínicamente en un prematuro que nace con:

a. Depresión neonatal (hipoventilación o apnea, con bradicardia, con pobre llenado capilar, hipoactividad o estado de coma), a la cual puede asociarse el test de Apgar menor de 5 a los 5 minutos, necesidad de reanimación cardiopulmonar, ph arterial menor de 7.1.

b. Imagen ecográfica con la presencia de brillo hiperecogénico difuso. Las lesiones pueden evolucionar en los primeros días de vida hacia lesiones hiperdensas talámicas, lesiones hipodensas múltiples en la corteza cerebral o lesiones hiperdensas periventriculares.

7. **Hidrocefalia poshemorrágica:** Dilatación ventricular de tipo hipertensivo originada por la obstrucción de la circulación del líquido cefalorraquídeo secundaria a la hemorragia intraventricular.
8. **Edad Materna:** Se consideraron tres grupos
 - a. Menores de 20 años
 - b. De 20 a 35 años
 - c. Mayores de 35 años
9. **Paridad:** Se considero los siguientes grupos:
 - a. Grupo 1: Nulipara.
 - b. Grupo 2: De 1 a 2 partos previos
 - c. Grupo 3: Multiparidad (mayor o igual de 3 partos)
10. **Control Prenatal (CPN):** De acuerdo al Programa de Atención Obstetrica y definido para este estudio se considero:
 - a. Completo: Por lo menos 4 controles
 - b. Incompleto: Entre 1 y 3 controles
 - c. Sin Control: Ningún control
11. **Hemorragia del Tercer Trimestre (HTT):** Signos de hemorragia por desprendimiento placentario, con o sin ginecorragia, referencia tomada de la historia clínica obstétrica.
12. **Preeclampsia/eclampsia:** Estado de hipertensión arterial con edema y proteinuria. Eclampsia el mismo estado con asociación de convulsiones. Referencia tomada de la historia clínica obstétrica.

13. **Coriamnionitis:** Signos de infección de la placenta y/o amnios, clínicamente con fiebre materna, leucitocitosis en la sangre periférica, fetidez y cambios infecciosos macroscópicos de la placenta. Referencia tomada de la historia clínica obstétrica.

14. **Infección urinaria materna:** Identificada por leucocituria y síntomas clínicos en la madre. Este diagnóstico fue tomado directamente de la historia clínica obstétrica.

15. **Labor de parto:** Presencia de contracciones uterinas establecidas, referencia tomada de la historia clínica obstétrica.

16. **Tipo de Parto:** Clasificada como:

- a. Parto vaginal, instrumentado o no.
- b. Parto cesárea.

17. **Presentación del recién nacido:**

- a. Cefálica: postura cefálica del feto en la pelvis materna
- b. Podálica: postura de pies o nalgas del feto en la pelvis materna

Datos tomados de la historia clínica de recién nacidos y de la historia obstétrica.

18. **Lugar del parto:**

- a. Parto en el HNCH.
- b. Parto en otro centro: hospital, clínica, o domiciliario.

19. **Apgar:** Puntuación clínica para evaluar las condiciones del recién nacido inmediatamente después de nacer. El dato se tomó de la historia clínica obstétrica, y se clasificó de la siguiente forma:

- a. Apgar menor o igual a 5 a los 5 minutos de vida
 - b. Apgar mayor de 5 a los 5 minutos de vida
 - c. No se consigna datos
20. **Adecuación Peso/Edad:** Se uso las curvas del Centro Latinoamericano para la Atención Perinatal adecuadas al Servicio de Recién Nacidos delm HNCH
- a. Adecuado (AEG): Recién nacidos con el peso adecuado para su edad gestacional
 - b. Pequeño (PEG): Recién nacido pequeño para su edad gestacional
 - c. Grande (GEG): Recién nacido grande para su edad gestacional
21. **Sepsis Neonatal (SN):** Infección generalizada con manifestaciones clínicas, con o sin aislamiento del germen, con leucocitosis o leucopenia, e I/T positivo. Caso definido por el Servicio de Recién Nacidos.
22. **Enfermedad de Membrana Hialina (EMH):** Enfermedad respiratoria grave por inmadurez pulmonar (deficiencia de surfactante), caracterizada por dificultad respiratoria, y radiografía de tórax compatible.^{61, 76, 127}
23. **Neumotórax (NT):** Colapso pulmonar por presencia de aire libre en la cavidad pleural.^{61,127}
24. **Neumonía:** Infección pulmonar con dificultad respiratoria y evidencia radiológica.^{61,127} Caso definido por el Servicio de Recién Nacidos.
25. **Anemia:** Medida de la concentración de glóbulos rojos en la sangre periférica, medida por el hematocrito, se define con un valor menor de 45 %.⁵¹
26. **Hipoglicemia:** Algún episodio de glicemia de nivel de 20 mg/dl o menos, durante los tres primeros días de vida.^{61,127}

27. **Insuficiencia Renal (IR):** Retención nitrogenada con oliguria o anuria, durante su estancia en la unidad de terapia intensiva ^{61, 127}
28. **Ductus arterioso patente (PCA):** Comunicación entre el tronco de la arteria Pulmonar y la arteria Aorta descendente, identificado clínicamente y/o por ecocardiografía.⁶¹
29. **Retardo del Desarrollo (RD):** Deficiencia en la secuencia de habilidades de movimiento, de lenguaje, de socialización o cognitivas. Para su evaluación se aplicara el instrumento Escala de Evaluación del Crecimiento y Desarrollo de 0 a 24 meses (EEDP) del Ministerio de Salud del Perú. ⁸¹
30. **Parálisis Cerebral (PC):** Trastorno del tono postural y del movimiento de carácter persistente, de causa no progresiva, que se origina durante el desarrollo.
31. **Retardo del Lenguaje (RL):** Trastorno del lenguaje, expresivo o comprensivo, de evolución no progresiva, que se origina durante el desarrollo.
32. **Crisis epiléptica:** Trastornos paroxísticos súbitos de origen cerebral, por alteración del funcionamiento electroquímico, los que se presentan clínicamente por movimientos o conductas y en algunos casos tienen expresión anormal en el electroencefalograma.
33. **Trastorno sensorial:**
- a. Sordera o Hipoacusia: Alteración del funcionamiento auditivo de origen en el receptor o en su vía nerviosa. Se requiere evaluación clínica y de potenciales evocados.

- b. Ceguera: Pérdida de la visión por daño en el receptor (retina) o en la vía nerviosa. En este estudio sólo se incluirán los casos secundarios a retinopatía o lesión cerebral. Estos casos sólo serán identificados por un especialista en Oftalmología.

VII. Equipo e Instrumentos

1. Ecógrafo: Marca Aloka modelo SSD-630 con transductor de 5 Hz, e impresora Sony.
2. Equipo de Computación: Implementado con un procesador de texto, programa de base de datos, procesador de cálculo, y con programas estadísticos para realizar análisis bivariados y multivariados.

VIII. Cronograma de actividades

1. **Inclusión de los pacientes:** Se realizará periódicamente de acuerdo al nacimiento durante los años 1999 y 2000.
 - a. Identificación del caso
 - b. Llenado de la ficha de identificación

Ficha que se llenará al nacer y se completará cuando este de alta el paciente.
 - c. Informe y consentimiento de los padres:
 - d. Realización de US cerebrales periódicas durante la permanencia hospitalaria de los recién nacidos, inicialmente de diagnóstico y luego en aquellos que resulte patológica se buscará las complicaciones.
 - e. Evaluaciones neurológicas periódicas durante la estancia hospitalaria del de los recién nacidos.

2. **Seguimiento ambulatorio:** Se realizará periódicamente durante los años 1999, 2000, hasta diciembre del 2001.

Los pacientes serán citados para el seguimiento ambulatorio a la semana del alta y en lo sucesivo al Consultorio de Prematuros del Servicio de Consulta Externa Pediátrica, donde se realizaron las evaluaciones pediátricas, neuropediátricas, oftalmológicas, y psicológicas. Se realizaran las evaluación del desarrollo (usando EEDP) y, se dara la indicacion para Rehabilitación.

Los niños tuvieron el siguiente orden de control:

- a. **Prematuros con lesiones cerebrales:** seguimiento clínico periódicamente hasta cuando se observe estabilización de sus lesiones cerebrales por US, y luego evaluaciones trimestrales durante el primer año y semestrales durante el segundo año.
- b. **Prematuros sin lesiones cerebrales:** mensualmente durante los 4 primeros meses, luego a los 6, 9, 12, 18, y 24. Como mínimo será 12 meses (nacidos en diciembre del 2000), y como máximo 24 meses de edad.
- c. Se lleno una ficha de seguimiento durante los controles clínicos.

IX. Estrategia

1. Captación del paciente en el ambiente hospitalario
2. Seguimiento periódico por consultorio de prematuros
3. Visita domiciliaria en caso no retorne al control

X. Análisis Estadístico

El presente es un estudio prospectivo y observacional. En la primera etapa se constituyó una cohorte que incluyó todos los PM34, los que fueron diagnosticándose de lesiones cerebrales tanto en la fase aguda como subaguda de su evolución. En la segunda etapa se constituyó un modelo caso-control con la finalidad de identificar los factores asociados con las lesiones cerebrales.

La base de datos se acumuló en el Programa Excel, versión 2000.

Para cumplir los objetivos del estudio se requirió hacer el análisis en 4 fases:

1. Primera fase, con finalidad de determinar las características de la población de PM34 (primer objetivo), se realizó un análisis comparativo de todas las variables sospechosas, entre la población de PM34 y la población de recién nacidos mayores de 34 semanas, nacidos en el mismo período, usando las pruebas paramétricas de Chi cuadrado con corrección de Yates y T-Student, en un programa SPSS versión 2000.
2. Segunda fase, con la finalidad de determinar la incidencia y las características de las lesiones cerebrales de los PM34, se realizó un análisis de frecuencias, de las lesiones y sus categorías, usando pruebas paramétricas de Chi cuadrado con corrección de Yates y T-Student, en un programa SPSS versión 2000.
3. Tercera fase, con la finalidad de determinar los factores asociados (prenatales, natales, postnatales) con los diferentes tipos de lesiones (HIV, LPV, EHI y sus combinaciones), se consideró un modelo de estudio Caso-Control, entre los PM34 con lesiones cerebrales (casos) y los PM34 sin lesiones cerebrales (controles). Para ello, inicialmente se realizará lo siguiente:

- a. Análisis bivariado, aplicando pruebas paramétricas, para identificar la significancia estadística de los diferentes factores incluidos en este estudio entre ambos grupos de casos con lesiones y sin lesiones cerebrales.
 - b. Análisis multivariado usando regresión logística múltiple para datos categóricos, en el programa STATA versión 6. Además se determinará el modelo predictivo para cada tipo de lesión cerebral usando las variables significativas.
2. Cuarta fase, con la finalidad de determinar el pronóstico de los PM34 con lesiones cerebrales que cumplieron el seguimiento se realizará un análisis con pruebas paramétricas.

Todos los datos se guardaron con las reservas éticas que se exigen para los estudios con personas enfermas.

RESULTADOS

De Enero de 1999 a Diciembre del 2000, se atendieron 155 prematuros menores / o de 34 semanas (PM34), de ellos fueron excluidos 2 prematuros con hematomas subdurales atribuidos a partos traumáticos. Finalmente, fueron incluidos en el estudio 153 prematuros menores / o de 34 semanas. Los prematuros sobrevivientes fueron seguidos clínicamente hasta Diciembre del 2001. No se encontraron prematuros con malformaciones severas ni teratogénicas.

Durante los años de captación (1999 y 2000) se atendieron 6 702 recién nacidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima (HNCH), de los cuales 276 (4.1%) fueron prematuros (menores de 37 semanas). El 56.2% del total de prematuros fueron menores / o de 34 semanas, cifra que corresponde al 2,3% del total de recién nacidos atendidos en este período.

Todos los prematuros tuvieron estudios de US durante la primera semana de vida con la finalidad de identificar las lesiones agudas por HIV, EHI y los casos sospechosos de LPV, y entre la tercera y cuarta semana de vida para definir los casos de LPV, y las complicaciones de la HIV y de la EHI. Todos los estudios de US fueron realizados por el autor.

Datos generales de la población

La razón varón / mujer fue 1.6, significativamente diferente que la población general ($p=0.008$). De los 153 prematuros atendidos en el HNCH, el 86.3% nacieron en el mismo hospital, y la población que no nació en el HNCH fue derivada de otros

centros hospitalarios (clínicas particulares y hospitales), Centros de Salud, o procedieron de su domicilio. Sólo 3 prematuros nacieron de parto domiciliario, 1 de ellos con signos de sólo EHI y otro con signos de HIV – EHI, todos llegaron al hospital durante las primeras 24 horas de vida. Asimismo se encontró que la proporción de pequeños para edad gestacional (PEG) fue mayor en el grupo estudiado (PM34) que en la población general ($p=0.000$).

Con relación a las madres de los PM34, se observó una mayor proporción de mujeres mayores de 35 años ($p=0.002$), multíparas ($p=0.001$) y mayoritariamente sin control prenatal o con control incompleto ($p=0.000$) con respecto a la población general. Además se observó que la hemorragia del tercer trimestre, preeclampsia, corioamnionitis, e infección urinaria en la madre fueron condiciones fuertemente asociadas al parto prematuro menor de 34 semanas. Ver tabla 1

Con relación a los factores natales, nuestra población tuvo mayor frecuencia de pequeños para edad gestacional, de partos sin labor, de cesáreas y de presentación podálica que en la población general. Ver tabla 1.

La sepsis, la patología respiratoria (membrana hialina, neumonía y neumotórax), anemia, hipoglicemia, insuficiencia renal y la presencia de ductus arterioso patente también caracterizaron por su mayor frecuencia ($p=0.000$). Ver tabla 1

La mortalidad fue 45.1%, el 86.9% de los cuales falleció durante la primera semana de vida. Los factores directamente relacionados con la mortalidad fueron el peso al nacer y la edad gestacional, siendo del 94.1% entre las 24 y 25 semanas y del 16.7% entre las 33 y 34 semanas, $p=0.000$. Ver gráfico 1.

Con relación al Apgar, en 11.1% (17 pacientes) de la población de PM34 no se registro el dato, cuando se analizo en los 136 PM34 que tuvieron el registro, se encontró que un valor menor de 5 a los 5 minutos se asoció significativamente con la mortalidad, RR=1.65 intervalo 95% (1.11-2.44) p=0.0297, con la posibilidad de tener alguna lesión cerebral RR=1.5 intervalo 95% (1.236-1.975) p=0.0063, y con cualquier presentación de Encefalopatía Hipóxico – Isquémica, RR=10.36 intervalo 95% (4.35 – 24.66) p=0.0000. Sin embargo el Apgar no se asoció con ninguno de los 5 patrones de lesión cerebral que se presentará más adelante en la sección de variables natales.

Aunque no fue objetivo de este estudio, llamo la atención el bajo porcentaje de meningoencefalitis y de encefalopatías por hiperbilirrubinemia, probablemente porque se hicieron pocos estudios de LCR en la población de sepsis, y por lo contrario por la pronta detección de los trastornos de la bilirrubina. Además, durante este período no se hizo un despistaje sistemático de infecciones intrauterinas.

Identificación de las lesiones cerebrales

Como ya fue descrito anteriormente, todos los casos fueron diagnosticados por US por el autor del estudio. Durante la primera semana de vida, la US sirvió para detectar lesiones cerebrales agudas de HIV y EHI, y durante la tercera y cuarta semanas de vida, para detectar lesiones cerebrales de LPV. Siempre que se identificó algún tipo de lesión aguda se realizaron estudios US seriados semanalmente hasta que la lesión mostró signos de estabilidad, por ejemplo, en aquellos casos de hidrocefalia poshemorrágica.

Noventa y ocho prematuros PM34 (64%) presentaron algún tipo de lesión cerebral. De ellos, se diagnosticaron 68 casos (44.4% del total) de hemorragia intraventricular, 30 casos (19.6% del total) de leucomalacia periventricular, y 24 (15.7% del total), de encefalopatía hipóxico – isquémica.

Como se muestra en la Gráfica 2, se identificaron 6 grupos de patrones lesivos cerebrales en los PM34: Sólo HIV, HIV – LPV, HIV – EHI, sólo LPV, sólo EHI y HIV – LPV – EHI. Con un patrón lesivo fueron 76 casos (49.7% del total), con dos patrones lesivos fueron 21 casos (13.7% del total), y con tres patrones lesivos fueron 2 casos (1.3%). Estos dos últimos casos (con tres lesiones) no conformaron un grupo lesivo por ser mínimo el número de pacientes.

a. Lesiones por hemorragia intraventricular

De los 153 PM34 fueron diagnosticados 68 (44.4%) prematuros con lesiones de tipo hemorragia intraventricular, de los cuales, 46 (67.6%) tuvieron sólo HIV, con lesiones de HIV - LPV se encontraron 13 (28.2%) prematuros, y con HIV - EHI fueron 7 (10.3%) prematuros, ver Gráfica 3. La incidencia de HIV fue mayor en los menores de 30 semanas de edad gestacional y en los que pesaron menos de 1000 gr. Ver gráficos 3 y 4. Y la letalidad por HIV fue mayor cuanto menor fue el peso al nacer, $p=0.000$. Ver gráfico 6

El grado de HIV se estudio por eventos de hemorragia, ya que un mismo bebé podía presentar diferente grado de HIV en cada uno de los ventrículos laterales. Así, se registraron 97 eventos de HIV: 13 de primer grado, 32 de segundo grado, 45 de tercer grado y 7 de cuarto grado, determinando mayor letalidad a mayor

grado de HIV, 88.4% en los grados III y IV, $p=0.000$. Ver gráfico 7. No se registraron casos de hemorragia intraventricular a nivel del III o IV ventrículo.

El 42,6% de casos de HIV fueron bilaterales, estos casos también fueron más frecuentes cuanto menor fue la edad gestacional y el peso al nacer, $p=0.017$ y $p=0.020$ respectivamente. Ver gráfico 8. Asimismo el compromiso bilateral se asoció con mayor letalidad, 75.9%, $p=0.000$. Ver gráfico 9.

En la evolución inmediata 29 (42.6%) niños desarrollaron hidrocefalia poshemorrágica, de los cuales 25 (86.2%) fallecieron. En todos los casos la hidrocefalia fue secundaria a HIV de tercer y cuarto grado, por lo contrario no hubo casos de HIV de primer y segundo grado que evolucionaran con esta complicación. A un niño se le colocó derivación ventriculoperitoneal, pero falleció por sepsis. En los 4 niños sobrevivientes la hidrocefalia se arrestó.

De los 46 bebés con sólo HIV, fallecieron 30 (65.2%), $p=0.012$, de los 7 bebés que presentaron la asociación HIV - EHI, fallecieron 6 (85.7%), $p=0.022$, y de los prematuros que presentaron la asociación HIV - LPV ninguno falleció, $p=0.006$. Ver Tabla 5.

b. Lesiones por leucomalacia periventricular

De los 153 casos de PM34 se diagnosticaron 30 (19.6%) prematuros con patrones de tipo LPV, de los cuales 15 (50%) tuvieron LPV como lesión única, la asociación de LPV - HIV se presentó en 13 (43.3%), y ningún niño tuvo la asociación de LPV y EHI. Dos pacientes presentaron los tres patrones lesivos. Ver gráfica 2 y Tabla 5

Se encontró que de los 13 prematuros con la asociación HIV – LPV, 8 de ellos presentaron sepsis neonatal, ninguno estuvo asociado con grados de HIV 3 o 4, y sólo 1 presentó EHI.

Sólo se registro un bebé fallecido del grupo de lesiones únicas por LPV, $p=0.015$, cuya causa fue sepsis tardía. Ver Tabla 5.

c. Lesiones por encefalopatía hipóxico-isquémica

De los 153 PM34 se diagnosticaron 24 (15.7%) prematuros con lesiones cerebrales de tipo EHI, con el patrón de sólo EHI fueron 15 (62.5% del total de EHI), de ellos fallecieron 10; con el patrón de EHI - HIV fueron 7, de ellos fallecieron 6 (85.7%) y 2 casos fueron de HIV – EHI – LPV, de ellos falleció 1. No se encontró ningún niño con EHI - LPV. Ver Gráfica 2. La EHI fue más frecuente en los bebés de 24 a 26 semanas, pero igualmente su incidencia se distribuyó en todas las edades. Ver gráfico 11

El mayor grado de EHI se asoció estadísticamente con mayor letalidad, $p=0.007$.

Se encontraron simultáneamente, 2 (1.3%) niños con patrones de HIV, LPV y EHI del total de PM34, de los cuales ninguno falleció. Ver tabla 5

Relación entre las variables perinatales y las lesiones cerebrales

Un total de 20 variables tanto prenatales, natales y postnatales fueron seleccionadas para el análisis de Caso- Control, entre el grupo de PM34 con lesiones cerebrales, total 98 casos (5 grupos de patrones lesivos) y el grupo de PT34 sin lesiones cerebrales, total 55 casos. En la Tabla 2 se muestra el resultado del análisis bivariado, allí se presentan sólo los valores paramétricos (χ^2), y el análisis multivariado por

regresión logística múltiple se muestra en la Tabla 3 (todos los grupos con HIV) y en la Tabla 4 (grupos de sólo LPV y sólo EHI); Además se presenta el Modelo Predictivo para cada tipo de lesión:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots$$

siendo b_0 el intercepto, x_1, x_2, x_3 la variables, y b_1, b_2 , etc. los coeficientes.

a. Variables prenatales

Se analizaron la edad materna, el control prenatal, el número de gestaciones previas, hemorragia del tercer trimestre, preeclampsia, corioamnionitis e infección urinaria, relacionándolos con los 5 grupos de lesiones cerebrales.

En el análisis bivariado se encontró que el factor número de gestaciones tuvo una asociación estadísticamente significativa con el grupo de sólo HIV y con el grupo de sólo LPV, es decir existe mayor riesgo de HIV, $p=0.019$, y de LPV, $p=0.025$, en la hijos de mujeres multiparas. Para el grupo de sólo EHI se encontraron valores límites con las variables corioamnionitis e infección urinaria materna. Ver Tabla 2

En el análisis multivariado por regresión logística sólo se encontró asociación estadística entre la variable "número de gestaciones" y el patrón de sólo LPV, $p=0.022$, OR 2.28, con IC 95% de 1.14 a 5.40, siendo la categoría "multiparidad" el factor de influencia en esta variable. Ver tabla 4

Asimismo se encontró asociación estadísticamente significativa entre la variable corioamnionitis ($p=0.009$, OR=12.3) y el grupo de sólo EHI. Ver Tabla 4

No se encontraron variables asociadas con cualquier patrón de HIV.

b. Variables natales

Se analizaron la labor de parto, el tipo de parto, la adecuación del peso para la edad gestacional, la presentación, y el lugar de nacimiento, con los mismos grupos de lesiones cerebrales.

Con relación al Apgar, se realizó el análisis con sólo 136 PM34 en los que se dispone del registro, de esta forma no se encontró ninguna asociación para ningún tipo de lesiones cerebrales. Los valores de la distribución Chi cuadrado, entre el grupo control sin lesiones cerebrales con cada uno de los grupos con lesiones cerebrales fueron: con sólo HIV $p=0.1345$, con HIV – LPV $p=0.6137$, con HIV – EHI $p=0.9830$, con sólo LPV $p=0.2060$ y con el patrón de sólo EHI $p=0.898$.

En el análisis bivariado se encontró asociación estadísticamente significativa entre la variable “presentación” y el grupo de sólo EHI, $p=0.008$, el factor lugar de nacimiento tuvo una asociación estadísticamente significativa con el grupo de HIV – EHI, $p=0.038$, es decir parece ser de riesgo para desarrollar HIV – EHI, el nacimiento en el otro lugar fuera del hospital. Ver tabla 2

En el análisis multivariado por regresión logística sólo se encontró asociación estadística entre la variable “presentación” y el patrón de sólo EHI, $p=0.014$, OR 0.0886, con IC 95% de 0.013 – 0.610, siendo la categoría “parto podálico” el factor de influencia en esta variable. Ver tabla 4

c. Variables postnatales

Se analizaron los factores sepsis neonatal, membrana hialina, neumotórax, neumonía, anemia, hipoglicemia, insuficiencia renal, y presencia de ductus arterioso, con los mismos grupos de lesiones cerebrales.

En el análisis bivariado se encontró que la variable “sepsis neonatal” tuvo asociación estadística con el grupo de sólo HIV, $p=0.004$. La variable “membrana hialina”, también se asoció con el grupo de sólo HIV, $p=0.002$, además con el grupo de sólo EHI, la neumonía tuvo asociación significativa con el grupo de HIV – LPV, $p=0.007$, y con el grupo de HIV – LPV, $p=0.012$. El neumotórax tuvo relación directa con el grupo de HIV - EHI, $p=0.002$, y con el grupo de sólo EHI, $p=0.003$. Ver tabla 2

La presencia de anemia aguda se asoció directamente con el grupo de sólo HIV, $p=0.048$, y con el grupo de sólo LPV, $p=0.044$. Asimismo, la insuficiencia renal se encontró asociada con el grupo de sólo HIV, $p=0.008$, con el grupo de HIV – LPV, $p=0.007$, con el grupo HIV – LPV, $p=0.000$ y con el grupo de sólo EHI, $p=0.015$. Ver tabla 2

La variable “ductus arterioso”, se encontró estadísticamente asociada con todos los grupos de lesiones cerebrales. Y la hipoglicemia no se relaciono con ninguno. Ver Tabla 2

En el análisis multivariado se determinó que la presencia de “ductus arterioso” se relaciono estadísticamente con todos los patrones lesivos de HIV, y que la presencia de “sepsis neonatal” y “membrana hialina” se asociaron fuertemente con el grupo de sólo HIV, que es el grupo más grande de PM34 con lesiones. Las otras variables identificadas fueron la neumonía asociada con el grupo HIV – LPV y el neumotórax con el grupo HIV – EHI y con el grupo de sólo EHI. Asimismo la insuficiencia renal se asoció con el grupo de sólo EHI. Los valores de p , OR, y los IC al 95% se muestran en las tablas 3 y 4.

Pronóstico de las lesiones cerebrales

Sesenta y nueve prematuros PM34 fallecieron (45.1%), siendo susceptibles de seguimiento 84 prematuros. Por diferentes razones (viajes, cambio de domicilio, datos falsos) se perdieron 23 (27.4%), pudiendo seguirse clínicamente 61 prematuros. En aquellos casos de inasistencia al control se recurrió a la visita domiciliaria o llamada telefónica, con lo cual se continuó la adherencia al seguimiento, siendo necesaria la visita domiciliaria en el 50% de los casos.

En la tabla 5, se presentan los resultados del seguimiento de la cohorte estudiada, relacionando el tipo de secuela con el tipo de lesión cerebral. Las deficiencias neurológicas estudiadas fueron: parálisis cerebral, retardo del lenguaje, convulsiones, sordera y ceguera.

En total fueron identificados 29 casos de parálisis cerebral, 28 casos de retardo del lenguaje, 5 casos de convulsiones, asimismo se registraron 23 casos de microcefalia y 5 casos de ceguera por retinopatía del prematuro, sin embargo no todos los bebés tuvieron evaluación oftalmológica. No se encontraron casos de sordera neurosensorial, tanto clínica como electrofisiológica usando potenciales evocados auditivos usando estímulos de 2000 a 4000 Hz, sin embargo sólo fueron examinados el 70 % de ellos.

a. Parálisis cerebral (PC)

Los 29 niños (47.5%) con parálisis cerebral, cumplieron por lo menos un año de seguimiento. Se encontró que tener algún tipo de lesión cerebral constituye un riesgo de PC, $p=0.006$. De manera que la PC fue más frecuente en los grupos de

HIV – LPV 7/10, en el grupo de sólo EHI 3/5, y en el grupo de sólo HIV 7/13, respectivamente. Ver Tabla 4.

Se encontraron 6 casos de PC sin lesiones cerebrales identificadas por US, en 5 de estos niños había el antecedente de corioamnionitis en la madre. Ver gráfico 12

No se pudo determinar una relación directamente proporcional entre la PC y la edad gestacional y entre la PC y el peso de nacimiento, ya que se identificaron casos positivos a todas las edades y en todos los grupos de pesos. Ver Gráfico 13

b. Retardo del lenguaje

Se encontraron 28 niños (45.9%) con retraso del lenguaje. Se pudo determinar que tener algún tipo de lesión cerebral también constituyó un riesgo de RL, $p=0.036$. Siendo que el RL fue más frecuente en el grupo de sólo EHI, HIV – LPV y sólo HIV. Ver tabla 5

El menor peso al nacer se relacionó con el mayor riesgo de RL, $p=0.014$, no así la edad gestacional, $p=0.266$. Ver Gráfico 14

c. Crisis epilépticas

El número de casos con crisis epilépticas (5/61) y de ceguera (6/61) son tan pequeños que no permiten hacer asociaciones estadísticas con los diferentes patrones lesivos. Ver tabla 5 Las crisis epilépticas fueron de tipo generalizado y se controlaron con la medicación habitual.

DISCUSIÓN

A lo largo de los últimos años se ha creado una conducta protocolizada respecto al diagnóstico de las lesiones cerebrales en los prematuros, la cual ha ido paralela con el interés científico de prolongar los límites de la vida.^{1, 40, 71, 129} Esta conducta clínica ha permitido conocer mejor los cambios fisiopatológicos de la enfermedad neurológica en el prematuro y de esta forma mejorar las medidas de prevención y atención en las unidades de terapia intensiva neonatal.^{19, 53, 62, 89, 138}

Ment y col.⁷⁸ en el 2002, en una extensa publicación, de la Academia Americana de Neurología y de la Sociedad de Neurología Pediátrica, hicieron una evaluación, en base a las evidencias científicas sobre los estándares de Neuroimagen en Neonatos, y concluyeron que la US debe ser de uso rutinario en prematuros menores de 30 semanas, debiendo realizarse entre los 7 y 14 días de edad y repetirse cuando el bebé haya cumplido las 36 a 40 semanas postconcepcionales, con la finalidad de identificar inicialmente la HIV y posteriormente la LPV. Sin embargo, a la luz de nuestros resultados y de acuerdo con la realidad nacional, la US debería realizarse durante los primeros 3 días de vida, y posteriormente en períodos semanales de acuerdo a los hallazgos iniciales, recomendación plenamente justificada por la alta incidencia y sobretodo la severidad de las lesiones cerebrales observadas hasta las 34 semanas de edad gestacional, esto permitiría al clínico hacer un manejo adecuado tanto preventivo como terapéutico, evitando la extensión del daño cerebral. Asimismo se reservaría el uso de la RM, para aquellos casos que el desarrollo del niño no

correlacione con los hallazgos de la US o para cuando se necesita definir el pronóstico a edades mayores.^{12, 15, 22, 72, 73, 78, 113, 130}

Durante el período de estudio el 45.1% de los prematuros fallecieron durante la hospitalización, siendo las causas más frecuentes la sepsis neonatal, la EMH, la EHI y la HIV. Esta cifra es alta considerando las referencias actuales de los países desarrollados,^{11, 32, 65, 139, 152} no es así, cuando la comparamos con los reportes latinoamericanos.^{14, 37, 42, 43, 46} Logicamente esta incidencia refleja las características de nuestra población materna, entre las que destacan los factores económicos, sociales y culturales, y el acceso a los servicios de Salud. Con relación a ello, el Grupo Colaborativo Neocosur,⁴⁶ publicó en el 2002, la información con respecto a 11 Unidades Neonatales de Sudamérica, reportando una mortalidad de 27%, con un rango de 11% a 51%, y concluyendo en apreciaciones similares a las ya descritas.

Siguiendo con el análisis de la mortalidad, se puede diferenciar dos grupos de prematuros, el primero, con niños que nacieron en condiciones de gravedad, la mayoría de los cuales fallecieron durante los primeros 7 días de vida, y el segundo, con niños que nacieron en condiciones aparentemente estables, los que lograron mayor sobrevida. En ambos grupos se presentaron similares condiciones patológicas, pero en el primero la intensidad de éstas fue mayor.

I. De las características generales de la población

La población de PM34, fue una población totalmente diferente que la población mayor de 34 semanas de edad gestacional que acudió a los servicios de atención obstétrica del HNCH, tanto para los factores prenatales, natales, como

postnatales. En esta población de recién nacidos se encontró una alta proporción de pequeños para edad gestacional, asimismo una gran proporción de madres añosas y multíparas, que tuvieron un control prenatal insuficiente, lo que parece ser la causa de las condiciones de gravedad obstétrica que precipitaron el parto, generalmente por vía abdominal.

Con la restricción en la pérdida de datos, los resultados indican que el test de Apgar en los prematuros extremos ha sido un buen indicador para identificar los casos de muerte ($p=0.0297$) y de algún tipo de lesión cerebral ($p=0.0063$), evidentemente para definir los casos de encefalopatía hipóxico - isquémica ha sido mejor aún ($p=0.0000$), porque explica la condición de asfixia. Sin embargo, no se asoció con ningún tipo de lesión cerebral, es decir no permite predecir ninguno de estos casos. Entonces queda claro, que un prematuro extremo con Apgar menor o igual que 5 a los 5 minutos, es una condición de gravedad, en la que debemos realizar la US de urgencia para identificar el tipo de lesión cerebral. Sin embargo, hay un gran porcentaje de niños con hemorragia intraventricular que nacen con Apgar normal, y entonces la US debe realizarse en todos los PM34 dentro de los primeros 3 días de vida, como comente anteriormente. Para terminar esta idea, debemos recordar que el test de Apgar fue creado para la evaluar la condición de bienestar en niños a término, y no hay consenso actual de cómo categorizar sus variables en prematuros extremos, ya que el tono muscular y la actividad son de menor intensidad cuanto menor es la edad, de manera que depende mucho de la experiencia del examinador, y de la

inmadurez del prematuro, de manera que nuestros hallazgos pueden ser un sesgo por omisión, factor que deberá estudiarse posteriormente para su confirmación.

Comentario especial merece el alto porcentaje de prematuros pequeños para edad gestacional, 22.2% contra el valor habitual de 8.1%, $p=0.000$. Efectivamente en la mayoría de estudios de incidencia y factores de riesgo de lesiones cerebrales en prematuros se usa el factor peso de nacimiento, por ser más accesible y porque no se espera mayor variación con la edad del prematuro. Sin embargo, está claro que la maduración del sistema nervioso depende de la edad gestacional y no del peso. Entonces, en poblaciones con muchos factores de riesgo obstétrico que producen retraso del crecimiento intrauterino, como ocurre en la mayoría de nuestros centros hospitalarios públicos, pudieran generarse sesgos de confusión al analizar los factores de riesgo considerando sólo el peso al nacer, previendo esta observación, en este estudio se incluyó la variable edad gestacional para la selección de la población.¹¹⁸

Con respecto a los factores prenatales es posible que la corioamnionitis y la infección urinaria, prevalentes en esta población de madres gestantes, explique la mayor frecuencia de sepsis neonatal y neumonía en los prematuros, contra lo observado en la población general.^{20,21} Asimismo, con respecto a la mayor frecuencia de EMH, neumotórax, ductus arterioso patente, IRA, anemia, e hipoglicemia, eran condiciones de esperar por la propia inmadurez.

II. De las características de los tipos de lesión cerebral

El comentario obligado es con respecto a la gran proporción de lesiones cerebrales en los PM34 (64%). Todos los días se atiende prematuros de estas edades en nuestros hospitales, y muchas veces nos conformamos con solo la sobrevida, sin advertir que internamente sus órganos, cerebro, ojos, glándulas y otros menos expresivos pudieran tener procesos patológicos en curso. Estas cifras justifican la necesidad de un protocolo general que permita detectar y atender las posibles complicaciones.

Lo novedoso de este estudio no sólo fue identificar las lesiones cerebrales en los niños prematuros menores o de 34 semanas, si no también determinar la relación causal entre ellas. Esta perspectiva le da una herramienta útil al clínico que se enfrenta a la atención de la prematuridad, permitiéndole entender que un mismo niño puede desarrollar diferentes tipos de lesiones cerebrales de acuerdo a sus factores de riesgo y de acuerdo a su la edad postnatal.

Por lejos, en esta serie, la lesión cerebral más frecuente fue por HIV (44.4%). Revisando los datos históricos, a finales de los años 70 la incidencia de HIV en prematuros con peso menor de 1500 g al nacer era de 39% a 49%, hacia finales de los años 80, la incidencia había bajado a menos del 20%, y actualmente se mantiene casi igual en los países desarrollados, básicamente porque los límites de viabilidad se han extendido hacia las 23 a 25 semanas de edad gestacional ^{42,116,141}. Por supuesto, estas incidencias son muy diferentes en Latinoamérica, reciénemente Antoniuk y da Silva, ² en el Paraná, encontraron 36.2% en prematuros menores de 1500 g, y en la misma publicación se hace mención a

Alvarez et al, en México, con 43% y Corzo-Pineda et al, en Puerto Rico, con 52.7%. Sin embargo, sorprendentemente, Gonzáles ⁴³ en Chile reporta incidencias de 23% y 14%.

En la misma línea de discusión, con respecto a la incidencia de HIV, en la Gráfica 5, se muestra la comparación con el metanálisis Shet, ¹²³ que incluyo 1950 prematuros menores de 2250 g, entre ambos estudios son claras las diferencias en la incidencia de HIV, y creo que pueden explicarse por cuatro grandes razones: menor disposición de recursos materiales y técnicos, gran proporción de gestantes que llegan en condiciones de urgencia, en muchas de ellas sin opción del tratamiento corticoide prenatal que han demostrado su capacidad protectora contra HIV, ^{3, 95, 103, 137, 142} y porque gran parte de nuestra población gestante no accede a los controles prenatales, donde deberían identificarse sus factores de riesgo. Aún así, llama la atención una diferencia muy grande en el grupo de mayor peso, cuando efectivamente ya se esperaba una proporción muy pequeña de casos de HIV, ¿será efecto de las maniobras de reanimación más energicas?, ¿será efecto de una ventilación mecánica impetuosa porque se espera que la expectativa de vida sea mayor en este grupo? ¿Será la asociación con algunos factores intrínsecos no identificados? o ¿será efecto de una mayor incidencia de sepsis neonatal grave?, desde luego este estudio no permite explicar la diferencia. Sin embargo, más adelante describiremos algunos factores que se asociaron con HIV.

Para evaluar la intensidad de la HIV, en este estudio, se analizó la frecuencia de los grados mayores de HIV y la capacidad del compromiso bilateral, en efecto,

se encontró, que el 53.6% de los casos fueron de grados 3 y 4, comparado con lo reportado de 25% a 35%,^{2,142} con respecto a la extensión de la HIV, todos esperamos que de acuerdo a su fisiopatología se trate de hemorragias unilaterales, pero en este estudio se encontró 42.6% de casos bilaterales, los que fueron más frecuentes y más severos (75.9% fallecen) cuanto menor fue la edad y el peso al nacer, poniendo en énfasis, en la necesidad de su pronto diagnóstico y atención.¹⁴² Queda por determinar el porcentaje de HIV severo que se genere por las medidas de atención, es decir ventilación mecánica, dolor por instrumentación y muestreo, por expansión del volumen sistémico, o por falta de tratamiento corticoide prenatal, por falta de la corrección médica o quirúrgica del ductus arterioso, y por falta de tratamiento con surfactante, entre otros.

El pronóstico inmediato de la HIV se mide por la letalidad y el desarrollo de hidrocefalia posthemorrágica. De los 29 niños que presentaron hidrocefalia, 25 fallecieron, incidencia alta, que esta de acuerdo con el porcentaje de hemorragia de grado III y IV, y cuya letalidad se explica porque el manejo fue eminentemente médico no invasivo (diuréticos), además porque no hay protocolo quirúrgico, llamense drenajes externos, colocación de reservorios subgaleales o punciones lumbares evacuatorias en caso de hidrocefalo comunicante. A pesar de ello en la literatura actual no hay consenso con respecto al valor terapéutico de estas medidas, por ejemplo con relación al uso de diuréticos, acetazolamida y furosemida, si bien reducen la producción de LCR, pudieran tener efectos sobre el desarrollo y la posibilidad de nefrocalcinosis; con respecto a la punciones repetidas se ha visto en la revisión Cochrane, que no

cambia la frecuencia de shunt, ni la mortalidad, ni la morbilidad y que por el contrario pudieran aumentar ligeramente la infecciones; con respecto a las derivaciones externas la dificultad es la misma. Sin embargo, en los últimos años esta cobrando mayor interés el uso de reservorios subgaleales, con aplicación de fibrinolíticos intraventriculares.^{28, 50, 59, 111, 120, 146, 150} Remito a los lectores a las excelentes revisiones de Withelaw,¹⁴⁵ Pierrat,¹⁰⁷ Roland,¹¹⁵ y de du Plessis,²⁸ Finalmente, siempre con respecto a HIV, de los 68 prematuros diagnosticados fallecieron 36 (53%) (Tabla 5), que es una cifra también alta, la que explico por la mayor frecuencia de hemorragia bilateral, el mayor grado de HIV y la presencia de hidrocefalia poshemorrágica y además por la asociación con asfixia, la cual puede favorecer la pérdida de los mecanismos de regulación cerebral.^{126, 142}

Hace más de un siglo se conoce la asociación entre las lesiones cerebrales y la prematuridad, sin embargo, en 1962, Banker y Larroche,^{53, 82} describieron por primera vez la Leucomalacia Periventricular (LPV), como condición clínico-patológica. Ahora sabemos que se trata de un trastorno isquémico de origen arterial que compromete preferentemente la sustancia blanca del cerebro inmaduro. En el pasado el diagnóstico se hacia por la necropsia, sin embargo, en la actualidad la neuroimagen permite hacer el diagnóstico en vida, y la US es el mejor método de identificación, pero esta claro que la RM permite diagnosticar los detalles de las lesiones, como ya se comento anteriormente.

La incidencia de la LPV varia ampliamente en las diferentes series, dependiendo de los criterios de selección, de la edad de los prematuros y del método de

diagnóstico. Zupan et al ¹⁵² usando sólo US, en prematuros menores de 32 semanas, y usando como criterio de selección sólo la LPV quística, demostró una incidencia de 9.2%, con un rango de variación del 4.3% al 15.7%, y con un pico máximo entre las 27 y 28 semanas de edad gestacional. Otros autores, con otros criterios, presentan variaciones de incidencia de 32% a 50%.⁸²

En la presente estudio se encontró una incidencia del 19.6% de LPV, en pacientes diagnosticados entre la 2 a 4 semana de vida, y aunque se incluyó tanto LPV atróficas y quísticas, da la impresión que esta incidencia es alta, porque gran parte de los prematuros menores de 30 semanas, que fueron la población susceptible fallecieron antes de las dos semanas, por tanto ¿a qué se debe “la alta incidencia de LPV” en edades mayores?, lo más probable es que existan factores infecciosos maternos (aumento de los productos de la inflamación) y factores natales que no hayan sido captados estadísticamente porque el número de casos es insuficiente para el análisis, y/o la existencia de factores postnatales no controlados durante la condición aguda que posiblemente hayan generado LPV, éstos se comentaran más adelante.

En esta población no se pudo demostrar que la HIV complicada con hidrocefalia poshemorrágica genere casos de LPV por compresión de los vasos arteriales periventriculares, como esta descrito en la literatura,¹⁴² porque simplemente no hubo casos de HIV de grado 3 ó 4 que hayan precedido a algún caso de LPV. Con respecto a la letalidad por LPV, también era de esperar que sea baja, porque estas lesiones evolucionan a la atrofia y/o cavitación de la sustancia blanca sin comprometer zonas vitales.

Otra novedad de este estudio, fue presentar prematuros con lesiones por encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) secundaria a asfixia, diagnosticados clínica y ecográficamente (patrón inicial de brillo hiperecogénico difuso). Con una incidencia del 15.7% que se reparte homogéneamente en todas las edades, y con una ligera mayoría en el extremo inferior, explicable por la mayor inmadurez biológica. Generalmente este diagnóstico queda oculto, cuando se presenta la morbilidad neurológica neonatal. Al respecto, es interesante señalar que Low et al (citado por Sridhar et al¹²⁶) recientemente han descrito una incidencia de EHI tres veces mayor en prematuros contra bebés a término, con mecanismos fisiopatológicos diferentes. Entonces, es fácil entender como de los 24 bebés que tuvieron EHI, 16 fallecieron, más frecuentemente cuando presentaron HIV (87.5%).

III. De los factores asociados como riesgo para desarrollar lesiones cerebrales

Para discutir esta sección recordemos que las lesiones por HIV y por EHI fueron identificadas en la etapa aguda, y las lesiones por LPV generalmente lo fueron durante la etapa subaguda. Asimismo que la LPV puede generarse espontáneamente como una forma de encefalopatía isquémica o puede ser secundaria a todos los procesos que alteren el flujo sanguíneo cerebral, incluyendo hidrocefalia poshemorrágica (asociación no demostrada en este estudio), así también a todas las enfermedades generadoras de productos de la inflamación que dañan los oligodendrocitos inmaduros y la astrogliá. Por otro lado la EHI moderada a severa puede facilitar la presencia de HIV.

a. Lesiones únicas por Hemorragia Intraventricular (Sólo HIV)

Este tipo de lesión fue el más frecuente, es decir la HIV tiende a presentarse como lesión única en el sistema nervioso inmaduro. El análisis multivariado permitió conocer una fuerte asociación con la sepsis neonatal, la enfermedad por membrana hialina y con el ductus arterioso patente. Factores que en su conjunto pueden haber creado serias fluctuaciones de la presión de perfusión cerebral, y que deberían ser estudiados de acuerdo a su modelo predictivo.

Con respecto a la sepsis, existe la experiencia de Linder et al ⁶⁸ en Israel, en una reciente publicación, donde demuestra la asociación con las formas más severas de HIV, como también sucedió en esta serie. Con respecto a la enfermedad de la membrana hialina, se necesita ser cuidadoso en su análisis, ciertamente esta enfermedad puede elevar la presión venosa cerebral; sin embargo, si el bebé además se encuentra en ventilación mecánica, pueden ocurrir serias variaciones del flujo sanguíneo cerebral secundarias a la hipoxemia, hipocarbía, e hipercarbía,^{16, 86} y a otros factores como la succión endotraqueal y el dolor por la instrumentación, que también se han asociado con HIV, entonces aunque es suficiente explicación la presencia de membrana hialina, pueden haber sesgos de confusión, que no han sido evaluados en este estudio y requieren ser investigados en el futuro.

El ductus arterioso patente, *per se* también puede aumentar la presión venosa cerebral, y podría ser un factor adicional al anterior para generar lesiones por HIV, similares observaciones han sido ya referidas en literatura.^{2, 141}

Algunos factores que también merecen ser aclarados en el futuro son la anemia, la insuficiencia renal y la multiparidad, los cuales fueron identificados en el análisis divariado, pero descartados en el análisis multivariado. Asimismo, deberá investigarse otros factores conocidos ampliamente en la literatura, como: la labor de parto, el parto vaginal, el transporte, la corioamnionitis, y la ruptura prematura de membranas.^{52, 104, 128, 133, 134}

b. Lesiones por Hemorragia Intraventricular y Leucomalacia Periventricular (HIV-LPV)

Como en el comentario anterior, la presencia de ductus arterioso patente, puede generar HIV en un prematuro inmaduro por el aumento de la presión venosa cerebral durante los primeros días de vida. En los casos en que no se soluciona el ductus arterioso y que éste es lo suficientemente grande para generar hipotensión sistémica por el shunt izquierda derecha entre la arteria aorta y la arteria pulmonar, puede llevar a hipoperfusión cerebral, de esta forma ser una excelente explicación de la LPV. Lamentablemente, no fue objetivo de este estudio controlar el tiempo de duración del ductus arterioso, ni la presión arterial media, ni la resistencia vascular cerebral por doppler, con lo cual hubiera quedado demostrada plenamente la relación causal.

La neumonía, como enfermedad respiratoria e infecciosa también es un excelente modelo tanto para explicar la HIV por aumento de la presión venosa cerebral, como para explicar posteriormente la LPV por generación de productos de la inflamación.

También es importante señalar que 8 de los 13 niños de este grupo tuvieron sepsis, la cual tiene un rol patogénico en la LPV, y aunque no alcanzó significancia estadística, es un factor que deberá esclarecerse en el futuro, con mayor número de casos, como se deduce del amplio intervalo de confianza observado. Asimismo deberá diseñarse nuevos estudios para aclarar el rol de la HTT, de la IRA, análisis bivariado.^{13, 26, 111}

c. Lesiones por Hemorragia Intraventricular y Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (HIV-EHI)

Hasta este momento ha quedado plenamente demostrada la relación del ductus arterioso con todos los grupos donde hubo HIV. Particularmente en este grupo pequeño de lesión cerebral, con EHI, la explicación es un mayor grado de hipotensión sistémica por ductus arterioso de flujo alto. O lo contrario que la asfixia sea el factor condicionante de la HIV, por la pérdida de los mecanismos de control de la perfusión cerebral y de esta manera condicione la presencia de HIV. Condición que tiene gran letalidad como ha sido comentada anteriormente. Se entiende que en este último caso el ductus arterioso sería sólo un factor coadyubante.

De la misma forma el neumotórax, que es un fenómeno de gravedad respiratoria genera la HIV porque aumenta la presión de perfusión cerebral y por supuesto es una causa de EHI por asfixia. Aún así, el número de casos en este grupo es muy pequeño y es necesaria mayor población para asegurar estas observaciones.

d. Lesiones únicas por Leucomalacia Periventricular (Sólo LPV)

Analizar este modelo de lesión permite independizar la asociación con las lesiones agudas. Con relación a ella el análisis multivariado con OR ajustados mostro asociación unicamente con la variable "número de gestaciones previas", probablemente por el factor multiparidad, que era estadísticamente mayor en los PM34. Lamentablemente es un factor que puede corresponder a varias hipótesis intermedias, ¿el factor infeccioso materno, placentario, o del prematuro?, ¿el factor via del parto? ¿el factor isquemia? las cuales debera resolverse en otro estudio.

Aunque para en este grupo de lesión cerebral el ductus arterioso no alcanzó asociación estadística, su relación ha sido descrita en otros estudios, y probablemente sera necesario un mayor número de casos para su mejor indentificación.^{64, 107}

e. Lesiones únicas por Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (Sólo EHI)

En los prematuros pocas veces se describe casos de asfixia, sin embargo son muy frecuentes, inicialmente las lesiones cerebrales son muy difusas y posteriormente tienden a localizarse en las zonas profundas del éncefalo inmaduro.^{98, 123, 125} Para este tipo de lesión se encontró asociación con la corioamnionitis, con la presentación podálica, con el neumotórax y con la insuficiencia renal, sin embargo los amplios IC al 95% hacen suponer que el número de casos fue muy pequeño como para pronunciarse con seguridad, y lo prudente a pesar que, con algunos variables como el neumotórax y la corioamnionitis, se entiende fácilmente su relación causal y en el caso de la

insuficiencia renal su relación como complicación de la asfixia, sera necesario tener una mayor casuística para asegurar.

En conclusión, en este segmento quedo demostrada la asociación de las variables sepsis neonatal, enfermedad de membrana hialina, neumonía, neumotórax, y ductus arterioso con los diferentes grupos de HIV. Y en los otros patrones lesivos asociaciones con menos significancia.

IV. Del pronóstico discapacitante

En el HNCH desde 1998 se realiza el seguimiento clínico de los prematuros, con la participación de varias especialidades pediátricas, entre ellas la neuropediatría, en estas evaluaciones se aplican los diferentes instrumentos de desarrollo, y los conceptos vigentes sobre los programas de control ambulatorio. Este modelo fue muy útil y facilito la adherencia al seguimiento de los niños.^{31, 34, 35, 78, 101, 108, 109, 135}

En la actualidad el objetivo del control de las lesiones cerebrales de los prematuros es reducir al máximo las secuelas discapacitantes. Con el tiempo se han ido identificando una serie de factores de riesgo, que en su conjunto no son homogéneos porque los diseños de investigación difieren entre sí, sin embargo todos los autores estan de acuerdo en controlar el mayor número de factores posibles.^{9, 18, 29, 30, 70, 118, 126, 149}

La parálisis cerebral, es la secuela neurológica más frecuentemente observada en todas las series reportadas,^{4, 17, 27, 105} y puede originarse de cualquiera de los tipos de lesión cerebral, tanto HIV, LPV como también EHI,^{33, 36, 58, 95, 96, 146, 148} hecho que también se demuestra en esta casuística. Esta característica confirma la

vulnerabilidad de la sustancia blanca inmadura. Lamentablemente, en esta cohorte, la pérdida mayor del 20% de casos en el seguimiento y la gran mortalidad, no me autoriza para hablar de incidencia, sin embargo las cifras mostradas en la tabla 5, dan la impresión que su frecuencia es considerable en proporción porcentual, suma a este comentario, que más de la mitad de los pacientes que abandonaron el seguimiento no tuvieron lesiones cerebrales.

Sorprendentemente se encontraron 6 casos de parálisis cerebral, de tipo diplejico, sin antecedentes de lesión cerebral alguna. Con respecto a ello, hay una serie de recientes publicaciones que han renovado las antiguas observaciones de Levinton, con relación a la lesión cerebral a distancia, lo que ahora se conoce como lesión de la sustancia blanca por productos de la inflamación que se originan en la madre infectada, o en el mismo bebe con sepsis y sin meningoencefalitis. Esta es una hipótesis interesante a tener en cuenta ya que la frecuencia de infección tanto materna como neonatal es alta en nuestra población.^{20, 21, 51, 53, 87}

Con respecto a las convulsiones y al retardo del lenguaje su frecuencia da la apariencia que esta relacionada con las lesiones cerebrales,⁶⁹ sin embargo sera necesaria mayor volumen de casos para identificar las características propias de estos hallazgos. Con la mayor capacidad de sobrevivencia y menor intensidad de las lesiones cerebrales se vienen reportando en forma creciente los trastornos del aprendizaje, que probablemente corresponden a la interrupción de los procesos de organización y mielinización del sistema nervioso central.^{23, 40, 42, 43, 86, 104, 117, 128,}

Consideraciones Finales

En este estudio se ha demostrado que las lesiones por hemorragia intraventricular, por leucomalacia periventricular y por encefalopatía hipóxico-isquémica son la patología neurológica que afecta frecuentemente al sistema nervioso de los prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional, encontrándose una incidencia semejante a la reportada por los países vecinos donde se ha estudiado el problema.⁴⁶

Sorprendentemente el 64% de los PM34, presento algún tipo de lesión cerebral, lo cual nos hace reflexionar sobre la necesidad de implementar los recursos tecnológicos y técnicos del personal de Salud que atiende en las Unidades de Terapia Intensiva Neonatal de nuestro medio. Debe quedar claro que se requiere una pronta detección, la que permita aplicar el manejo inicial y de esta forma prevenir la extensión de las lesiones a grados mayores que posteriormente agraven el pronóstico neurológico del bebé. Asimismo se espera que el monitoreo continuo de esta patología permita identificar una serie de factores de riesgo, con la finalidad de implementar medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas para reducir su alta incidencia.

Se han identificado varios factores de riesgo asociados con las lesiones cerebrales por HIV, LPV y EHI. Quedando por investigar factores presuntamente implicados que no han alcanzado significancia estadística y otros que no fueron considerados.

Con todo ello, creo que se ha cumplido con los objetivos planteados, se ha conseguido una gran cantidad de información, que deberá ser convalidada y perfeccionada en el futuro, confrontándola con los diferentes modelos de atención en los Servicios de Neonatología de nuestro país.

CONCLUSIONES

1. El 64 % de los prematuros menores de 34 semanas presentó algún tipo de lesión cerebral. La lesión cerebral más frecuente fue por hemorragia intraventricular (44.4%), seguida de la leucomalacia periventricular (19.6%) y de las lesiones por encefalopatía hipóxico-isquémica (15.7%).
2. Las variables asociadas con las lesiones de hemorragia intraventricular fueron sepsis neonatal, enfermedad de membrana hialina, ductus arterioso patente, neumonía y neumotórax. Con LPV fueron el número de gestaciones-multiparidad, neumonía, y ductus arterioso patente. Con EHI fueron corioamnionitis, presentación podálica, neumotórax e insuficiencia renal. El Apgar es un factor de riesgo para la mortalidad y la posibilidad de alguna lesión cerebral pero no predice el tipo de lesión específicamente.
3. La mortalidad fue 45.1%, siendo inversamente proporcional al peso y a la edad gestacional. La mayor letalidad se encontró en el grupo de hemorragia intraventricular con encefalopatía hipóxico-isquémica (87.5%), en el grupo de hemorragia intraventricular de III y IV grado (88.4%) y en el grupo de hemorragia intraventricular bilateral (75.9%).
4. Las secuelas neurológicas más frecuentes fueron parálisis cerebral, retardo del lenguaje y convulsiones.

RECOMENDACIONES

1. Iniciar un protocolo sistematico para identificar las lesiones cerebrales en todos los prematuros menores de 34 semanas.
2. Realizar estudios multicentricos de caso-control para identificar otros factores de riesgo y aclarar la relación causal de los ya descritos en este estudio.
3. Realizar estudios para identificar el riesgo de lesiones cerebrales en prematuros de otras edades.
4. Realizar estudios de identificación de lesiones cerebrales de recién nacidos prematuros y a termino en las ciudades de la altura de nuestro país.

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Pediatrics, Comité on Fetus an Newborn, American College of Obstetrics and Gynecologists, Comité on Obstetric Practice. Perinatal Care at the threshold of viability. *Pediatrics* 1995; 96: 974-976.
2. Antoniuk S and da Silva RVC. Hemorragia periventricular e intraventricular de recién nacidos prematuros. *Rev Neurol* 2000;31:238-243.
3. Arad I, Durkin MS, Hinton VJ, Kuhn L, Chiriboga C, Kuban K and Bellinger D. Long-term cognitive benefits of antenatal corticosteroids for prematurely born children with cranial ultrasound abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:818-25.
4. Badawi N, Watson L, Petterson B, Blair E, Slee J, Haan E, Stanley F. GAT Constitutes Cerebral Palsy. *Develop Med Child Neurol* 1998;40: 520-527.
5. Baethmann M, Kahn T, Lenard HG and Voit T. Fetal CNS damage after exposure to maternal trauma during pregnancy. *Acta Paediatr* 1996;85:1331-8.
6. Barkovich AJ, Sargent SK. Profound asphyxia in the preterm infant: imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1837-46.
7. Barton L, Hodgman J, and Pavlova Z. Causes of Death in the Extremely Low Birth Weight Infant. *Pediatrics* 1999; 103: 446-451.
8. Bauer J, Hentschel R, Zahradnik H, Karck U and Linderkamp O. Vaginal delivery and neonatal outcome in extermely.low-birth-weight infants below 26 weeks of gestational age. *Am J Perinatol* 2003;20:181-188.

9. Billingham LL, Taylor RM, Snyder E. Remyelination: Cellular and Gene Therapy. *Semin Pediatric Neurol* 1998;5:211-228.
10. Briët J, van Wassenaer A, Dekker F, de Vijlder J, van Baar A and Kok J. Neonatal Throxine Supplementation in Very Preterm Children: Developmental Outcome Evaluated at Early School Age. *Pediatrics* 2001;107:712-718.
11. Bylund B, Cervin T, Finnstrom O, Gaddlin PO, Kernell A, Leijon I, Sandsteadt P, Warngard O. Morbidity and neurological function of very low birthweight infants from the newborn period to 4 y of age. A prospective study from the south-east region of Sweden. *Acta Paediatr* 1998; 87: 758-63.
12. Campistol J. Avances en Neurología Neonatal. *Rev Neurol* 2000;31:601-604.
13. Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, Klein SA and Tejani N. Antenatal steroids and neonatal periventricular leucomalacia. *Obstet Gynecol* 2001;97:135-139.
14. Chávez Rojas G, Lozano Castañeda VO, Gómez Gómez M, Peralta Ramírez J, Valdez Alanis A, Vidal Balboa S. Correlación de los antecedentes obstétricos con la mortalidad neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1986; 43:359-363.
15. Childs AM, Comette L, Ramenghi LA, Tañer SF, Arthur RJ, Martinez D and Levene M. Magnetic resonance and cranial ultrasound characteristics of periventricular white matter abnormalities in newborn infants. *Clin Radiol* 2001;56:647-655.
16. Cheung P, Prasertsom W, Finer NN and Robertson CMT. Rescue high frequency oscillatory ventilation for preterm infants: neurodevelopmental outcome and its prediction. *Biol. Neonate* 1997; 1:282-291.

17. Cooper PA, Sandler DL. Outcome of very birth weight infants at 12 to 18 months of age in Soweto, South Africa. *Pediatrics* 1997; 99:537-543.
18. Crawford MA, Costeloe K, Ghebremeskel K, Phylactos A, Skirvin L and Stacey F. Are deficits of arachidonic and docosahexaenoic acids responsible for the neural and vascular complications of preterm babies. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(suppl):1032S-41S.
19. Dammann O, Leviton A. Duration of Transient Hyperechoic Images of White Matter in Very-low-birthweight Infants: a Proposed Classification. *Develop Med and Child Neurol* 1997;39:2-5.
20. Dammann O, and Leviton A. Infection remote from the brain, neonatal white matter damage, cerebral palsy in the preterm infant. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5:190-201.
21. Dammann O, Leviton A. Maternal Intrauterine Infection, Cytokines, and Brain Damage in the Preterm Newborn. *Pediatric Res* 1997; 42:1-8.
22. Debillon T, N'Guyen S, Muet M, Moussaly F and Roze JC. Limitations of ultrasonography for diagnosing white matter damage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F275-F279.
23. Deham M, Evrard P, Fessard C, Gavilán JC. Séquelles Neurologiques de la Grande Prématurité: Un Espoir de Prévention. *Arch Pediatr* 1998;5:480-3
24. Doron MW, Veness-Meehan KA, Margolis LH, Holoman EM and Stiles AD. Delivery room resuscitation decisions for extremely premature infants. *Pediatrics* 1998;102:574-582

25. De Vries, LS, Eken P, Dubowitz LMS. The spectrum of leukolamacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992;49:1-6
26. De Vries LS, Reger R, Dubowitz LMS, Whitelaw A, Aber VR. Perinatl risk factors for the developmental of extensive cystic Leucomalacia. *Am J Dis Child* 1988;142:732-735.
27. Dunin-Wasowicz D, Rowecka-Trzebicka K, Milewska-Bobula B, Kassur-Siemenska B, Bauer A, Idzik M, Lipka B, Marcinski P. Risk factors for cerebral palsy in very low birthweight infants in the 1980s and 1990s. *J Child Neurol* 2000;15:417-420.
28. Du Plessis AJ. Posthemorrhagic Hydrocephalus and Brain Injury in the Preterm Infant:. Dilemmas in Diagnosis and Management. *Seminar Pediatric Neurol* 1998;5:161-179.
29. Eken P, de Vries LS, van der Graaf Y, Meiners LC y van Nieuwenhuizen O. Haemorrhagic-ischaemic lesions of the neonatal brain: correlation between cerebral visual imparirment, neurodevelopmental outcome an MRI in infancy. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 41-55.
30. Ekert P, Keenan N, Whyte H, Boulton J, Taylor M. Visual Evoked Potentials for Prediction of Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants. *Biol Neonate* 1997; 71: 148-155.
31. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal Malnutrition and Growth Retardation: An Inevitable Consequence of Current Recommendations in Preterm Infants?. *Pediatrics* 2001;107:270-273.

32. Emsley HCA, Wardle SP, Sims DG, Chiswick ML y Souza SW. Increased survival and deteriorating developmental outcome in 23 to 25 week old gestation infants, 1990-4 compared with 1984-9. Arch Dis Chil Fetal Neonatal Ed 1998; 78: F99-F104.
33. Fawer C, Diebold P, and Calame A. Periventricular leucomalacia and neurodevelopmental outcome in preterm infants. Arch Dis Child 1987;62: 30-36.
34. Feldman R y Eidelman A. Programas de intervención en prematuros ¿en que forma influyen en el desarrollo? En Controversias Actuales en la Atención Perinatal III. Clinic Perinatol 1998; 3:667-681.
35. Fernández-Carrocera LA, Fernández-Sierra CL, Barrera-Reyes RH, Arreola-Ramírez G, Ibarra-Reyes MP, Ramírez-Vargas MN. Neurodesarrollo a los dos años de edad en recién nacidos con peso menor o igual a 1000 g. Bol Med Hosp Infant Mex 2000;57: 488-496.
36. Fernández-Carrocera LA, Moya LA, Garza S, Udaeta E. Hidrocefalia posthemorrágica en neonatos pretermino tratados medicamente: estado neuropsicológico al año de vida. Perinatol Reprod Hum 1992;6:18-23.
37. Fernández P, Rizzardini M, Herrera C, Sugarret A. Factores perinatales y riesgo de morir en recién nacidos de muy bajo peso. Pediatr (Chile) 1990;33:3-7.
38. Gerner EM, Katz-Salamon M, Hesser U, Söderman E, and Forssberg H. Psicomotor development at 10 months as related to neonatal health status: The Stockholm Neonatal Project. Acta Paediatr Suppl 1997;419:37-43.

39. Gherpelli J, Dias L, Filho S, Silveira JD, Tani MES, Costa HPF. Incidencia de hemorragia peri-intraventricular em recém nacidos pretermo com peso ao nascimento inferior a 1500 gramas. *Arq Neuropsiquiatr* 1992;50:284-8.
40. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol* 2003;102:488-92.
41. Gómez Gómez M. Morbilidad en un servicio de prematuros. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1986; 43:294-299.
42. Gonzáles, H. Hemorragia intracraneana. In Tapia JL y Ventura-Junca del T, P. Eds *Manual de Neonatología*, Santiago de Chile. Mediterráneo, 2000, pags. 379-384.
43. Gonzáles L, Morante A, Saulny de Jorges J. Ultrasonido en las lesiones cerebrales del neonato de bajo peso. *Rev Obstet Ginecol (Venezuela)* 1999;59:99-110.
44. Gray P, Callaghan M, Mohay H, Burns Y, King J, Maternal Hipertensión and Neurodevelopmental Outcome in Very Preterm Infants. *Arch Dis Chil Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F88-F93.
45. Greisen G. Ischaemia of the Preterm Brain. *Biol Neonate* 1992;62:243-247.
46. Grupo Colaborativo Neocosur. Very low weight infant outcomes in 11 South American NICs. *J Perinatol* 2002; 22:2-7
47. Guillén D. Límites de la Viabilidad en Recién Nacidos Prematuros. *Cuadernos de Doctorado en Medicina UPCH* 1998; 2:77-84

48. Guillén SE. The Chinchorro Culture: Mummies and Crania in the reconstruction of preceramic coastal adaptation in the South Central Andes. Doctoral Tesis. University of Michigan. 1992
49. Hadders-Algra M, Brogen E, Katz-Salamon M and Forsberg H. Periventricular leucomalacia and preterm birth have different detrimental effects on postural adjustments. *Brain* 1999;122:727-740
50. Haines SJ and Lapointe M. Fibrinolytic agents in the management of posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: the evidence. *Child Nerv Syst.* 1999; 15:226-234
51. Hagberg H, Peebles D and Mallard C. Models of white matter injury: comparison of infectious, hypoxic-ischemic, and excitotoxic insults. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:30-38
52. Hansen A and Leviton A. Labor and delivery characteristics and risks of cranial ultrasonographic abnormalities among very-low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:997-1006
53. Hesser U, Katz-Salomon M, Mortenson W, Flodmark O, and Forsberg H. Diagnosis of Intracranial Lesions in Very-low-birthweight Infants by Ultrasound: incidence and association with potential risk factors. *Acta Paediatr Suppl* 1997;419:6-26,.
54. Huppi P, Murphy B, Maier E, Zientara G, Inder T, Barnes P, Kikinis R, Jolesz F, and Volpe J. Microstructural Brain Development After Perinatal Cerebral White Matter Injury Assessed by Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging. *Pediatrics* 2001;107:455-460.

55. Ikonen RS, Janas MO, Koivikko MJ, Laippala P and Kuusinen EJ. Hyperbilirubinemia, hypocarba and periventricular Leucomalacia in preterm infants: relationship to cerebral palsy. *Acta Paediatr* 1992; 81:802-7.
56. Jacobson L, Fernell L, Broberger U, Ek U, Gillberg C. Children with Blindness due to Retinopathy of Prematurity: a Population-Based Study Perinatal Data, Neurological and Ophthalmological Outcome. *Develop Med Child Neurol* 1998; 40:155-159.
57. Kamazaki K, Nakayama M, Sumida Y, Ozono K, Mushiake S, Suehara N, Wada Y and Fujimura M. Placental features in preterm infants with periventricular leucomalacia. *Pediatrics* 2002;109:650-655
58. Katz-Salamon M, Allert K, Bergström BM, Ericsson K, Hesser U and Forsberg H. Perinatal risk factors and neuromotor behaviour during the neonatal period. *Acta Paediatr Suppl* 1997;419:27-36.
59. Kennedy C, Ayers S, Campbell M, Elbourne D, Hope P and Johnson A. Randomized, Controlled Trial of Acetazolamide and Furosemide in Posthemorrhagic Ventricular Dilatation in Infancy: Follow-up at 1 Year. *Pediatrics* 2001;108:597-607.
60. Kiely J, Susser M. Preterm birth, intrauterine growth retardation, and perinatal mortality. *Am J Public H* 1992;82:343-345.
61. Klaus MH and Fanaroff AA. Care of the high-risk neonate. Philadelphia, Pennsylvania. W.B. Saunders Company, 2001.

62. Krägelh-Mann I, Toft P, Lunding J, Andresen J, Pryds O and Lou HC. Brain lesions in preterms: origin, consequences and compensation. *Acta Paediatr* 1999;88:897-908.
63. Kraybill EN. Ethical issues in the care of extremely low birth weight infants. *Semin Perinatol* 1998;22:207-15.
64. Kuban K. White-matter disease of prematurity periventricular Leucomalacia, and ischemic lesions. *Develop Med Child Neurol* 1998; 40: 571-573.
65. Lagercrantz H, Katz-Salamon M and Forsberg H. The Stockholm Neonatal Project: neonatal mortality and morbidity at the Children's Centre, Karolinska Hospital. *Acta Paediatr Suppl* 1997;419:11-5.
66. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Boulton J, Lee DSG, Ting S, Liston R and Canadian neonatal Network. The benefit of preterm birth and tertiary care centres is related to gestational age. *Am J Obstet* 2003;188:617-22.
67. Levene M and de Crespigny LCh. Classification of intraventricular haemorrhage. *Lancet* 1983;1:643.
68. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, Turner P, Karmazyn B and Sirota L. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: A retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003;111:e590-e595.
69. Louma L, Herrgard E, Martikainen A, Ahonen T. Speech and Language Development of Children Born at _ 32 Weeks Gestation: a 5-year Prospective Follow-up Study. *Develop Med Child Neurol* 1998;40:380-387.

70. Lucas A, Fewtrell M, Morley R, Lucas PJ, Baker BA, Lister G and Bishop NJ. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. *Am J Clin Nutr* 1996;64:142-51.
71. Luke B, Bigger HR, Leurgans S, Sietsema D. The cost of prematurity: a case-control of twins vs singletons. *Am J Public Health* 1996;86:809-14.
72. Maalouf EF, Duggan PL, Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan F, Azzopardi D and Edwards D. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic imaging in preterm infants. *Pediatrics* 2001;107:719-727.
73. Maalouf EF, Duggan PL, Rutherford MA, Counsell SJ, Fletcher AM, Batín M, Cowan F and Edward D. Magnetic resonance imaging of the brain in a cohort of extremely preterm infants. *J Pediatr* 1999;136:351-357.
74. Marret S, Zupan V, Gressens P, Lagercrantz H, Evrard P. Les leucomalaciques périventriculaires. I. Aspects histologiques et étiopathogénétiques. *Arch Pédiatr* 1998; 5:525-37
75. Marret S, Zupan V, Gressens P, Lagercrantz H, Evrard P. Les leucomalaciques périventriculaires. II. Diagnostic, séquelles et neuroprotection. *Arch Pédiatr* 1998; 5 :538-45
76. Martín RJ, Sosenko I and Bancalari E. Respiratory Problems. In Klaus MH and Fanaroff AA, eds: *Care of the high-risk neonate*. Philadelphia, Pennsylvania. W.B. Saunders Company, 2001, pp 243-276.
77. Masson P, Cécile W. Mortalité et devenir neurologique a court terme des nouveau-nés d age gestationnel inférieur ou égal a 32 semaines au CHR de Fort-de-France. *Arch Pédiatr* 1998;5:861-8,

78. Mc Conachie H, Smyth D and Bax M. Services for Children with Disabilities in European Countries. Report organised by The European Academy of Childhood Disability. 1995.
79. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, Pinto-Martin J, Rivkin M and Slovis TL. Practice parameter: Neuroimaging of the the neonate. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002;58:11726-1738.
80. Ment L, Vohr B, Allan W, Katz K, Scheneider K, Westerveld M, Duncan C and Makuch R. Change in Cognitive Function Overtime in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA* 2003;289:705-711.
81. Ministerio de Salud del Perú. Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor de 0 – 24 meses. Subprograma de Crecimiento y Desarrollo, 1996.
82. Mulas F, Smeyers P, Téllez de Meneses M, y Menor F. Leucomalacia periventricular:secuelas neurológicas, radiológicas y repercusiones neuropsicológicas a largo plazo. *Rev Neurol* 2000;31:243-252.
83. Mulas F, Miranda A, Rosello B. Evaluación neuropsicológica de escolares con peso extremadamente bajo al nacer. *Acta Neuroped* 1994; 1:110-117.
84. Mullaart RA, Hopman JCW, Rotteveel, Stoelinga GBA, de Haan AFJ and Daniëls O. Cerebral blood flow velocity and pulsation in neonatal respiratory distress síndrome and periventricular hemorrhage. *Pediatr Neurol* 1997;16:118-125.

85. Müller AM, Morales C, Briner J, Baesziger O, Duc G and Bucher HU. Loss of CO₂ reactivity of cerebral blood flow is associated with severe brain damage in mechanically ventilated very low birth weight infants. *Eur J Paediatr Neurol* 1997;5/6:157-163.
86. Murphy DJ, Sellers S, Mac Kenzie IZ, Yudkin PL, Jonson AM Case-Control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995; 346:1449-54.
87. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK and Philips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998;44:665-667.
88. Oberlander TF, Grunau RE, Fitzgerald C and Whitfield MF. Does parenchymal brain injury affect biobehavioral pain responses in very low birth weight infants at 32 weeks' postconceptional age? *Pediatrics* 2002;110:570-576.
89. O'Callaghan MJ, Burns YR, Gray PH, Harvey JM, Mohay H, Rogers YM and Tudehope DI. School performance of elbw children: a controled study. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:917-926.
90. Okan N, Okan M, Éralp Ö. and Aytekin AH. The prevalence of neurological disorders among children in Gemlik(Turkey). *Dev Med Child Neurol* 1995;37:597-603.
91. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kubota T, Maruyama K, Itomi K, Kuno K and Watanabe K. Physical condition of preterm infants with periventricular Leucomalacia. *Brain Dev* 2001;23:805-809.

100. Paswan JW, Rotteveel JJ and Maassen B. Neurodevelopmental profile in low-risk preterm infants at 5 years of age. *Eur J Paediatr Neurol* 1998;1:7-17.
101. Perlman JM and Rollins N. Surveillance protocol for the detection of intracranial abnormalities in premature neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:822-826
102. Perlman JM. Antenatal Glucocorticoid, Magnesium Exposure, and the Prevention of Brain Injury of Prematurity. *Semin Pediatr Neurol* 1998;5:202-210.
103. Perlman J, Risser R, Broyles S. Bilateral Cystic Periventricular Leucomalacia in The Premature Infant: Associated Risk Factors. *Pediatrics* 1996;97:822-827.
104. Petäjä J, Hiltunen L and Fellman V. Increased risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants with thrombophilia. *Pediatr Res* 2001;49:643-646
105. Pharoah POD, Cooke T, Jonson MA, King R and Mutch L. Epidemiology of cerebral palsy in England and Scotland, 1984-9. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F21-F25.
106. Pierrat V, Bevenot S, Truffert P, Duquennoy C and Lequien P. Incidence, évolution et pronostic des dilatations ventriculaires post-hémorragiques dans une population de nouveau-nés de moins de 33 semaines d'âge gestationnel. *Arch Pédiatr* 1998; 5:974.81.
107. Pladys P, Beuchée A, Wodey E, Tréguier C, Lassel L and Bétrémieux. Patent ductus arteriosus and cystic periventricular leucomalacia in preterm infants. *Acta Paediatr* 2001;90:309-315.

92. Okumura A, Hayacawa F, Kato T, Itomi K, Maruyama K, Ishihara N, Kubota T, Suzuki M, Sato Y, Kuno K, Watanabe K. Hypocarbia in preterm infants with Periventricular Leukomalacia: The relation between hypocarbia and mechanical ventilation. *Pediatrics* 2001;107:469-475.
93. Oliveros M, Franco O, del Risco R, Loayza C, Livia C. Crecimiento intrahospitalario del recién nacido de peso muy bajo de madre pre-ecláptica. *Diagnostico* 1999;38:177-181.
94. O'Shea TM and Doyle LW. Perinatal glucocorticoid therapy and neurodevelopmental outcome: and epidemiologic perspective. *Semin Neonatol* 2001;6:293-307.
95. O'Shea M. Cerebral Palsy in Very Preterm Infants: New Epidemiological Insights. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:135-145.
96. O'Shea TM, Klinepeter KL y Dillard RG. Prenatal events and the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 362-369.
97. Pal BR, Preston PR, Morgan MEL, Rushton DI and Durbin GM. Frontal horn walled cysts in preterm neonates are benign. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F187-F193.
98. Papadopoulos M, Misbra O. Mechanisms of Cerebral Injury in Perinatal Asphyxia and Strategies for Prevention. *J Pediatr* 1998;132:S30-S34.
99. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H and Alburquerque NM. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1500 g. *J Pediatr* 1978;92:529-534

108. Póo-Argüelles P, Campistol-Plana P, Iriondo-Sanz M. Recién nacido de riesgo neurológico en el año 2000. Recomendaciones para el seguimiento, incorporación de nuevos instrumentos. *Rev Neurol* 2000;31:645-652
109. Richardson DK, Tarnow-Mordi WO, Escobar GJ. Sistemas para cuantificar el riesgo neonatal ¿predicen la mortalidad y morbilidad?. En *Controversias Actuales en la Atención Perinatal III*. *Clínica Perinatol* 1998; 3:645-666.
110. Reinprecht A, Wolfgang D, Berger A, Bavinzski G, Weninger M and Czech T. Posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: long-term follow-up and shunt-related complications. *Child's Nerv Syst* 2001;17:63-669.
111. Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H and Müller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia. *Eur J Pediatr* 2000;159:663-670.
112. Resnick MB, Gomatam SV, Carter RL, Ariet M, Roth J, Kilgore KL, Bucciarelli RL, Mahan CS, Curran JS and Eitzman DV. Educational disabilities of neonatal intensive care graduates. *Pediatrics* 1998;102:308-314.
113. Roelants-van Rijn AM, Groenendaal, Beek FJA, Eken P, van Haastert IC and de Vries LS. Parenchymal brain injury in the preterm infant: comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopmental outcome. *Neuropediatrics* 2001;32:80-89.
114. Roland E, Poskirt K, Rodríguez E, Lupton B, and Hill A. Perinatal Hypoxic-Ischemic Thalamic Injury: Clinical Features and Neuroimaging. *Ann Neurol* 1998;44:161-166.

115. Roland EH, Hill A. Hemorragia Intraventricular e Hifrocefalia posthemorragica Intervenciones actuales y futuras. *Clínic Perinatol North Am* 1998; 605 – 622.
116. Rorke LB and Zimmerman RA. Prematurity, Postmaturity, and destructive lesions in utero. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:517-536.
117. Saliba E and Marret S. Cerebral white damage in the preterm infant: pathophysiology and risk factors. *Semin Neonatol* 2001;6:121-133
118. Sans A, Boix C, López-Sala A, Póo P, Abenita P, Maristany M y Campistol J. Transtornos visuconstructivos en el Leucomalacia periventricular. *Rev Neurol* 2002;34:S34-S37.
119. Savman K, Nilsson U, Blennow M, Kjellmer I and Whitelaw A. Non-Protein-Bound Iron Is Elevated in Cerebrospinal Fluid from Preterm Infants with Posthemorrhagic Ventricular Dilatation. *Pediatr Res* 2001;49:208-211.
120. Scher M. Brain Disorders of Fetus and Neonate In Klaus MH and Fanaroff AA, eds: Care of the high-risk neonate. Philadelphia, Pennsylvania. W.B. Saunders Company, 2001, pp 481-527.
121. Shankaran S, Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Donovan EE, Ehrenkranz RA, Langer JC, Korones SB, Stoll BJ, Tyson JE, Bauer CR, Lemons JA, Oh W and Papile LA. Risk factors for early death among extermely low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:796.802.
122. Sheth RD: Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage. *J Child Neurol* 1998;13:261-264.

123. Sie LTL, van der Knaap MS, Oosting J, de Vries LS, Lafeber HN and Valk J. MR patterns of hipoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal o postnatal asphyxia. *Neuropediatrics* 2000;31:128-136.
124. Sommerfelt K, Troland K, Ellertsen B, Markestad T. Behavioral Problems in Low-Birthweight Preschoolers. *Develop Med Child Neurol* 1996;38:927-940.
125. Sridhar K, Kumar P, Katariya S and Narang A. Postasphyxial encephalopathy i preterm neonates. *Indian J Pediatr* 2001;68:1121-1125.
126. Subhani M, Combs A, Weber P, Gerontis C and de Cristofaro J. Screening Guidelines for Retinopathy of Prematurity: The Need for Revisión in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2001;107:656-659.
127. Tapia JL. Enfermedad de Membrana Hialina. In Tapia JL y Ventura-Junca del T, P. Eds *Manual de Neonatología*, Santiago de Chile. Mediterráneo, 2000, pag 244-247.
128. Towers CV, Bonebrake R, Padilla G and Rumney P. The effect of transport on the rate of severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 2000;95:291-295.
129. Tyson JE, Stoll BJ. Evidence-based ethics and the care and outcome of extremely premature infants. *Clin Perinatol* 2003;30:363-87.
130. Van der Bor M, Oudem L and Guit G. Value of Craneal Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging in Predicting Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants. *Pediatrics* Vol. 90 No 2 August 1992.

131. Van der Heide A, Van der Maas PJ, Van der Wal G, Kollée LAA, De Leeuw R and Holl R. The role of parents in end-of-life decisions in neonatology: physicians' views and practices. *Pediatrics* 1998;101:413-418.
132. Vergani P, Patane L, Doria P, Borrón C, Cappellini A, Pezullo JC and Ghidini A. Risk factors for neonatal intraventricular haemorrhage in spontaneous prematurity at 32 weeks gestation or less. *Placenta* 2000, 21:402-407.
133. Verma U, Tejan N, Klein S, Reale M, Beneck D, Figueroa R, Visintainer P. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular Leucomalacia in very low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:275-81.
134. Vermeulen GM, Bruinse HW, Gerards LJ and de Vries LS. Perinatal risk factors for cranial ultrasound abnormalities in neonates born after spontaneous labour before 34 weeks. *Eur J Obstet Gynecol* 2001;94:290-295.
135. Vermeulen G, Bruinse H and de Vries L. Perinatal risk factors for adverse neurodevelopmental outcome after spontaneous preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 99:207-212.
136. Vermillion ST, Soper DE, Bland ML and Newman RB. Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:295-299.
137. Volpe JJ. Lesión cerebral en el recién nacido prematuro: Neuropatología, aspectos clínicos, patogenia y prevención. *Clínica Perinatol North Am* 1998; 583 - 603
138. Volpe JJ. Neurologic Outcome of Prematurity. *Arch Neurol* 1998; 55:297-300

139. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: Overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatric Neurol* 1998; 5:135-151.
140. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant – current concepts of pathogenesis and prevention. *Biol Neonate* 1992; 62: 231-242.
141. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In *Neurology of the Newborn Fourth Edition*. Philadelphia, Pennsylvania. W.B. Saunders Company, 2001, pages. 428-493
142. Warke HS, Saraogi RM and Sanjawalia SM. Should a preterm breech go for vaginal delivery or caesarean section. *J Postgrad Med* 1999;45:1-4.
143. Watchko JF and Claassen D. Kernicterus in premature infants: Current prevalence and relationship to NICHD phototherapy study exchange criteria. *Pediatrics* 1994; 93:996-999.
144. Wei W, Xin-ya S, Cai-Dong L, Zhong-Han K and Chun-Peng C. Relationship between extracellular matrix both in choroid plexus and wall of lateral ventricles and intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *Clin Anat* 2000;13:422-8
145. Whitelaw A. Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol* 2001;6:135-146.
146. Wilson-Costello D, Borawski E, Friedman H, Redline R, Fanaroff AA y Hack M. Perinatal correlates of cerebral palsy and other neurologic impairment among very low birth weight children. *Pediatrics* 1998, 102: 315-322.

147. Wisswell T, Graziani L, Komhauser M, Stanley C, Merton D, McKee L, and Spitzer A. Effects of Hypocarbia on the Development of Cystic Periventricular Leucomalacia in Premature Infants Treated with High-frequency Jet Ventilation. *Pediatrics* 1996;98:918-924.
148. Wu Y, Colford J. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy, A Meta-analysis. *JAMA* 2000;284: 1417-1424.
149. Xanthou M. Immune protection of human milk. *Biol Neonate* 1998;74:121-133.
150. Yapicioglu H, Narli N, Satar M, Soyupak S and Altunbasak S. Intraventricular streptokinase for the treatment of posthaemorrhagic hydrocephalus of preterm. *J Clin Neurosc* 2003;10:297-299.
151. Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants. *Pediatrics* 2003;111:1273-1277.
152. Zupan V, Gonzales P, Masmonteil T, Boithias C, Allest A, Dehan M, Gavilan J. Periventricular Leucomalacia: Risk Factors Revisited. *Develop Med Child Neurol* 1996; 38:1061-1067.

Anexos

Tabla 1

**DISTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO DE LA POBLACIÓN
DE PREMATUROS MENORES DE 34 SEMANAS
VS LA POBLACIÓN GENERAL MAYOR DE 34 SEMANAS
LESIONES CEREBRALES EN PREMATUROS MENORES DE 34 SEMANAS 1999 – 2001**

Factores Prenatales*	p	Factores Natales**	p	Factores postnatales	p
Edad materna	0.002	Sexo	0.008	Sepsis neonatal	0.000
Control prenatal	0.000	Labor de parto	0.000	Membrana hialina	0.000
N° de gestaciones	0.001	Tipo de parto	0.000	Neumotórax	0.000
Hemorragia del TT	0.000	Presentación	0.000	Neumonía	0.000
Preeclampsia	0.000	Adecuación peso/talla	0.000	Anemia	0.000
Corioamnionitis	0.000	Parto en otro hospital	SD	Hipoglicemia	0.000
Infección Urinaria	0.023			Insuficiencia renal	0.000
				Ductus arterioso	0.000

* Base de Datos del Departamento de Ginecología y Obstetricia, HNCH

** Base de Datos del Servicio de Recién Nacidos, Departamento de Pediatría, HNCH

DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIEN NACIDOS POR AÑOS

Variable	1999	2000	Total
Partos hospitalarios	3293	3259	6552
Partos extrahospitalarios	150	154	304
Partos gemelares	162	153	315
Partos prematuros	159	117	276
Total de partos	3443	3259	6702

Tabla 2

**FACTORES ASOCIADOS DE ACUERDO AL TIPO DE LESION CEREBRAL
ANÁLISIS BIVARIADO ***

LESIONES CEREBRALES EN PREMATUROS MENORES DE 34 SEMANAS 1999 – 2001

Factores Asociados	Tipo de lesión cerebral **				
	Sólo HIV (p)	HIV – LPV (p)	HIV – EHI (p)	Sólo LPV (p)	Sólo EHI (p)
Edad materna	0.139	0.287	0.136	0.080	0.923
Control prenatal	0.882	0.812	0.505	0.374	0.211
Nº de gestaciones	0.019	0.239	0.205	0.025	0.677
Hemorragia del TT	0.675	0.020	0.888	0.740	0.341
Preeclampsia	0.918	0.812	0.799	0.205	0.872
Corioamnionitis	0.992	0.244	0.687	0.357	0.055
Infección urinaria	0.992	0.244	0.687	0.357	0.055
Labor de parto	0.098	0.825	0.958	0.552	0.552
Tipo de parto	0.098	0.685	0.114	0.769	0.769
Presentación	0.228	0.517	0.401	0.237	0.008
Adecuación peso / talla	0.299	0.400	0.192	0.225	0.577
Parto en otro lugar	0.757	0.129	0.038	0.828	0.258
Sepsis neonatal	0.004	0.097	0.288	0.467	0.234
Membrana hialina	0.002	0.888	0.075	0.483	0.011
Neumotórax	0.102	0.758	0.002	0.294	0.003
Neumonía	0.945	0.007	0.012	0.239	0.627
Anemia	0.048	0.694	0.204	0.044	0.599
Hipoglicemia	0.767	0.750	0.358	0.622	0.181
Insuficiencia renal	0.008	0.007	0.034	0.858	0.015
Ductus arterioso	0.001	0.010	0.000	0.029	0.029

* El análisis bivariado se realizó entre la población de PT34 con y sin lesiones cerebrales

** Se muestran los valores de (p) para cada tipo lesión estimados por X^2

*** El Apgar no se incluyó por falta de datos en 11.1% de los casos. Los resultados parciales y la discusión se presentan en el texto.

Tabla 3

**FACTORES ASOCIADOS A LOS PATRONES LESIVOS DE LA
HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR
MODELO FINAL DEL ANALISIS MULTIVARIADO
LESIONES CEREBRALES EN PREMATUROS MENORES DE 34 SEMANAS 1999 – 2001**

Lesiones por Sólo HIV (46 casos)

Variable	OR	E.S.	z	p	IC 95%
Sepsis neonatal	2.9987	1.369	2.405	0.016	1.225 – 7.339
Membrana Hialina	3.3594	1.536	2.651	0.008	1.371 – 8.230
Ductus arterioso	6.7864	5.627	2.310	0.021	1.336 – 34.47

$$y = - 1.589058 + 1.098 \text{ sep} + 1.211 \text{ emh} + 1.915 \text{ pca}$$

Lesiones por HIV - LPV (13 casos)

Variable	OR	E.S.	z	p	IC 95%
Neumonía	8.0616	6.473	2.599	0.009	1.671 – 38.89
Ductus arterioso	15.546	15.54	2.746	0.006	2.191 – 110.2

$$y = - 2.277815 + 2.087 \text{ neu} + 2.744 \text{ pca}$$

Lesiones por HIV - EHI (7 casos)

Variable	OR	E.S.	z	p	IC 95%
Neumotórax	17.849	20.19	2.547	0.011	1.944 – 163.9
Ductus arterioso	27.006	32.31	2.754	0.006	2.587 – 281.9

$$y = - 3.245495 + 2.882 \text{ neum} + 3.296 \text{ pca}$$

- El análisis multivariado se realizó comparando los diferentes patrones de lesiones cerebrales contra la población de PT34 sin lesiones cerebrales.

Tabla 4

**FACTORES ASOCIADOS A LOS PATRONES LESIVOS DE LA
LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR Y DE LA
ENCEFALOPATIA HIPÓXICA ISQUEMICA
MODELO FINAL DEL ANALISIS MULTIVARIADO**
LESIONES CEREBRALES EN PREMATUROS MENORES DE 34 SEMANAS 1999 – 2001

Lesiones por Sólo LPV (15 casos)

Variable	OR	E.S.	z	p	IC 95%
N° de gestaciones	2.2836	0.9861	2.291	0.022	1.141 – 5.408

$$y = - 1.906521 + 0.9097 \text{ ng}$$

Lesiones por Sólo EHI (15 casos)

Variable	OR	E.S.	z	p	IC 95%
Corioamionitis	12.308	11.83	2.610	0.009	1.869 – 81.05
Presentación	0.0886	0.087	-2.463	0.014	0.013 – 0.610
Neumotórax	37.067	42.92	3.120	0.002	3.831 – 358.7
Insuficiencia Renal	22.990	27.21	2.649	0.008	2.259 – 233.9

$$y = - 1.398118 + 2.510 \text{ cor} - 2.423 \text{ pres} + 3.613 \text{ neum} + 3.135 \text{ ira}$$

- El análisis multivariado se realizó comparando los diferentes patrones de lesiones cerebrales contra la población de PT34 sin lesiones cerebrales.

Tabla 5

PRONÓSTICO DE ACUERDO AL TIPO DE LESION CEREBRAL
LESIONES CEREBRALES EN PREMATUROS MENORES DE 34 SEMANAS 1999 – 2001

Lesión cerebral	Total	Fallecidos	Perdidos	Variable de Pronóstico		
				Parálisis cerebral	Retardo lenguaje	Convulsiones
N° de casos	153	69	23	29/61	28/61	5/61
Sólo HIV	46	30	3	7/13	6/13	1/13
HIV – LPV	13	0	3	7/10	7/10	1/10
HIV – EHI	7	6	0	0/1	1/1	0/1
Sólo LPV	15	1	4	5/10	4/10	0/10
Sólo EHI	15	10	0	3/5	4/5	0/5
HIV-LPV-EHI	2	0	0	1/2	1/2	½
Sin Lesión	55	22	13	6/20	5/20	2/20

Sólo HIV: Sólo lesiones de Hemorragia Intraventricular
 HIV – LPV: Lesiones de Hemorragia intraventricular y Leucomalacia periventricular
 HIV – EHI: Lesiones de Encefalopatía hipóxico – isquémica
 Sólo LPV: Sólo lesiones de leucomalacia periventricular
 Sólo EHI: Sólo lesiones de Encefalopatía hipóxico-isquémica
 HIV-LPV-EHI: Las tres lesiones coexistentes

Gráfico 1

Mortalidad de acuerdo a la edad gestacional

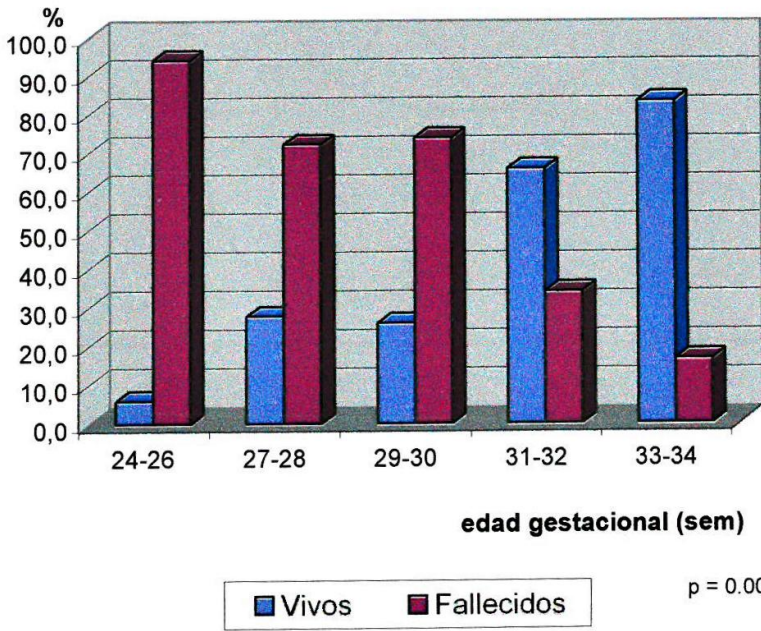
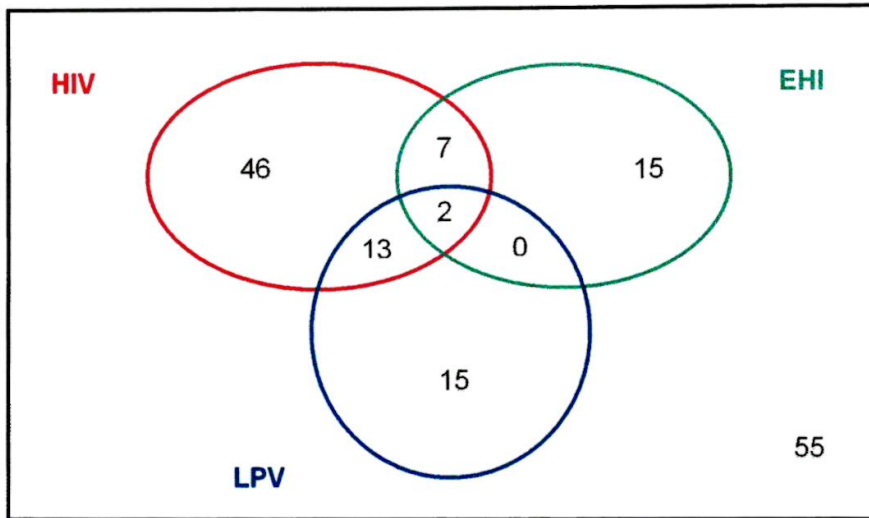


Gráfico 2

Distribución de las lesiones cerebrales en los prematuros menores de 34 semanas



Total de pacientes = 153

Prematuros con lesiones = 98 (64%)

Prematuros sin lesiones = 55 (36%)

Prematuros con HIV = 68: 44,4%

a. Sólo HIV = 46 (67.6%)

b. HIV y LPV = 15 (22.1%)

c. HIV y EHI = 9 (13.2%)

Prematuros con LPV = 30: 19,6%

a. Sólo LPV = 15 (50%)

b. LPV y HIV = 13 (43.3%)

c. LPV y EHI = 2 (6.6%)

Prematuros con EHI = 24: 15,7%

a. Sólo EHI = 15 (62.5%)

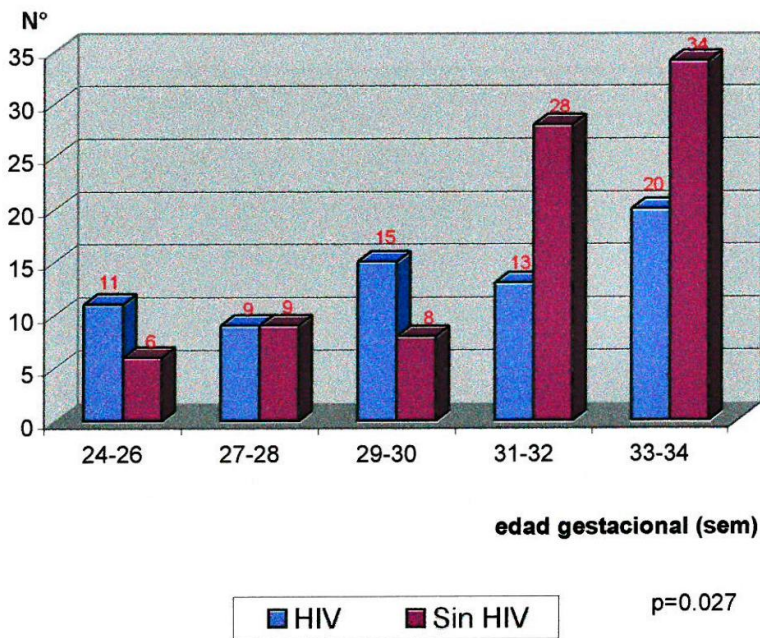
b. EHI y HIV = 9 (37.5%)

c. EHI y LPV = 2 (8.3%)

Prematuros con HIV - LPV - EHI = 2 (1.3%)

Gráfico 3

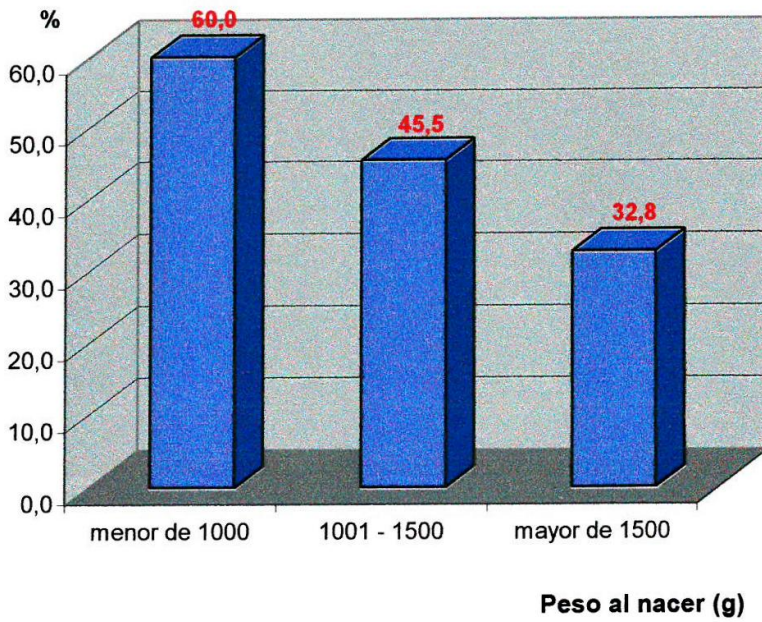
Incidencia de la Hemorragia Intraventricular de acuerdo a la edad gestacional



Incidencia = 44.4%

Gráfico 4

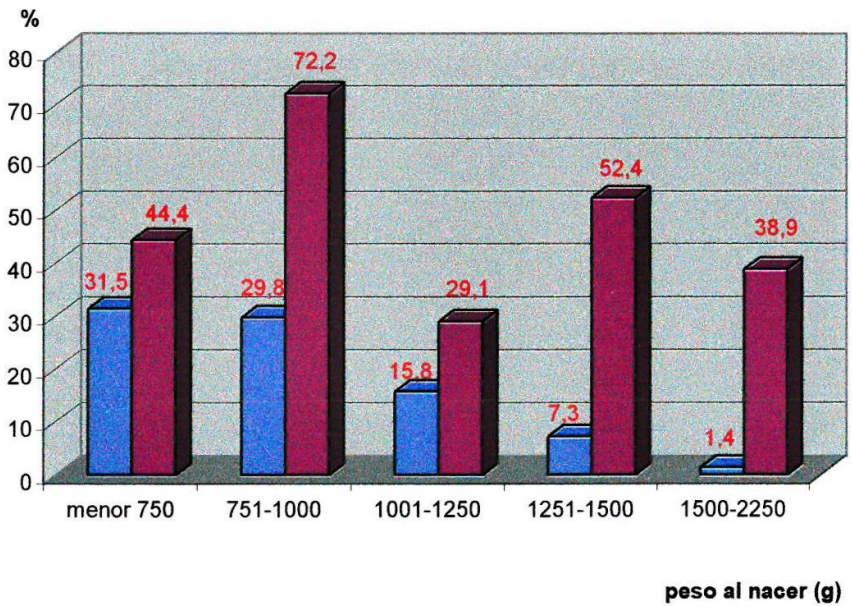
**Incidencia de la Hemorragia Intraventricular
de acuerdo al peso al nacer**



p=0.019

Grafico 5

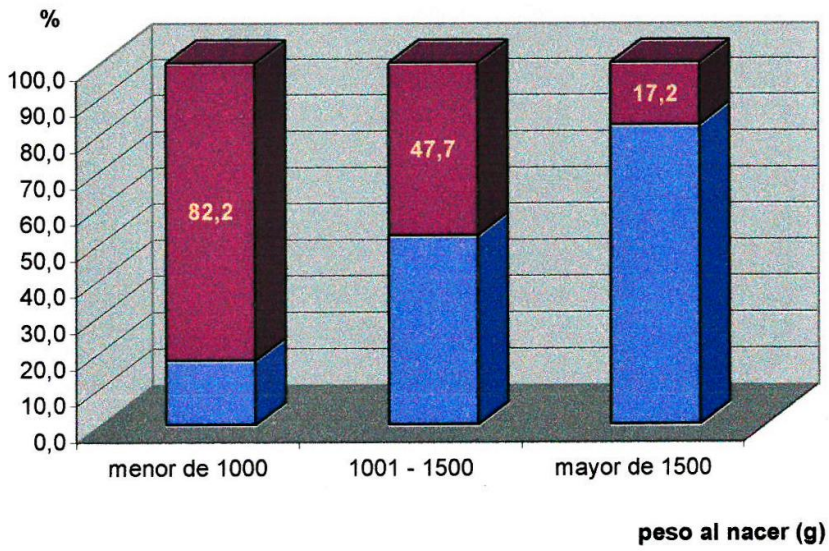
Comparación de la Incidencia de la Hemorragia Intraventricular con el Metanálisis Shet (1950 niños) de 1998



■ Referencia ■ Estudio HNCH $p= 0.000005$

Gráfico 6

**Letalidad de la Hemorragia Intraventricular
de acuerdo al peso al nacer**

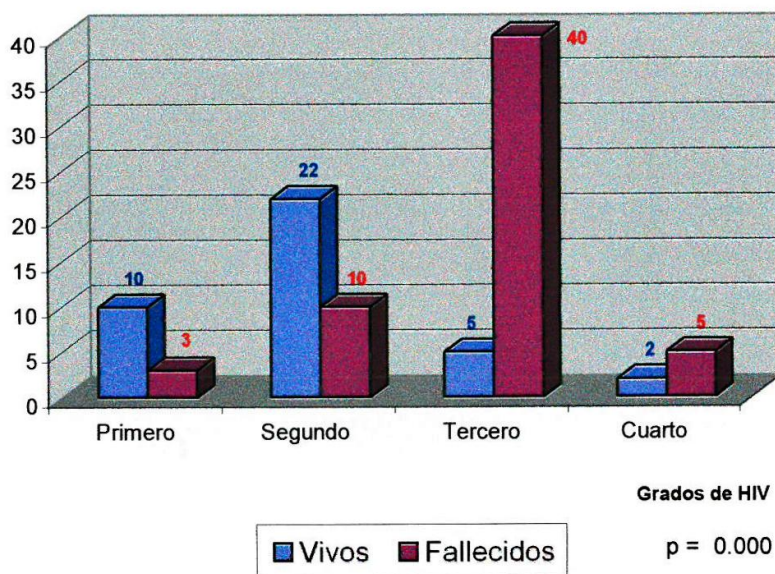


■ Vivos ■ Fallecidos

p=0.000

Gráfico 7

Letalidad de acuerdo al grado de hemorragia intraventricular



Eventos de Hemorragia Intraventricular			
Grado	N°	%	acumulado
Primero	13	13.4	13.4
Segundo	32	33.0	46.4
Tercero	45	46.4	92.8
Cuarto	7	7.2	100.0
Total	97		

Gráfica 8

Lateralidad de la Hemorragia Intraventricular de acuerdo al peso de nacimiento

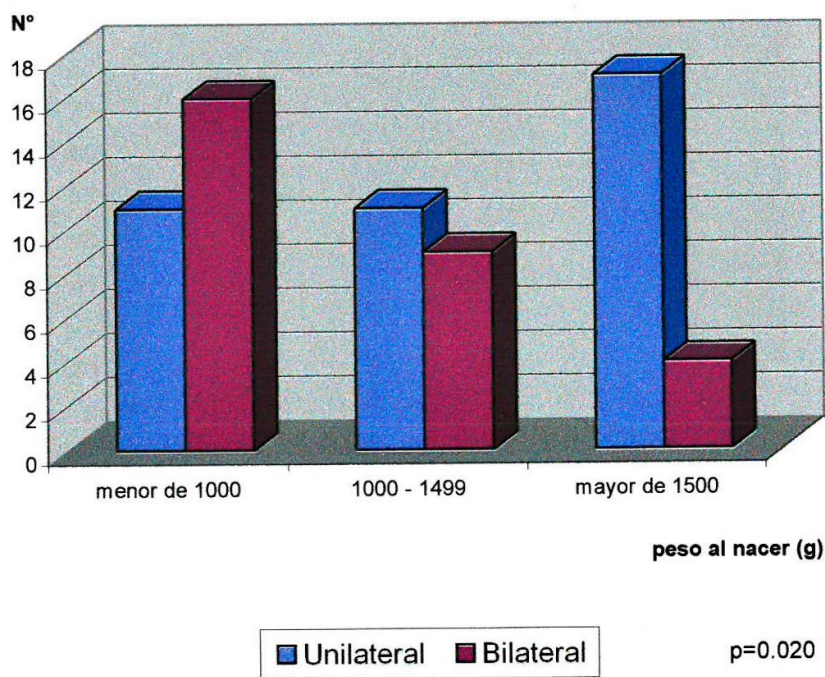
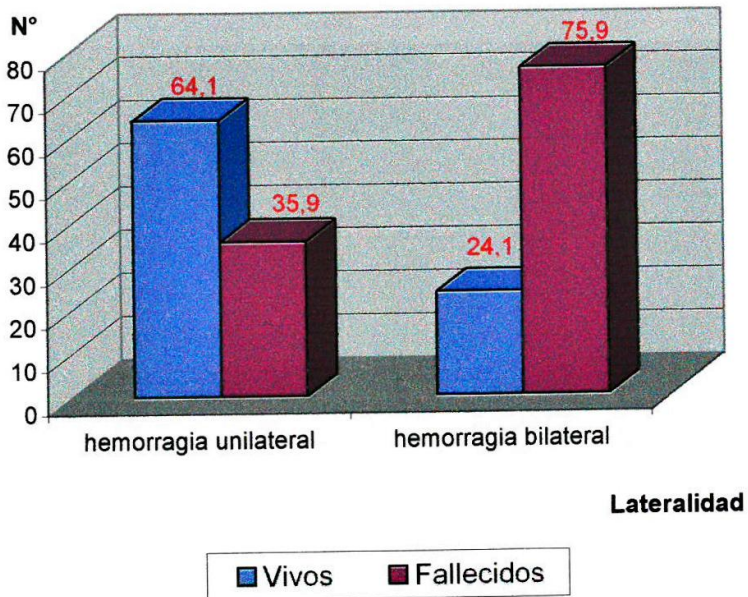


Gráfico 9

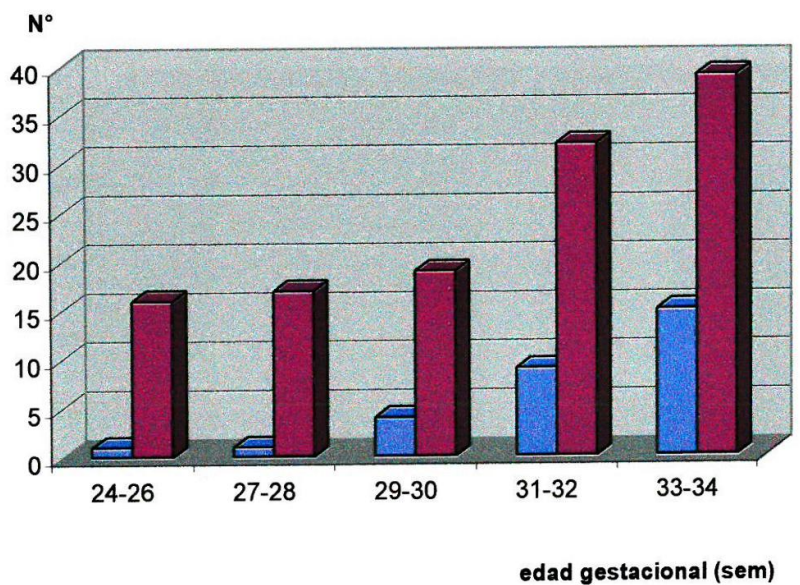
Letalidad de la Hemorragia Intraventricular de acuerdo a la lateralidad del sangrado



p= 0.000
OR= 5.63 (2.92 -
10.94)

Gráfica 10

Incidencia de Leucomalacia Periventricular de acuerdo a la edad gestacional



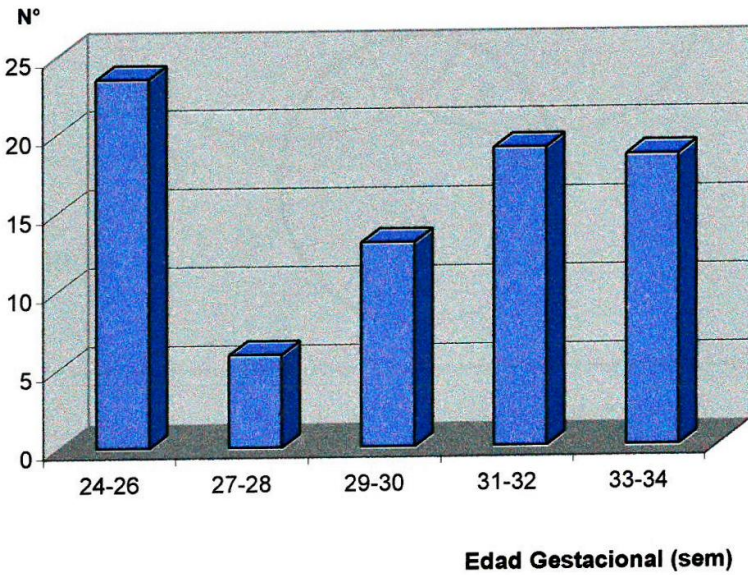
■ LPV ■ LPV-

p=0.000

Incidencia = 19.6 %

Gráfico 11

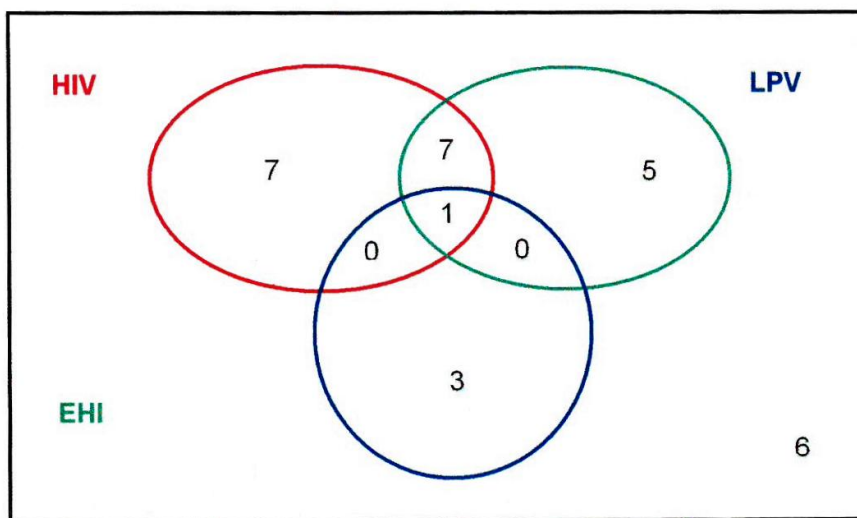
Incidencia de la Encefalopatía Hipóxico - Isquémica de acuerdo a la edad gestacional



Incidencia = 15.7 %

Gráfica 12

Distribución de los Prematuros menores de 34 sem con Parálisis Cerebral

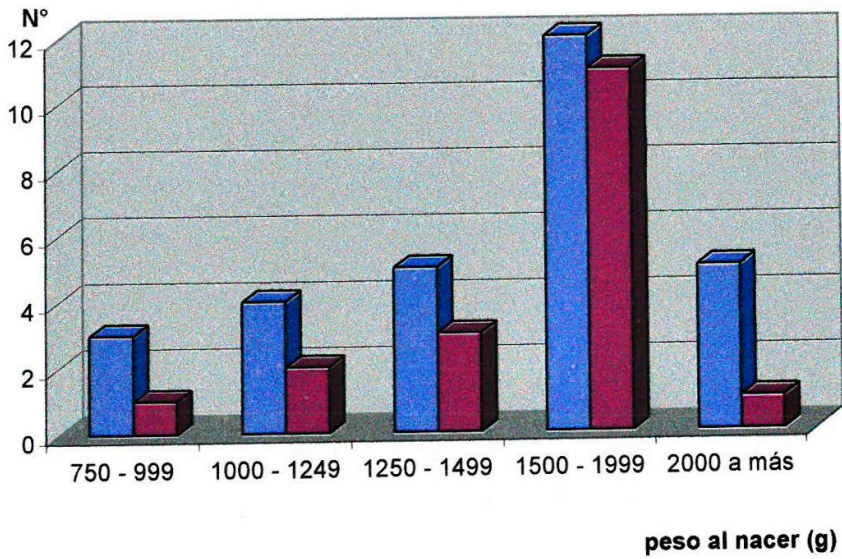


Total de prematuros con Parálisis Cerebral = 29

- * Prematuros con antecedente de HIV = 15 (51.7%), de ellos 8 tuvieron LPV
- * Prematuros con antecedente LPV = 13 (44.8 %), de ellos 8 tuvieron HIV
- * Hay 6 prematuros con PC que no tuvieron ninguna lesión

Gráfico 13

Incidencia de Parálisis Cerebral de acuerdo al peso al nacer

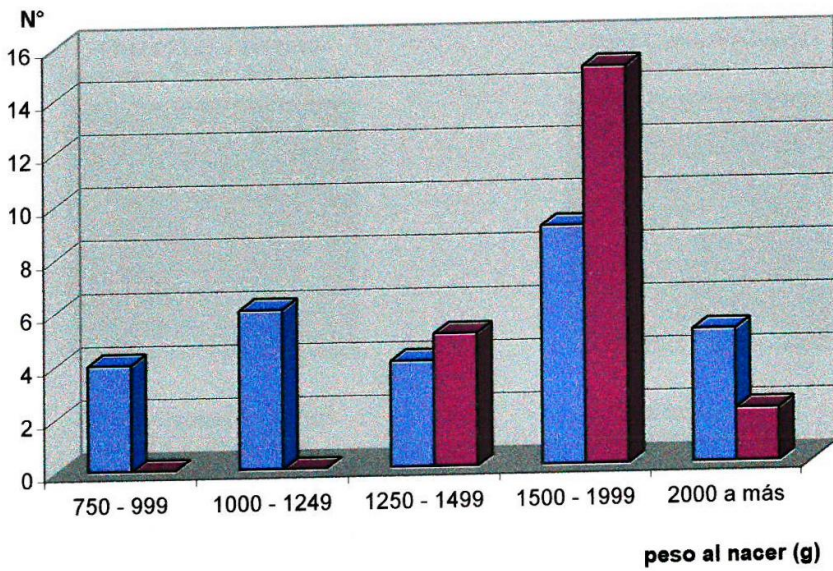


■ Parálisis Cerebral ■ Control

p=0.656

Gráfica 14

Retraso del lenguaje de acuerdo al peso



■ Retraso de Lenguaje ■ Control

p=0.014

Patrón Normal de la Ultrasonografía Cerebral

Vista Coronal Media
(nivel de la Cisura de Silvio)



Vista Coronal Posterior
(nivel del culmen cerebeloso)



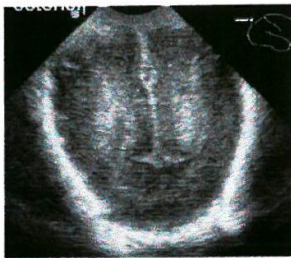
Vista Coronal Posterior
(nivel de la Tienda del Cerebelo)



Vista Coronal Posterior
(nivel de los ventrículos laterales)



Vista Coronal Posterior
(nivel del centro oval)



Vista Sagital Media
(III ventrículo, tronco encefálico, cerebelo)



Vista Sagital Derecha



Vista Sagital Izquierda



Patrón de Hemorragia Intraventricular por UC

Primer Grado
(vista coronal media)



Primer Grado
(vista sagital)



Segundo Grado
(vista sagital)



Segundo Grado
(vista sagital)



Segundo Grado
(vista coronal posterior obsérvese nivel en el cuerno occipital)



Segundo Grado
(vista sagital, obsérvese nivel en el cuerno occipital)



Tercer grado, bilateral
(vista coronal posterior)



Tercer Grado
(vista sagital)



Tercer grado, bilateral
(vista coronal posterior)



Tercer Grado
(vista sagital)



Cuarto Grado, unilateral
(vista coronal posterior)



Cuarto Grado
(vista sagital, fase quística)



Hidrocefalia poshemorrágica
(vista coronal media)



Hidrocefalia poshemorrágica
(vista sagital)



Hidrocefalia poshemorrágica, severa
(vista sagital)



Hidrocefalia poshemorrágica, severa
(vista sagital)



Patrón de Leucomalacia Periventricular por UC

Brillo periventricular, fase congestiva
(vista coronal posterior)



Brillo periventricular, fase congestiva
(vista sagital)



Fase quística
(vista sagital)



Hidrocefalia poshemorrágica y fase quística
(vista coronal posterior)



Patrón de Encefalopatía Hipóxica – Isquémica por UC

Compromiso agudo subcortical y de GB
(vista coronal media)



Compromiso agudo subcortical y de GB
(vista coronal posterior)



Compromiso agudo difuso
(vista coronal posterior)



Encefalomalacia múltiquística
(vista sagital, proceso en evolución)

