

**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Instituto de Neurobiología**  
**Maestría en Ciencias (Neurobiología)**



**“Seguimiento electroencefalográfico en prematuros con factores de riesgo de daño del sistema nervioso y su correlación con resultados clínicos e imagenológicos”**

Tesis que para obtener el grado de:  
Maestro en Ciencias (Neurobiología)  
presenta

Lic. Christie Yong Lau.

Director de Tesis:  
Dra. Josefina Ricardo Garcell  
Dr. Antonio Fernández Bouzas

Campus Juriquilla, Querétaro, 2007.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

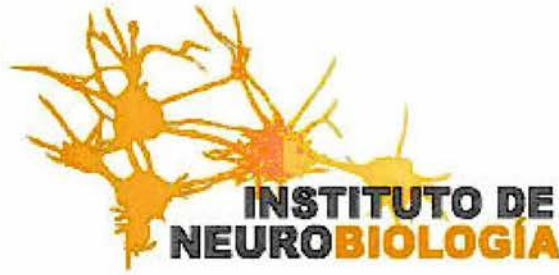


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Instituto de Neurobiología**

Los miembros del Comité Tutoral certificamos que la tesis elaborada por: Lic. Christie Yong Lau, cuyo título es: **“Seguimiento electroencefalográfico en prematuros con factores de riesgo de daño del sistema nervioso y su correlación con resultados clínicos e imagenológicos”** se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Firma

Presidente

Dr. Roberto Agustín Prado Alcalá

\_\_\_\_\_

Secretario (Tutor)

Dra. Josefina Ricardo Garcell

\_\_\_\_\_

Vocal

Dr. Héctor Adrián Poblano Luna

\_\_\_\_\_

Suplente

Dr. Carlos Saldaña Gutiérrez

\_\_\_\_\_

Suplente

M. en C. Gabriela Galindo y Villa Molina

\_\_\_\_\_

Aprobado por el Comité Académico

\_\_\_\_\_  
Coordinador del Programa  
Dr. Rogelio Arellano Ostoa

*A Constanza*

## **AGRADECIMIENTOS**

- **Comité Tutor**

Dra. Josefina Ricardo Garcell  
Dr. Antonio Fernández Bouzas  
Dr. Roberto Agustín Prado Alcalá  
Dr. Hugo Merchant Nancy

- **Unidad de Investigación en Neurodesarrollo**

Dra. Thalia Harmony Baillet  
Dra. Eneida Porras Kattz  
Dra. Thalia Fernández Harmony  
Dr. Efraín Santiago Rodríguez  
M. en C. Jesús Edgar Barrera Reséndiz  
Lic. Consuelo Pedraza Aguilar  
M. en C. Gloria Nélide AVECILLA RAMÍREZ  
M. en C. Berta Gabriela González Frankenberger  
Ing. Hector Belmont Tamayo  
Ing. Bruno Argueta Montes de Oca  
Enf. Delia Avelia Figueroa Navarro  
Teresa Álvarez Vázquez  
Rosa María Hernández Corona

- **Unidad de Resonancia Magnética**

T.R. David Ávila Acosta

- **Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)**

Becario No. 188616

- **A la Dirección General de Estudios de Posgrado de la UNAM**

Becario No. 505002073

- **Proyectos**

CONCYTEC  
Fondo Mixto QRO-04-C01-16  
Salud 2002-C01-7074

- **Biblioteca**

Bib. Pilar Garza Barrios  
Bib. Rafael Silva Cruz

- **Enseñanza**

M. en C. Leonor Casanova Rico

## INDICE

Resumen español

Summary

1. Introducción.....	1
1.1 Neurodesarrollo.....	1
1.1.1 Proliferación y migración celular.....	2
1.1.2 Sinaptogénesis.....	3
1.1.3 Mielinización.....	5
1.2 Factores de riesgo de daño del sistema nervioso.....	7
1.3 Aspectos clínicos del bebé prematuro.....	8
1.3.1 Leucomalacia periventricular.....	8
1.3.2 Hemorragia e infarto intraventricular.....	9
1.3.3 Encefalopatía hipóxico-isquémica.....	10
1.3.4 Crisis convulsivas neonatales.....	11
1.4 Neurohabilitación como alternativa para disminuir los efectos del daño perinatal.....	11
1.5 Importancia de los estudios de imagen por resonancia magnética y por electroencefalograma.....	14
1.5.1 Anormal.....	15
1.5.2 Electroencefalograma en el prematuro.....	16
1.5.2.1 Normal .....	16
1.5.2.2 Anormal.....	16
1.5.3 EEG e IRM.....	19
2. Pregunta de investigación.....	20
3. Justificación.....	20
4. Hipótesis .....	22
5. Objetivos.....	22

6. Sujetos, material y métodos.....	23
6.1 Muestra.....	23
6.2 Métodos.....	24
6.2.1 Tipo de estudio.....	24
6.2.2 Procedimiento general.....	24
6.2.3 Examen neuropediátrico.....	25
6.2.4 Registro y evaluación del EEG.....	26
6.2.5 Registro y evaluación de los estudios imagenológicos.....	27
6.3 Análisis de datos .....	28
6.3.1 Variables utilizadas.....	28
6.3.2 Análisis estadístico.....	29
7. Resultados.....	30
7.1 Muestra inicial.....	30
7.2 Muestra definitiva.....	33
7.2.1 Factores de riesgo de daño neurológico.....	33
7.3 Cambios en las variables clínicas, electroencefalográficas e imagenológicas en las diferentes evaluaciones realizadas.....	34
7.3.1 Resultados clínicos.....	34
7.3.2 Resultados electroencefalográficos.....	36
7.3.3 Resultados imagenológicos.....	38
7.4 Resultados de la correlación de las alteraciones del tono muscular y las variables electroencefalográficas.....	40
7.5 Resultados de la correlación de las alteraciones del tono muscular y las variables imagenológicas.....	40
7.6 Resultados de la correlación de las variables obtenidas en el EEG y las variables imagenológicas.....	42
7.7 Resultados de la correlación de las variables obtenidas en	

el EEG y las variables imagenológicas, con la evolución clínica....	42
8. Discusión.....	44
9. Conclusiones.....	50
10. Referencias .....	51
11. Índice de figuras y tablas.....	61
12. Anexos.....	63

Palabras clave: prematuros, electroencefalograma, neurohabilitación, resonancia magnética, factores de riesgo, sistema nervioso.



## **Resumen español**

Se estudiaron 9 bebés prematuros (29-36 semanas de edad gestacional (SEG); promedio = 32.5) que fueron sometidos a la terapia de neurorehabilitación Katona y que presentaban, además de la prematurez, varios factores de riesgo de daño del sistema nervioso. Se evaluaron diversas variables clínicas, electroencefalográficas (EEG) y derivadas de la imagen por resonancia magnética (IRM), obtenidas dentro de las primeras 72 horas de vida extrauterina así como a las 42 y 50 SEG corregidas. Se observaron asociaciones significativas y negativas entre el número de paroxismos por minuto y los volúmenes del cuerpo caloso y del cerebelo, así como entre el índice de actividad paroxística y el volumen del cerebelo en la primera evaluación. Se encontraron asociaciones significativas y positivas entre el número de paroxismos por minuto y el índice de actividad paroxística correspondientes a la tercera evaluación y la evolución clínica en esta etapa. Al evaluar los patrones sensorimotrices con las diferentes variables derivadas de los estudios de IRM se encontraron asociaciones significativas y negativas entre la severidad de las alteraciones sensorimotrices y los volúmenes de las sustancias blanca y gris (primera evaluación), así como una asociación significativa y positiva entre éstas y el volumen del ventrículo izquierdo (tercera evaluación). Aunque no se observaron asociaciones significativas entre el volumen del cerebelo y los aspectos clínicos si apareció una asociación negativa significativa con la actividad paroxística. Aunque la muestra es aún pequeña para arribar a conclusiones definitivas, los resultados obtenidos enfatizan la importancia del seguimiento clínico de prematuros con factores de riesgo de daño neurológico para detectar los cambios que se producen en variables clínicas, electroencefalográficas e imagenológicas.

## **Summary**

Nine premature babies (29-36 weeks of gestational age (WGA); average 32.5) that were submitted to Katona's neurohabilitation therapy and also showed, besides prematurity, several brain risk factors, were studied. Diverse clinical, electroencephalographic (EEG) and other variables derived from the magnetic resonance image (MRI), were obtained within the first 72 hours of extrauterine life, 42 and 50 corrected WGA. Significant and negative associations between the number of paroxysms per minute and volumes of the corpus callosum and cerebellum were observed in the first evaluation. We also found significant and positive associations between the number of paroxysms per minute and the index of epileptiform activity corresponding to the third evaluation and clinical evolution at this stage. When the sensorimotrices patterns were evaluated together with the different variables derived from MRI, significant and negative associations between the severity of the sensorimotrices alterations and volumes of the white and grey matter were found (first evaluation), and also significant and positive association between the sensorimotrices alterations and the volume of the left ventricle (third evaluation). Although significant associations between clinical aspects and the volume of the cerebellum were not observed, it appeared a significant and negative association with the epileptiform activity. The sample is still small to arrive to definitive conclusions, but the results obtained emphasize the importance of the follow-up of prematures in order to detect the changes that take place in clinical, electroencephalographic and imagenological variables.

## **INTRODUCCIÓN**

La duración del embarazo se considera normal cuando el parto se produce entre las semanas 37 y 42 (“parto a término”). Cuando el niño nace antes de las 37 semanas se le llama “prematureo o pretérmino” porque no ha logrado el estado maduracional del recién nacido a término. Es por ello que se considera importante hacer una breve revisión del neurodesarrollo normal, y algunas de sus alteraciones, con el propósito de poder comprender mejor las desventajas maduracionales que representa para un bebé nacer a las 36 semanas de edad gestacional o menos.

## **NEURODESARROLLO**

La corteza cerebral humana es una estructura laminada, formada por 6 capas celulares, cuya organización posibilita recibir información desde el ambiente, fundamentalmente a través del tálamo, integrar dicha información dentro y a través de diferentes áreas funcionales corticales y enviar esta información a otras regiones cerebrales que permiten la respuesta funcional apropiada (Mountcastle, 1997).

En el humano, el desarrollo cortical se inicia alrededor de los 56 días de gestación y termina después del primer año de vida, involucra la formación de conexiones neurales, el desarrollo de una citoarquitectura única, el crecimiento de arborizaciones dendríticas y un pico de formación de sinapsis que se extiende hasta los 350 o 400 días de vida postnatal (Bourgeois, 1997).

Estudios en primates y humanos han permitido conocer que el desarrollo cortical se lleva a cabo en tres pasos: el primero es la proliferación y migración celular, que es un proceso que se inicia alrededor de la 5ta. a la 8va. semana de edad gestacional (SEG) y termina hacia la 19ava. SEG. La migración se da tanto en forma radial como tangencial, teniendo en cuenta la organización columnar de la

corteza. El segundo paso es la sinaptogénesis, que incluye la organización y diferenciación celular e inicia aproximadamente en la semana 20. El último paso, la mielinización (fibras corticales), comienza en el periodo fetal entre la 12-13va SEG y termina después del nacimiento (Fogliarini et al., 2005).

### **Proliferación y migración celular.**

Alrededor de las 5ta. SEG el tubo neural tiene definido sus ejes anterior-posterior y dorsal-ventral. El tubo neural en su sección anterior está compuesto de un epitelio pseudo-estratificado que dará lugar a la laminación. La división de la población proliferativa produce neuronas postmitóticas, que nunca volverá a entrar al ciclo celular. Las neuronas de proyección, migran desde su lugar de origen a su posición final a lo largo de guías gliales radiales que atraviesan la pared desde el ventrículo hasta la superficie pial.

Entre las 8 y 16 SEG se forma la placa cortical, que está formada por una acumulación de células en la pared cerebral que constituye la precursora de la corteza cerebral madura. De hecho hay una segunda zona rica en neuronas, denominada subplaca. Las neuronas que integran la subplaca nacen antes de las neuronas permanentes de la placa cortical y forman una capa única, transicional, de neuronas y neurópilo debajo de la propia placa cortical. Las neuronas de la subplaca recibirán las conexiones iniciales que se originan subcorticalmente en el tálamo, cerebro anterior basal (neuronas colinérgicas) y el tallo cerebral (neuronas monoaminérgicas) (Molliver, Kostovic y van der Loos, 1973; Kostovic & Rakic, 1980, 1984, 1990; Kostovic, Judas, Rados y Hrabac, 2002).

Los axones talámicos entran a la corteza cerebral aproximadamente a mediados de la gestación, coincidiendo con el tiempo en que se generan las neuronas en la propia corteza (Olson, Boreus y Seiger, 1973; Nobin & Bjorklund, 1973; Mrzljaj, Uylings, Kostovic y Van Eden, 1988, 1992; Mrzljaj, Uylings, Kostovic, Van Eden y Judas, 1990). Parece que las neuronas de la subplaca sirven como un primer elemento postsináptico para los sistemas de fibras entrantes debido a que las

neuronas “diana” permanentes de las capas específicas de la corteza todavía no han alcanzado su ubicación final en la placa cortical. Por tanto, hay un refinamiento notable de conexiones al final de la gestación desde aproximadamente las 24 a las 28 semanas y que continúa en los periodos perinatales (Olson et al., 1973; Nobin & Bjorklund, 1973; Mrzljaj et al., 1988, 1990, 1992; Kostovic; 1990; Kostovic, Judas, Rados y Hrabac, 2002). Durante este periodo, mueren las neuronas de la subplaca conforme los axones hacen conexiones y forman nuevas sinapsis con sus blanco finales en la placa cortical. Después del periodo de reestructuración de la corteza hay una época de notable crecimiento, desde alrededor de las 34 SEG hasta los 24 meses después del nacimiento. Durante este tiempo ocurre el pico de formación sináptica (Huttenlocher, de Courten, Garey y Van der Loos, 1982; Rakic, Bourgeois, Eckenhoff, Zecevic y Goldman-Rakic, 1986; Bourgeois & Rakic, 1993; Bourgeois, Goldman-Rakic y Rakic, 1994; Bourgeois, 1997; Huttenlocher & Dabholkar, 1997) y se forman conexiones neurales a una tasa de casi 40,000 sinapsis por segundo (Levitt, 2003).

### **Sinaptogénesis**

El periodo de sinaptogénesis es caracterizado por el establecimiento de redes, con un incremento dramático de la corteza y del peso del cerebro (Fogliarini et al., 2005).

La sinaptogénesis incluye organización cortical y diferenciación celular. Las neuronas en proceso de diferenciación emiten un axón que sufre una elongación, a veces a distancias muy largas, hacia un blanco específico, con el cual las neuronas establecen una unión especializada llamada sinapsis. Las neuronas corticales también establecen conexiones con neuronas localizadas en diferentes territorios corticales, con neuronas de núcleos subcorticales, especialmente el tálamo, con neuronas del tallo, cerebelo y medula espinal, llevando a la elaboración de una compleja red axonal que se completará tiempo después del nacimiento (Fogliarini et al., 2005).

En la placa cortical, las neuronas organizadas inicialmente de manera horizontal son organizadas después en 6 capas verticales diferentes; cada capa cortical contiene un tipo específico de neuronas que tiene su propia red con sus conexiones específicas. Las neuronas de una capa específica establecen un tipo similar de conexión: las capas II y III están conectadas con el lado ipsilateral o contralateral de la corteza, especialmente a través del cuerpo calloso, la capa IV recibe aferencias desde el tálamo, la capa VI tiene eferencias hacia el tálamo y la capa V hacia otras estructuras.

En estudios de IRM en fetos in vivo e in vitro se ha podido observar que el número de capas varía de acuerdo a las semanas de desarrollo fetal. Aproximadamente en las semanas 16va. a la 18va. se observan tres capas en el manto cerebral: una zona germinal, una zona intermedia (conocida también como sustancia blanca fetal) y la corteza inmadura formada por una capa molecular y la zona de la subplaca. En la semana 19 ya aparecen 4 capas: la matriz germinal, una capa de células neurogliales en migración, un área externa de la zona intermedia y la corteza. En la semana 22 también se observan 4 capas: la matriz germinal, una capa densa de células gliales en migración, una zona intermedia externa y la corteza (que contiene células piramidales). En la semana 27, hay 3 capas bien diferenciadas: la matriz, la sustancia blanca y la corteza maduraron su laminación característica. A las 34 SEG se observan sólo 2 capas: una interna que corresponde a la sustancia blanca y la más externa a la corteza. (Brisse et al., 1997). Hay autores que manifiestan observar 5 capas durante la semana 23 a la 28: matriz germinal, sustancia blanca profunda, zona intermedia de migración celular, sustancia blanca subcortical y placa cortical (Lan et al., 2000).

### **Mielinización**

De acuerdo a Fogliarini et al. (2005), el tercer paso de la maduración cortical empieza a las 12-13 SEG en la médula espinal y continúa después del nacimiento (al menos hasta la tercera década) en las fibras intracorticales de la corteza

cerebral. La mielinización del SNC tiene un progreso predecible con una secuencia caudo-rostral (médula espinal, tallo y telencéfalo). En la corteza la mielinización se esparce en forma concéntrica, mientras que en la sustancia blanca subcortical la mielinización ocurre a través de haces definidos funcionalmente. Las fibras sensoriales se mielinizan antes que las fibras motoras; mientras que las de asociación son las últimas en mielinizarse. En una unidad funcional cortico-subcortical dada, la corteza generalmente se mieliniza primero.

La mielinización de las diferentes partes del cerebro se desarrolla a diferentes tiempos, a diferentes velocidades y a una velocidad variable para cada estructura. De hecho, la tasa de mielinización de una vía en particular puede cambiar con el tiempo, de modo que el inicio de la mielinización antes o al nacimiento no está necesariamente asociado con la mielinización temprana (Fogliarini et al., 2005).

El proceso de desarrollo de la mielinización que tiene lugar mayormente en la sustancia blanca, y también en la corteza, incluye la proliferación y diferenciación de oligodendrocitos, (Sarnat, 1995; Hardy & Friedrich, 1996; Berry & Butt, 1997; Rogister, Ben Hur y Dubois-Dalcq, 1999) la proliferación y diferenciación de astrocitos (Bossio, Bussow, Adam y Sroffel 1998; Back, 2001; Marcus & Popko, 2002) necesarios para el soporte neuronal, así como el incremento de la síntesis de lípidos en los oligodendrocitos (Fralix, Ceckler, Wolf, Simon y Balaban, 1991).

De manera general, de las semanas 7 a la 20 se lleva a cabo la migración de neuroblastos desde la matriz germinal hacia la superficie cerebral. A partir de la semana 20 las células gliales se desarrollan en astrogliá y oligodendroglía. También se ha referido que, en la semana 20, la mielinización inicia en el fascículo longitudinal medial de la médula y el puente, a las 23 semanas en el lemnisco medio, a las 27-28 semanas en la corona radiada, a las 32 en la cápsula interna (brazos posteriores), a las 34 en el tracto corticoespinal del mesencéfalo y a las 38 en los brazos anteriores de la cápsula interna y las radiaciones ópticas (Girard, Rayboud y Poncet, 1995).

Battin et al. (1998), observaron la presencia de mielinización en los pedúnculos cerebelosos a partir de la semana 25, seguido por los colículos inferiores y el núcleo ventrolateral del tálamo; para las semanas 37-38 la mielinización era más evidente en el brazo posterior de la cápsula interna.

El desarrollo cortical es uno de los marcadores de maduración cerebral y es utilizado como un indicador del desarrollo mismo. La aparición de los surcos, cisuras y circunvoluciones en un feto normal empieza alrededor de la semana 14-15 y la primera en ser observada es la cisura interhemisférica. Las semanas pueden variar dependiendo del método utilizado para evaluar el desarrollo del SN o a partir de cuando se empieza a considerar el embarazo (ultrasonido o última menstruación). En la semana 16-17 se observa la cisura de Silvio y en las semanas 18-19 la calcarina y la parieto occipital. A partir de las semanas 22-23 se puede notar el cíngulo y alrededor de las semanas 26-27 las circunvoluciones central, temporal superior, pre central y pos central. En las semanas 28-29 es evidente la circunvolución temporal inferior y en las semanas 30-31 la circunvolución frontal inferior y la ínsula. Las circunvoluciones secundarias, temporal frontal y parietal se aprecian alrededor de las semanas 32-33, mientras que la occipital superior es en las 34-35. Las últimas en aparecer son las circunvoluciones occipital inferior y la frontal terciaria 36-39 (Levine & Barnes, 1999; Garel, Chantrel, Elmaleh, Brisse y Sebag, 2003).

En cuanto a la identificación de estructuras subcorticales se ha encontrado, mediante estudio de IRM, que se puede distinguir el núcleo caudado a partir de la semana 16, el putamen desde la semana 19 y el tálamo y el globo pálido desde la 27 (Brisse et al., 1997).



## **FACTORES DE RIESGO DE DAÑO DEL SISTEMA NERVIOSO**

En los niños se hace referencia al daño cerebral cuando se detecta la presencia de lesiones o de alteraciones funcionales severas que pueden producir problemas motores como la parálisis cerebral, o problemas como el retraso en el lenguaje o en el aprendizaje (Harmony & Alcaraz, 1987). La mayor parte de estos casos presentan antecedentes de daño neurológico como infecciones severas durante el embarazo, asfixia, prematuridad, bajo peso al nacer, etc. (Fejerman, Fernández-Alvarez y Chamoles, 2001; Nelson, 2003).

Los factores de riesgo de daño del sistema nervioso en el recién nacido se pueden clasificar en: prenatales, perinatales y posnatales. Los prenatales abarcan una diversa gama de factores que están influenciados por características fisiológicas de la madre que atentan, de una forma u otra, el desarrollo normal del embarazo y por consiguiente el desarrollo del sistema nervioso del bebé. Entre los más comunes se encuentran la edad materna, el número de gesta, la exposición a sustancias tóxicas (alcohol, drogas, tabaquismo, ingesta de medicamentos), así como amenazas de aborto y de parto prematuro, infecciones maternas como las infecciones de vías urinarias o de vías aéreas superiores, la toxemia del embarazo, etc. Los factores perinatales ocurren durante el nacimiento o en el tiempo inmediato al nacimiento y afectan de manera directa al bebé determinando retraso o anomalías del desarrollo; incluyen los diferentes fenómenos que abarca la asfixia, la sepsis, la ingesta de aminoglucósidos, niveles altos de hiperbilirrubinemia, entre otras. Los factores posnatales que pueden modular el desarrollo son, la alimentación, las inmunizaciones, etc.

## **ASPECTOS CLÍNICOS DEL BEBÉ PREMATURO**

El daño cerebral en el prematuro resulta en múltiples lesiones, descritas principalmente como hemorragias intraventriculares de la matriz germinal asociados con infartos hemorrágicos periventriculares (también llamada hemorragia grado IV), hidrocefalia posthemorrágica y leucomalacia periventricular

(Sheth, 1998). Esta última, ha sido recientemente postulada como la lesión cerebral más importante que determina el resultado del neurodesarrollo en el prematuro (Perlman, 1998; Volpe, 2003).

### **Leucomalacia periventricular.**

La leucomalacia periventricular se refiere a la necrosis de la sustancia blanca adyacente a las paredes de los ventrículos laterales y es la principal lesión isquémica del prematuro (Volpe, 1995). Su patogenia está en relación con dos factores: el primero es un desarrollo incompleto de los vasos que irrigan la sustancia blanca y el segundo es la vulnerabilidad de la oligodendroglia en la inmadurez (Volpe, 2001). Lo anterior determina dos componentes de la leucomalacia: uno focal y otro difuso. El componente focal, localizado en la sustancia blanca profunda, está caracterizado por lesiones localizadas de necrosis de todos los elementos celulares con la subsecuente formación de quistes. El componente difuso, lesión menos severa, aparentemente de células específicas, esta categorizada por lesiones difusas de los precursores de los oligodendrocitos. La principal secuela neuropatológica de la leucomalacia periventricular es la disminución del volumen de la sustancia blanca y la ventriculomegalia secundaria a una deficiencia de mielina (Volpe, 2001). Las manifestaciones clínicas que se asocian a la leucomalacia periventricular son la diplegia espástica, relacionada principalmente con el componente focal de la lesión y déficits cognitivos y conductuales relacionados al componente difuso (Volpe, 2001). Se considera que los niños que sobreviven a las leucomalacias, en un buen número, van a presentar en el futuro una parálisis cerebral (Stanley, Blair y Alberman, 2000; Accardo, Kammann y Hoon, 2004; Palmer, 2004; Serdaroglu, Tekgul, Kitis, Serdaroglu y Gokben, 2004).

### **Hemorragia e infarto intraventricular.**

La hemorragia de la matriz germinal intraventricular (HMG), se define como la hemorragia localizada intraventricularmente y en la sustancia blanca periventricular, originada a partir de la matriz germinal (Antoniuk & da Silva, 2000;

Mulas, Smeyers, Gandia y Guemes, 1999; Lengua & Espinosa, 1999; González, Rodríguez, Ramirez, Ojeda y Lozano, 1997). Es una entidad frecuente en el paciente pretérmino menor de 32 semanas de edad gestacional o en el paciente menor de 1500 gramos de peso. Su incidencia aumenta a menor peso y edad gestacional al nacimiento (Volpe, 1998). Las HMG pequeñas, sin otras complicaciones, tienen en general buen pronóstico; sin embargo, existe la posibilidad que las HMG influyan sobre ciertos aspectos del desarrollo, en cuanto que afectan a precursores de células gliales y a su migración y, en consecuencia, a la producción de mielina. Las HMG pueden dañar de igual forma, a los astrocitos destinados a la corteza cerebral y, en consecuencia, pueden afectar el desarrollo neuronal cerebral (Evrard, Gressens y Volpe, 1992).

La hemorragia intraventricular se debe a alteraciones en los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (fluctuación, aumento o disminución) que llevan a ruptura y hemorragia dentro de la microvasculatura de la matriz germinal (Lengua & Espinosa, 1999; González et al., 1997). Otros factores de riesgo para desarrollar hemorragia intraventricular son: parto prolongado, hemorragia intraparto, valoración de APGAR bajo y coagulopatías. Las fluctuaciones del flujo sanguíneo cerebral pueden ser secundarias a ventilación mecánica, rápida expansión de volumen con líquidos endovenosos, maniobras inadecuadas en el cuidado del recién nacido, ductus arterioso persistente, convulsiones, neumotórax, anemia, hipoglicemia, lesión hipóxico isquémica y acidosis metabólica (Antoniuk & da Silva, 2000; Mulas et al., 1999; Lengua & Espinosa, 1999; González, 1997).

El infarto hemorrágico periventricular (IHP) es un infarto hemorrágico venoso en la sustancia blanca cerebral. El daño en esta sustancia afecta a los axones, fibras, conexiones y células oligodendrocíticas, lo que repercute a su vez la mielinización en la zona. Muy probablemente, el IHP afecte de igual forma a las neuronas de la subplaca, que tienen funciones de organización cortical cerebral, lo que podría explicar los déficits cognitivos de estos bebés (Volpe, 1996). Dependiendo del

grado de la lesión, ésta puede evolucionar hacia un quiste porencefálico, el cual conlleva una hemiplejía espástica en mayor o menor grado, lo que puede deberse principalmente a la mielinización insuficiente de la parte posterior de la cápsula interna (fibras motoras) (De Vries et al., 1999).

### **Encefalopatía Hipóxico-Isquémica**

La isquemia es un factor determinante en las lesiones cerebrales del prematuro, y se comprende como parte de un fenómeno más general: la asfixia. La asfixia como tal involucra dos conceptos importantes y son: hipoxemia, entendida como la disminución en el contenido de oxígeno en la sangre e isquemia, relacionada con la disminución de la cantidad de sangre que perfunde un tejido. Estos dos eventos se presentan simultáneamente en el feto, con predominio de uno sobre otro dependiendo de la patología causante de la asfixia y desencadenan mecanismos bioquímicos que son los causantes de los trastornos neuronales a corto y largo plazo.

Aproximadamente el 90% de las lesiones cerebrales hipóxico-isquémicas se establecen antes del nacimiento (antes o durante el periodo de trabajo de parto); el 10% restante tiene origen posnatal.

La asfixia perinatal es la causa más frecuente de convulsiones neonatales (25-40% del total), tanto en recién nacidos pretérmino como a término. Las convulsiones ocurren generalmente en las primeras 24 horas y más a menudo en las primeras 12, siendo más difíciles de controlar cuando se presentan en etapas más tempranas. La mortalidad es alta y también lo es la morbilidad a largo plazo (Jasso-Gutiérrez, 1995).

### **Crisis convulsivas neonatales**

Es importante señalar que pueden ocurrir crisis en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica sin anomalías neurológicas aparentes (Sato, 2003). Por otra parte, las características del tipo de crisis parecen tener un valor predictivo.

Brunquell, Glennon, DiMario, Lerer y Eisenfeil (2002) estudiaron, retrospectivamente, la evolución de 77 pacientes que estuvieron internados en una unidad de cuidados intensivos neonatales. El 30 % de los mismos murió, el 59 % de los sobrevivientes tuvo exámenes neurológicos anormales, el 40 % fueron retrasados mentales, 43 % tenían parálisis cerebral y el 21 % fueron epilépticos, en un seguimiento de 3.5 años como promedio. Cuando se compararon los pacientes con ataques sutiles y tónico-clónicos generalizados con los que tenían otro tipo de ataques, los primeros tenían una prevalencia significativamente mayor de epilepsia, de retraso mental y de parálisis cerebral. Las crisis sutiles fueron las que se asociaron con mayor probabilidad con anomalías en el examen neurológico. Los pacientes con dos tipos de crisis eran significativamente más probable que tuvieran epilepsia, retraso mental, parálisis cerebral y exámenes neurológicos anormales.

## **NEUROHABILITACIÓN COMO ALTERNATIVA PARA DISMINUIR LOS EFECTOS DEL DAÑO PERINATAL**

El programa de neurohabilitación desarrollado en Hungría por el Dr. Ferenc Katona, tiene como fundamento la posibilidad de que los síntomas de daño cerebral pre o perinatal puedan ser diagnosticados durante los primeros meses de vida y realizar la prevención del daño mediante el inicio de una terapia antes de los tres meses de vida postnatal. Teniendo en cuenta que las publicaciones del Dr. Katona están fundamentalmente en húngaro, lo referente a su método será tomado de la traducción realizada por el Dr. Gastón de Mézerville Séller.

La neurohabilitación intenta prevenir la aparición de secuelas neurológicas, a través de un entrenamiento funcional que ha sido diseñado como una educación regular programada de funciones neurológicas seleccionadas que son ya defectuosas (rehabilitación) o que están en riesgo de no seguir una madurez apropiada debido a anomalías existentes (habilitación). Esta habilitación temprana, está diseñada para usar todos los órganos receptores y todos los

sistemas de vías que van a los centros cerebrales en procesos de maduración que sospechamos han sido comprometidos por una lesión temprana.

La terapia preventiva para tratar los defectos motores del desarrollo, identificados con métodos de diagnóstico especiales se basa en la activación de los patrones elementales sensorimotores.

Existen dos tipos de patrones de movimiento, uno elemental, que necesita de un procedimiento de activación especial, y otro posterior, que ocurre de manera espontánea. Su principal diferencia es su tipo de dinámica, representada por la diferencia en el nivel de desarrollo del patrón sensorimotor. Cada patrón motor elemental puede ser activado sólo por una propia posición espacial que lo estimule. Estas posiciones estimulan el sistema vestibular y generan la activación del cerebelo y de la formación reticular. Los patrones posteriores de desarrollo espontáneo no necesitan este tipo de activación debido a que el funcionamiento cortical cambia lentamente al automatismo y genera la dinámica motora espontánea necesaria para los movimientos voluntarios. Con el desarrollo de la influencia cortical, el sistema extrapiramidal gradualmente recoge nuevos patrones automáticos de movimiento aprendidos voluntariamente.

La integridad del patrón sensorimotor depende de la organización normal del tono muscular que a su vez depende de la edad. Si el control del tono muscular es el fisiológico, el estereotipo de los patrones es normal mientras que las desviaciones en el control del tono muscular se reflejarán en anomalías para la realización de movimiento.

Según la experiencia de Katona, los planes ejecutivos de todos estos patrones existen en la mayoría de los bebés con lesiones cerebrales antes del cuarto mes de edad postnatal. La ejecución en la periferia, sin embargo, puede ser muy pobre debido a un defecto en el control central del tono muscular. La activación de estos patrones elementales produce movimientos complejos en la periferia (gateo

elemental, sentado en el aire, marcha elemental, etc.) y los defectos en el control del tono muscular producen signos tempranos característicos de síndromes motores del desarrollo. La activación regular de determinados patrones, de acuerdo a un cierto programa, entrena los grupos musculares del cuello, el tronco y las extremidades para sincronizar su actividad.

Esta clase de tratamiento se concentra en el planeamiento subcortical y la organización de la postura y la locomoción. Estos movimientos especiales complejos en la periferia son producidos por la estimulación sensorial del sistema vestibulocerebeloso mediante la colocación del bebé en una posición estimuladora especial. Tales estimulaciones en este sistema activan patrones genéticamente establecidos en los ganglios basales. Mientras se sostiene una cierta posición estimuladora, el bebé produce el patrón motor asociado con esta posición.

El entrenamiento regular de los patrones elementales reorganiza funciones deficientes de los grupos musculares, activa la dinámica y la ritmicidad motora, mejora la función muscular anormal y ayuda a normalizar el estereotipo del patrón en la periferia.

Los patrones normales pueden ser divididos dentro de dos grupos básicos: un grupo se caracteriza por el levantado de cabeza y la cadena de movimientos complejos que se dirigen a la verticalización del cuerpo y el otro grupo esta integrado por movimientos complejos dirigidos a la locomoción y al cambio de la posición del cuerpo.

Los patrones neuromotores pueden ser activados mediante la colocación del bebé en posiciones corporales específicas que disparan los sistemas vestibuloespinales, reticuloespinales, el arquicerebelo y los ganglios basales. Cuando el bebé es colocado en una posición activadora, el gateo, el sentarse y la marcha comienzan y duran tanto como la posición activadora sea mantenida.

Cada patrón neuromotor elemental es un tren repetitivo continuo de movimientos complejos en respuesta a una posición especial activadora.

Los patrones elementales tienen una alta integración con los ganglios basales y esta es la razón por la que su activación puede estimular simultáneamente también algunos reflejos primitivos. La organización extrapiramidal superior de los patrones neuromotores elementales es la razón que explica su naturaleza compleja y la actividad continua reverberante que puede ser estimulada mediante una posición específica estimuladora.

El programa de neurohabilitación temprana debe ser altamente individualizado, y su complejidad debe corresponder al daño cerebral del individuo así como a los síntomas específicos presumiblemente causados por dicho daño.

### **IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS DE IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA Y DEL ELECTROENCEFALOGRAMA**

El examen del SNC del prematuro y del niño a término requiere de los métodos imagenológicos (ultrasonido transfontanelar, tomografía axial computada, imágenes por resonancia magnética (IRM)), en especial de la resonancia magnética cerebral, para lograr un mejor diagnóstico de las alteraciones presentes (Gassner, Unsinn, Geley y Sinzig, 2000; Volpe, 2001; Patel, Bannister y Thorne, 2003; Petersen, 2003; Accardo et al., 2004; Palmer, 2004; Tang, Zhou, Jiang y Hou, 2004; Patridge et al., 2004; Venkataraman et al., 2004; Alcover-Bloch, Campistol e Iriondo-Sanz, 2004; De Vries et al., 2004; Iwata et al., 2004 a y b).

A pesar de las ventajas señaladas al ultrasonido transfontanelar y de su uso bastante extendido, la literatura apunta a la superioridad de la IRM como método diagnóstico. Los estudios por IRM, en contraste con el ultrasonido son más útiles para demostrar el patrón de mielinización dependiente de la edad así como para discriminar entre las sustancias gris y blanca del SNC por lo que resulta de gran



utilidad para detectar malformaciones complejas del SNC, sobre todo los trastornos de migración celular, y para una estimación final del daño cerebral perinatal (Gassner et al., 2000). En particular, esta técnica ha mostrado su valor en el diagnóstico de los infartos, y otras lesiones, y también en las leucomalacias periventriculares, donde practicada tempranamente, puede detectar alteraciones en un 98% y en cambio, el ultrasonido sólo puede hacerlo en un 68% (Volpe, 2001).

### **ANORMAL**

Serdaroglu et al. (2004) han enfatizado el valor de los estudios de IRM para predecir el efecto sobre el neurodesarrollo de niños que han presentado leucomalacia periventricular. Entre los factores asociados con retardo en el neurodesarrollo estuvieron la presencia de más de tres lesiones hiperintensas, acompañadas de irregularidad en la pared ventricular, leucoencefalopatía difusa con dilatación ventricular, adelgazamiento del cuerpo caloso y atrofia cortical.

Otros autores (Nosarti et al., 2004) han enfatizado que los bebés prematuros que han tenido hemorragia periventricular y dilatación ventricular en el periodo neonatal son los que muestran mayor adelgazamiento del cuerpo caloso y están sujetos a una ejecución neuropsicológica deficiente en el futuro. Jansson-Verkasalo et al. (2004), por su parte señalan que la presencia de alteraciones en los estudios de IRM neonatal, en prematuros de muy bajo peso, pueden asociarse posteriormente a trastornos de lenguaje.

### **ELECTROENCEFALOGRAMA EN EL PREMATURO**

El registro de la actividad eléctrica cerebral (EEG), mediante electrodos de superficie colocados sobre el cuero cabelludo, constituyen una herramienta valiosa, no invasiva para la evaluación de la función cerebral en el neonato. Tiene la propiedad única de suministrar información funcional en vez de la información anatómica suministrada por los estudios imagenológicos (Hahn & Olson, 2004).

## **NORMAL**

El EEG neonatal refleja los cambios rápidos y dramáticos que ocurren durante las primeras semanas de vida posnatal. Los cambios más marcados ocurren entre las 24 semanas de edad gestacional y un mes después del término (Torres & Anderson, 1985; Selton, Andre y Hascoet, 2000). Es importante tener presente que existen grafoelementos que aparecen normalmente en período neonatal (ondas delta con actividad rápida sobreimpuesta, ondas agudas frontales y salvas de actividad theta temporal). Estos patrones aparecen y desaparecen en diferentes momentos dependiendo de la edad concepcional (Hahn & Olson, 2004).

De manera similar, el grado de “discontinuidad” evoluciona, de manera predecible, desde un patrón discontinuo en los prematuros a un patrón más continuo (trazado alternante) en los neonatos a término (Van Sweden et al., 1991). La desviación en la evolución de estos patrones específicos y la actividad de base en su conjunto, representan evidencia de una encefalopatía (Hahn & Tharp, 1990; Biagioni, Bartelena, Biver, Pierre y Cioni, 1996, 1999; Hayakawa, Okumura, Kato, Kuno y Watanabe, 1997).

## **ANORMAL**

El grado de trastorno de la actividad de base se correlaciona con el grado de encefalopatía y a menudo puede clasificarse como ligero, moderado o severo; aunque los criterios sobre estas categorías varían entre los laboratorios. La severidad de las alteraciones de la actividad de base se correlaciona generalmente con la severidad de las secuelas neurológicas. Por ejemplo, una depresión importante de la actividad eléctrica cerebral se considera indicativa de una encefalopatía severa (Pressler, Boylan, Morton, Binnie y Rennie, 2001; Hahn & Olson, 2004). Sin embargo, generalmente los hallazgos anormales no son específicos para una causa particular de hipoxia o infección ya que ciertos patrones como la actividad de base inmadura o las salvas de supresión de voltaje pueden ocurrir en diversos trastornos (Hahn & Olson, 2004).

No obstante, Maruyama et al. (2002) señalan que un EEG realizado a las 24-48 horas del nacimiento y que muestra signos de depresión del voltaje tiene un gran valor predictivo del desarrollo de parálisis cerebral en bebés prematuros.

Se han referido algunos patrones que se relacionan con alteraciones particulares. Tal es el caso de la leucomalacia periventricular donde se ha descrito la presencia de ondas agudas positivas, de 50 a 200  $\mu$ V de amplitud y de 100 a 250 ms de duración ubicadas en las regiones centrales, unilaterales o bilaterales, y con mayor amplitud en la región central media, las que se conocen también como ondas agudas positivas rolándicas (APR) (Clancy & Tharp, 1984). El exceso y persistencia de estas ondas agudas positivas se relaciona con la leucomalacia periventricular e indican un mal pronóstico (Lamblin, 2004).

Okumura et al. (2003), por su parte, evaluó la presencia de ondas agudas anormales en el EEG de prematuros con leucomalacia periventricular y señaló que el reconocimiento de ondas agudas frontales (AF) u occipitales (AO) se relacionaba con lesiones de sustancia blanca debido a la leucomalacia periventricular. También observó que la leucomalacia periventricular fue más severa en aquellos prematuros que tenían los tres tipos de ondas agudas (APR AF, AO) así como que la presencia de las AO era más patológica que las AF ya que se relacionaban con lesiones profundas de la sustancia blanca.

Las salvas de supresión de voltaje se han asociado a la encefalopatía hipóxico isquémica severa y a las malformaciones como el síndrome de Aicardi. Se considera que el correlato neuropatológico de este patrón incluye anomalías en el cuerpo caloso y leucomalacia periventricular (Aso, Scher y Barmada, 1989).

Entre los aportes fundamentales del EEG convencional está su contribución al estudio de las crisis neonatales. Según Rennie (2004) las crisis neonatales necesitan ser diagnosticadas, caracterizadas y cuantificadas usando primero el EEG.

Los registros seriados de EEG, particularmente en los prematuros, pueden ser el mejor método para determinar el pronóstico neurológico más de lo que puede aportar un registro único. (Tharp, Cukier y Monod, 1981; Tharp, Scher y Clancy, 1989; Lombrosso, 1987; Hughes, Fino y Gagnon, 1983). Aso, Abdab-Barmada y Scher (1993) estudiaron 32 lactantes en cuyas autopsias se comprobó la existencia de hemorragia peri e intraventricular. Veintisiete tenían patología en el parénquima cerebral dada por leucomalacia periventricular, esclerosis neuronal isquémica, necrosis pontosubicular, infarto o hemorragia cerebral. La severidad de los cambios patológicos estuvo altamente correlacionada con la severidad de las anomalías detectadas en la actividad de base de EEGs seriados. Por su parte, Graziani, Streletz, Baumgart, Cullen y McKee (1994) en un estudio de 50 bebés cercanos al término que tenían fallo respiratorio severo, notaron que la presencia de salvas de supresión o de crisis eléctricas, en uno o más registros pudo predecir un pronóstico peor (muerte, desarrollo muy anormal o parálisis cerebral) pero ningún registro aislado en esta serie tuvo un valor predictivo.

El momento en el que ocurre el daño puede ser sugerido por los cambios (o la ausencia de ellos) que ocurren en el tiempo (Hayakawa, Okumura, Kato, Kuno y Watanabe, 1999; Pressler, 2001). Se requieren siete días para que las ondas agudas positivas que ocurren en las regiones centrales aparezcan en casos de leucomalacia periventricular (Okumura, Hayakawa, Kato, Kuno y Watanabe, 1999). De ahí que la presencia de tales hallazgos en los primeros días después del nacimiento y su persistencia (con poco cambio), sugiere que el daño ocurrió previo al parto. Si los cambios son más dinámicos (aparecen y desaparecen en EEG seriados durante varias semanas) la encefalopatía probablemente sea más aguda.

Fernández-Bouzas, Ortega-Avila, Harmony y Santiago (2004) publicaron resultados preliminares observados en nuestro laboratorio con un grupo de 34 neonatos, procedentes del hospital Materno-Infantil y del Hospital General de la

ciudad de Querétaro, los cuales presentaban factores de riesgo de daño cerebral (asfixia perinatal, de moderada a muy severa, sufrimiento fetal, prematuridad, etc). Entre las anomalías encontradas en el EEG estuvieron la presencia de actividad paroxística en forma de puntas y ondas agudas, focos de ondas lentas que producían asimetrías interhemisféricas, depresión generalizada del voltaje así como alteraciones en la estructura del sueño. En este sentido cabe recordar que Padula, Rugulo, Padovani, Teixeira y Fonseca (1999) describieron que las alteraciones en la estructura del sueño se podían observar en los niños con bajo peso al nacer y que estas alteraciones posiblemente se relacionaban con una disfunción tálamo-cortical.

### **EEG E IRM**

Le Menestrel-André et al. (2002) estudiaron un grupo de neonatos prematuros con riesgo de secuelas neurológicas y encontraron correlaciones significativas entre la severidad del daño cerebral observado en la IRM y a) los resultados del EEG realizado después del primer mes y b) la presencia de un neurodesarrollo anormal. Estos autores enfatizaron la importancia de realizar los estudios de IRM lo más tempranamente posible.

Biagioni et al. (2001) demostraron, en neonatos a término con encefalopatía aguda, que existía una buena correlación entre el EEG y la IRM. Cuando los estudios de IRM eran normales, o presentaban sólo lesiones mínimas en los ganglios basales, se asociaban con un EEG de base normal; mientras que un EEG anormal se relacionó con estudios de IRM que tenían lesiones severas en los ganglios basales o en la sustancia blanca.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cual será la evolución temporal de variables clínicas, electroencefalográficas e imagenológicas, obtenidas en un grupo de bebés prematuros con factores de riesgo de daño del SNC, en diferentes periodos de maduración cerebral y cual será el grado de asociación existente entre las mismas?

## **JUSTIFICACIÓN**

Desde el punto de vista médico y social, uno de los grandes problemas es la incapacidad producida por diferentes factores: vejez, enfermedades degenerativas del sistema nervioso, traumas, lesiones cerebrales, factores perinatales, etc. Entre los riesgos perinatales más frecuentes se tiene a la asfixia y la prematuridad (Volpe, 2001; Johnston, 2002). Desde el punto de vista motor, la secuela más importante es la parálisis cerebral, desde el punto de vista sensorial las hipoacusias son secuelas importantes y, desde el punto de vista cognoscitivo, los trastornos del lenguaje y los problemas de atención y de aprendizaje se presentan con mayor frecuencia en los niños que tuvieron antecedentes de riesgo de daño cerebral. Se considera que el daño perinatal es un precursor importante de fallas en el aprovechamiento académico (Harmony & Alcaráz, 1987; Sullivan & Margaret, 2003).

La presencia de parálisis cerebral en los últimos años no ha disminuido, sino que se ha incrementado (Wichers, van der Schouw, Moons, Stam y van Nieuwenhuizen, 2001; Okamura, Hayakawa, Kato, Kuto y Watanabe, 2002) por lo que es un problema que urge atender. Se ha observado que en los recién nacidos con un peso menor a 2,000 gms la prevalencia de parálisis cerebral es de un 12% y sólo de un 0.4% en los niños que pasan de los 2,000 gramos de peso (Okamura et al. 2002). El retraso mental es otra de las enormes secuelas de eventos adversos al nacimiento, pues de los niños que sobreviven, sobre todo los prematuros, un 25-50% de ellos posteriormente tendrá alteraciones cognitivas o trastornos de la conducta (Wood, Markow, Costeloe, Gibson y Wilkinson, 2000; Hack, Taylor, Klein y Mercuri-Minich, 2000).

La encefalopatía epiléptica es otro de los desenlaces de estos niños y, como quiera que las convulsiones constituyen una manifestación frecuente en el prematuro de riesgo y que pueden tener una forma subclínica que se asocia a trastornos neurológicos importantes, la realización de estudios seriados de EEG

es fundamental en estos casos (Jasso-Gutiérrez, 1994; Brunquell et al., 2002; Herman, 2002).

También es muy importante, llevar a cabo estudios seriados de IRM que permitan esclarecer el sustrato anatómico de las alteraciones funcionales que presenta el prematuro de riesgo de daño neurológico y su evolución.

Por otra parte, el programa de neurohabilitación desarrollado por Katona (1988,1989) en Hungría, es un método relativamente fácil que se implementa en los primeros meses de vida, que es cuando existe mayor plasticidad del sistema nervioso, con una gran participación de la madre y que permite disminuir las secuelas neurológicas que se observan frecuentemente en los neonatos prematuros y a término con daño del SNC.

Finalmente, teniendo en cuenta que 1) en México, de acuerdo a las estadísticas del censo del 2000, el 20% de las discapacidades se deben a causas alrededor del parto, por lo cual es considerado un problema de salud pública y 2) que en nuestro laboratorio existen resultados que corroboran los obtenidos por Katona (1988,1989) (Harmony et al., 2004) pero que generalmente se han obtenido en prematuros después de varias semanas (incluso meses); es que se considera necesario llevar a cabo un estudio prospectivo donde se pueda iniciar esta terapia lo más tempranamente posible y con el respaldo de estudios de EEG y de imágenes obtenidos en diferentes periodos de maduración cerebral.

## **HIPÓTESIS**

Existirá una correlación positiva entre el estado clínico de los bebés prematuros y los resultados del EEG (a más deterioro clínico, más alteraciones en el EEG).

Existirá una correlación positiva entre el estado clínico de los bebés prematuros y los resultados de la IRM (a más deterioro clínico, más alteraciones en la IRM).



Existirá una asociación positiva entre las características del EEG y los resultados imagenológicos (a más deterioro en la IRM más alteraciones en el EEG) en bebés prematuros.

## **OBJETIVOS**

Evaluar la evolución temporal de cada uno de los estudios (clínico, EEG e IRM).

Evaluar la correlación existente entre variables clínicas y variables obtenidas en el EEG convencional (derivadas de la actividad de base y la actividad paroxística), en un grupo de bebés prematuros con riesgo de daño del SNC, lo más próximo al nacimiento y a las 42, 50 y 62 semanas de edad gestacional corregida.

Evaluar la correlación existente entre variables clínicas y variables obtenidas en la IRM (presencia de lesión y volúmenes del cuerpo caloso, ventrículos laterales y espacio subaracnoideo), en un grupo de bebés prematuros con riesgo de daño del SNC, al nacimiento y a las 42, 50 y 62 semanas de edad gestacional corregida.

Determinar la asociación existente entre los resultados del EEG convencional y los imagenológicos (IRM), en cada una de las etapas evaluadas.

Determinar la asociación existente entre las variables electroencefalográficas e imagenológicas y la evolución clínica, en cada una de las etapas evaluadas.

## **SUJETOS, MATERIAL Y METODOS.**

### **Muestra**

A todos los padres cuyos recién nacidos prematuros fueron atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer (HENM), de los servicios de salud del estado de Querétaro, entre los meses de mayo y octubre el 2005, y que cumplían los criterios de inclusión/exclusión relacionados en las próximas secciones, se les invitó a participar en la presente investigación. Como resultado, 33 recién nacidos prematuros formaron parte de la muestra inicial.

### Criterios de inclusión

Recién nacidos prematuros de edad gestacional (SEG) menor o igual a 36 semanas, establecida de acuerdo a la fecha de última menstruación materna y/o ultrasonido obstétrico, con diagnóstico clínico o no de asfixia perinatal leve, moderada o severa. Se admitió el ingreso al protocolo si el recién nacido prematuro cursaba concomitantemente con alguna de las siguientes entidades clínicas: sepsis o potencialmente infectado, hiperbilirrubinemia, sufrimiento fetal anteparto, producto gemelar o múltiple y antecedentes de riesgo materno (toxemia del embarazo, diabetes gestacional, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, entre otros.).

### Criterios de exclusión

No se incluyeron en el estudio a recién nacidos con cromosomopatías, con malformaciones congénitas (incluyendo craneosinostosis congénitas), o con datos clínicos de infección viral intrauterina (TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simples), y SIDA). Los niños con algunos de estos padecimientos fueron enviados a áreas de detección médicas para dichas entidades clínicas. Tampoco se incluyeron bebés que tenían válvula de derivación ventricular con material metálico por representar esto un problema técnico durante la toma del estudio de IRM de cráneo.

## **Métodos**

### ***Tipo de estudio***

Se trata de un estudio longitudinal, experimental y comparativo.

### ***Procedimiento general***

Previo consentimiento informado y por escrito de los padres (ANEXO No. 1) se estudiaron a recién nacidos prematuros que cumplieron con los criterios de inclusión señalados. Se les realizó la valoración neuropediátrica y el registro electroencefalográfico lo más próximo al nacimiento, es decir, cuando las condiciones de salud lo permitieron. Teniendo en cuenta que en el Hospital de Especialidades del Niño y de la Mujer no existe equipo de IRM y que el estado clínico de estos neonatos generalmente es grave, el primer estudio de IRM se realizó algo más tarde, cuando las condiciones de salud del prematuro permitieron su traslado a la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología. La evaluación neuropediátrica, el EEG y la IRM se repitieron a las 42, 50 y 62 semanas de edad gestacional corregida.

### ***Examen neuropediátrico***

El examen neuropediátrico inicial lo realizó un neuropediatra dentro del área de Neonatología y, posteriormente, el mismo neuropediatra hizo las evaluaciones clínicas subsecuentes (a las 42, 50 y 62 semanas de edad gestacional corregida), como paciente hospitalizado o ambulatorio.

El examen clínico neuropediátrico consistió en una historia clínica en donde se hacía énfasis en la búsqueda de antecedentes patológicos personales (pre, peri y postnatales) y familiares. La exploración física habitual se complementó con la valoración propuesta por Katona (1988,1989). A partir de los patrones elementales sensorimotrices de desarrollo descritos por este autor, se obtuvieron los siguientes estados del tono muscular: normal, hipotono ligero, moderado o severo; hipertono ligero, moderado o severo, síndrome mixto (hipotono más hipertono) ligero, moderado y severo. La severidad del estado clínico (ligero,

moderado o severo) fue establecida por un experto en el método Katona que desconocía los resultados imagenológicos y electroencefalográficos en cada una de las evaluaciones clínicas. Teniendo en cuenta estos datos así como el desarrollo motor grueso y fino, aspectos cognitivos, el lenguaje y la percepción social de acuerdo a la edad del bebé, se establecieron tres categorías evolutivas en la presente investigación: sin mejoría, mejoría discreta y mejoría franca. En caso de haber otros diagnósticos nosológicos, éstos se especificaron dentro de la misma historia clínica (epilepsia, hidrocefalia, déficit visual o auditivo, etc.).

### ***Registro y evaluación del EEG***

El registro del EEG se realizó en un ambiente tranquilo, con el recién nacido prematuro en el estado de sueño espontáneo. Se utilizó el electroencefalógrafo digital MEDICID, gorros con electrodos de superficie colocados según el Sistema Internacional 10-20, así como otros materiales gastables usados para este tipo de estudio. Los electrodos de superficie tuvieron una impedancia menor de 5000 ohms. Se llevó a cabo un registro monopolar de las derivaciones Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, P3, P4, Pz, T5, T6, O1 y O2. Como referencia se usaron los electrodos de los lóbulos de las orejas, cortocircuitados. En aquellos casos que el gorro quedó muy holgado por el tamaño reducido de la cabeza del prematuro, se utilizaron electrodos sueltos los cuales se colocaron en las derivaciones centrales, temporales anteriores, occipitales y dos intermedios entre las posiciones de los electrodos frontopolares y frontales superiores derechos e izquierdos, respectivamente (Mizrahi, Hrachiv y Kellawey, 2004).

También se colocaron electrodos adicionales en las siguientes posiciones: uno lateral y por debajo del canto externo del ojo izquierdo y otro por encima y ligeramente hacia la izquierda del nasion, con el propósito de detectar tanto los movimiento oculares horizontales como los verticales; dos electrodos submentonianos para el registro del electromiograma y uno para el registro del electrocardiograma colocado por debajo y por fuera de la tetilla izquierda.

Los amplificadores tuvieron una ganancia de 20 000 y se utilizaron un ancho de banda de 0.5-30Hz y una frecuencia de muestreo de 200Hz para el registro. La duración del estudio fue de 30 minutos como mínimo.

El EEG por inspección visual o convencional se clasificó de la siguiente manera: características de la actividad de base (normal o anormal) y presencia o no de actividad paroxística anormal. La clasificación de la actividad de base como anormal se hizo teniendo en cuenta la presencia de cualquiera de las siguientes alteraciones: disminución generalizada del voltaje, periodos de supresión y/o atenuación del voltaje, actividad lenta focal, asimetrías de voltaje y actividad lenta generalizada, es decir, más actividad lenta que la que correspondía a la edad y estado del paciente.

La actividad paroxística se clasificó como focal o generalizada dependiendo del número de derivaciones que tuvieron actividad paroxística. Se evaluaron también el número de paroxismos por minuto y el índice de actividad paroxística. La primera se refiere al número de los paroxismos divididos por el tiempo en minutos del registro útil, es decir libre de artefactos. El segundo se obtuvo dividiendo del tiempo útil total del registro, el tiempo con paroxismos sobre el tiempo sin paroxismos.

El informe clínico del EEG fue realizado por la tutora de la tesis sin el conocimiento de los resultados imagenológicos; mientras que el registro del mismo, la obtención y procesamiento de las variables electroencefalográficas, fueron llevados a cabo por la autora de esta investigación.

### ***Registro y evaluación de los estudios imagenológicos***

Las imágenes por RM simple, se obtuvieron en un equipo Phillips de 1 tesla. Durante el estudio el recién nacido prematuro estuvo en decúbito dorsal y en el estado de sueño espontáneo. La cabeza se le sujetó con una almohada para evitar que se moviera.

Se utilizaron diferentes secuencias: T1W, T2W y PDW en cortes axiales. Estas son las principales secuencias en las que se ha estudiado la mielinización. Se practicó una secuencia de Difusión W en corte axial en todos los niños. Esta secuencia permite diagnosticar los infartos cerebrales y las leucomalacias. Se realizó también de rutina una secuencia axial o coronal en T2\* EPI, con la cual se diagnostican las hemorragias aunque sean muy pequeñas. Los estudios fueron realizados siempre por el mismo técnico especializado y la evaluación clínica estuvo a cargo del cotutor de la tesis quien emitió el diagnóstico imagenológico correspondiente sin el conocimiento de los hallazgos electroencefalográficos, únicamente con las características clínicas del paciente.

Las variables que se evaluaron fueron: presencia de lesión y los volúmenes del cuerpo caloso, de los ventrículos laterales, del espacio subaracnoideo, de la sustancia blanca, de la sustancia gris y del cerebelo. Las lesiones que se consideraron de interés para este estudio, por ser las de aparición más frecuente en los prematuros, fueron: la leucoencefalopatía periventricular, la leucoencefalopatía difusa, las hemorragias (intraventriculares, intraparenquimatosas y subependimarias), los infartos y la hidrocefalia secundaria.

## **Análisis de datos**

### ***Variables utilizadas***

Variables derivadas de la exploración de los patrones sensorimotrices:

- Tono muscular normal
- Hipertono severo, moderado o ligero
- Hipotono severo, moderado o ligero
- Mixto severo, moderado o ligero.

Variables de la evolución clínica:

- Sin mejoría
- Mejoría discreta

- Mejoría franca

Variables electroencefalográficas:

- Actividad de base (normal o anormal)
- Número de paroxismos por minuto
- Índice de actividad paroxística

Variables imagenológicas:

- Presencia de lesión
- Volumen del cuerpo caloso
- Volumen de los ventrículos laterales
- Volumen del espacio subaracnoideo
- Volumen de la sustancia blanca
- Volumen de la sustancia gris
- Volumen del cerebelo

### ***Análisis estadístico***

Por el tamaño de la muestra se aplicaron pruebas estadísticas no paramétricas (Chi cuadrada, correlación de rangos de Spearman, y la prueba de Wilcoxon).

Los grupos de comparación se conformaron de la siguiente manera:

Para el análisis de los cambios clínicos se compararon los resultados del tono muscular obtenidos entre la primera y tercera evaluación así como el nivel de mejoría observado entre la primera evaluación y la tercera. Los datos se ordenaron de acuerdo a la severidad del estado clínico: tono muscular normal, hipotono ligero, hipertono ligero, mixto ligero, hipotono moderado, hipertono moderado, mixto moderado, hipotono severo, hipertono severo, mixto severo. El nivel de mejoría se ordenó del siguiente modo: mejoría franca, mejoría discreta y sin mejoría.

En las variables derivadas del EEG: número de paroxismos e índice de actividad paroxística, se compararon los cambios observados entre la primera y tercera evaluación. Se procedió de forma similar con los volúmenes obtenidos de la IRM.

También se realizaron las siguientes comparaciones tanto en la primera como en la tercera evaluación: a) entre las variables del tono muscular y las del EEG y la IRM y b) entre las variables del EEG y de las de la IRM.

Las últimas comparaciones se llevaron a cabo entre las variables del EEG de la primera y tercera evaluación con los datos obtenidos de la evolución clínica a la 50SEGC así como entre las variables de la IRM en estos mismos periodos evaluativos con los datos obtenidos de la evolución clínica a la 50 SEGC.



## RESULTADOS

Como ya fue señalado el seguimiento clínico, electroencefalográfico e imagenológico se programó en cuatro etapas (al nacimiento y las 42, 50 y 62 semanas de EGC); sin embargo, a pesar de que se inició el estudio de 33 prematuros, sólo 6 culminaron las cuatro etapas evaluativas y 9 tres de ellas. Como la muestra de 6 de estos 9 era muy pequeña, se decidió sólo describir los resultados de estos bebés y llevar a cabo el análisis estadístico con la muestra de 9 prematuros (29-36 SEG, media = 32.5).

### Muestra inicial

Los bebés prematuros que conformaron la muestra inicial (n = 33) nacieron entre las 27 y 36 SEG (media = 32). Todos presentaban factores de riesgo de daño neurológico pero entre los prenatales predominaron el antecedente de aborto (30%), las infecciones maternas (27%) así como la toxemia del embarazo y la exposición a sustancias tóxicas, ambas presentes en el 21% de la muestra. Los factores de riesgo perinatales más relevantes fueron la asfixia (70%), la sepsis (45%) así como la hiperbilirrubinemia y el tratamiento con aminoglucósidos (18%).

La evaluación Katona sólo se pudo realizar en 13 de los bebés y los resultados de la misma aparecen en la tabla 1. En la misma puede notarse que casi la mitad de los bebés clasificaron dentro de las categorías moderada o severa.

**Tabla 1. Clasificación de los bebés prematuros en las diferentes categorías del tono muscular según el método Katona.**

<b>Tono Muscular</b>	<b>Nacimiento</b>
Hipotono leve	1
Hipertono leve	4
Hipertono moderado	3
Mixto leve	2
Mixto moderado	2
Mixto severo	1

Con relación a los resultados electroencefalográficos puede señalarse que el 18% de la muestra (6/33) tuvo alteraciones de la actividad de base dadas por la

presencia de períodos de atenuación generalizada del voltaje; mientras que todos los bebés mostraron actividad epileptiforme de calidad e intensidad diferentes. En el 88% de los bebés prematuros esta actividad fue de tipo multifocal. Entre los grafoelementos anormales predominantes estuvieron las ondas agudas multifocales, ondas agudas positivas rolándicas, temporales y occipitales, así como puntas y polipuntas.

A diferencia del EEG, el estudio de IRM sólo pudo realizarse en 16 de los 33 bebés prematuros debido a que el resto no asistió. En la mayoría de ellos (n = 14) se confirmó la presencia o se sospechó la existencia de lesión en la sustancia blanca, otro tuvo una zona de atrofia cortical y en el restante no se detectaron alteraciones. En uno de los bebés, además de la lesión de la sustancia blanca, aparecieron una hemorragia subependimaria e hidrocefalia secundaria.

Con el propósito de conocer en que medida los 9 prematuros que conformaron la muestra definitiva tenían características semejantes a los 24 bebés prematuros restantes de la muestra inicial, se compararon los factores de riesgo de daño neurológico predominantes y los resultados imagenológicos de ambas muestras. Se excluyeron de este análisis los datos referentes a las variables del tono muscular porque no procedía estadísticamente. Tampoco se evaluaron los datos correspondientes a la actividad paroxística debido a que la totalidad de los bebés, de ambos grupos, presentaban dicha actividad.

*Factores de riesgo de daño neurológico:* se encontraron diferencias significativas en la mayoría de los factores con excepción de la asfixia y la hiperbilirrubinemia (ver tabla 2).

**Tabla 2. Diferencias significativas encontradas entre los factores de riesgo de daño neurológico presentes en los grupos de 9 y 24 bebés prematuros.**

Factores de riesgo	9 prematuros	24 prematuros	chi cuadrada	p
Infecciones maternas	5	4	4.99	0.05
Antecedentes de aborto	7	3	13.2	0.001
Toxemia del embarazo	4	3	3.99	0.05
Asfixia	8	15	2.15	0.2
Sepsis	7	8	5.21	0.02
Hiperbilirrubinemia	3	3	1.9	0.2
Aminoglucosidos	6	0	19.5	0.001

En cuanto a la actividad de base electroencefalográfica, cabe señalar que no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (chi cuadrada = 1.18, p = 1).

Como se mencionó anteriormente, los estudios de IRM sólo pudieron llevarse a cabo en 16 de los 33 bebés prematuros y no se observaron diferencias estructurales significativas entre las variables al comparar los dos grupos (tabla 3).

**Tabla 3. Diferencias significativas encontradas entre las distintas variables imagenológicas en los grupos de 9 (muestra definitiva) y 7 prematuros.**

IRM	9 prematuros	7 prematuros	chi cuadrada	p
Leucoencefalopatía	4	2	0.42	0.42
Sospecha de leucoencefalopatía	4	4	0.25	1
Zona de atrofia cortical	1	0	0.82	1
Sin datos anormales	0	1	1.37	1

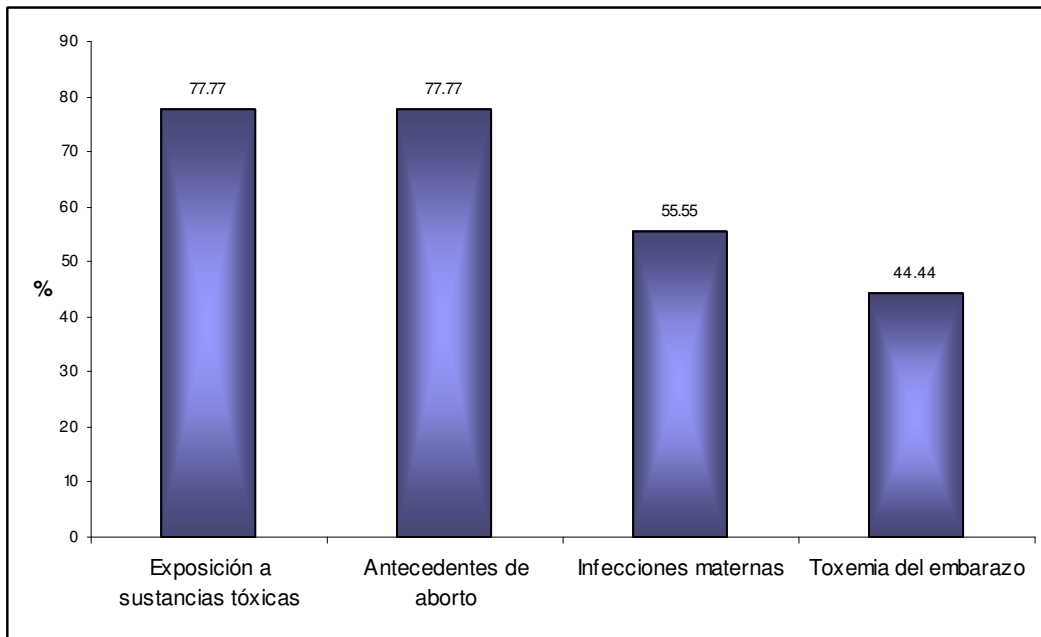
Por tanto, las diferencias fundamentales entre ambas muestras (inicial y definitiva) estuvieron dadas por los factores de riesgo de daño neurológico, con excepción de la asfixia y la hiperbilirrubinemia.

### **Muestra definitiva.**

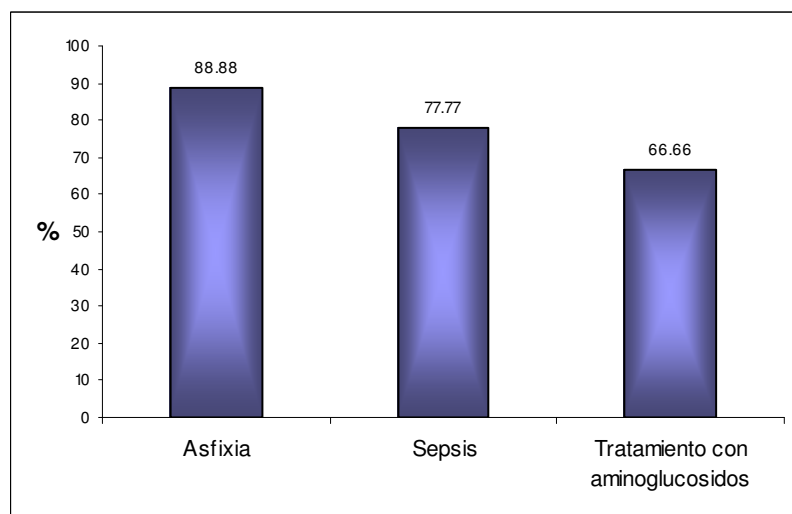
#### ***Factores de riesgo de daño neurológico.***

En la gráfica 1 se muestran los porcentajes de los factores de riesgo prenatales de daño del sistema nervioso que predominaron en los prematuros de la muestra (n = 9). Puede notarse que los antecedentes de aborto y la exposición a sustancias

tóxicas por parte de la madre (medicamentos durante el embarazo, tabaquismo, alcoholismo y drogadicción) estuvieron presentes en el 77.7 % de los prematuros. En la gráfica 2 aparecen los porcentajes correspondientes a los riesgos perinatales y se puede observar que la asfixia fue la que predominó (88.8 %), seguida de la sepsis y el tratamiento con aminoglucósidos (77.7 % y 66.6 %, respectivamente).



Gráfica 1. Factores de riesgo prenatales de daño del sistema nervioso más frecuentes en la muestra de 9 prematuros.



Gráfica 2. Factores de riesgo perinatales de daño del sistema nervioso más frecuentes en la muestra de 9 prematuros.

**Cambios en las variables clínicas, electroencefalográficas e imagenológicas en las diferentes evaluaciones realizadas:**

***Resultados clínicos***

Cuando se analizaron los datos del tono muscular de los 9 bebés pudo observarse que no hubieron niños con las categorías de “hipotono” (leve, moderado y severo) ni de “mixto severo” (tabla 4a). No aparecieron cambios significativos entre la primera y la tercera evaluación (Chi cuadrada = 3.6, p = 0.99). En la tabla 4b se pueden observar los cambios en las diferentes categorías del tono muscular de la muestra de 6 prematuros que completaron 4 evaluaciones. No hubo niños en la categoría de hipertono severo en ninguna de las evaluaciones; para la cuarta evaluación 5 de los prematuros presentaban una hipertonía ligera.

**Tabla 4a. Número de prematuros en las diferentes categorías del tono muscular en las tres evaluaciones realizadas.**

Tono muscular	Nacimiento	42 SEGC	50 SEGC
Hipertono leve	3	2	5
Hipertono moderado	2	3	1
Hipertono severo	0	1	1
Mixto leve	2	3	1
Mixto moderado	2	0	1

**Tabla 4b. Número de prematuros en las diferentes categorías del tono muscular en las cuatro evaluaciones realizadas.**

Tono muscular	Nacimiento	42 SEGC	50 SEGC	62 SEGC
Hipertono leve	1	1	3	5
Hipertono moderado	1	2	1	0
Hipertono severo	0	0	0	0
Mixto leve	2	3	1	0
Mixto moderado	2	0	1	1

Cabe recordar que el primer corte evaluativo de la evolución clínica comprendió el periodo entre el nacimiento y las 42 SEGC mientras que los restantes cortes fueron entre las 42 SEGC y 50 SEGC y entre éstas y las 62 SEGC. En el grupo de 9 prematuros, con tres evaluaciones, no se observaron cambios significativos (Chi cuadrada = 4.6, p = .09) entre la valoración obtenida a las 42 SEGC y a las 50

SEGC (tabla 5a). En la tabla 5b, se puede notar que el grupo de 6 prematuros tuvo un comportamiento similar al del grupo de 9. No se observaron niños sin mejoría para la cuarta evaluación.

**Tabla 5a. Número de prematuros en los diferentes niveles de mejoría en el grupo que completó las tres evaluaciones.**

<b>Evolucion según Método Katona</b>	<b>42SEGC</b>	<b>50SEGC</b>
Mejoría franca	0	3
Mejoría discreta	8	4
Sin mejoría	1	2

**Tabla 5b. Número de prematuros que en los diferentes niveles de mejoría en el grupo que completó las cuatro evaluaciones.**

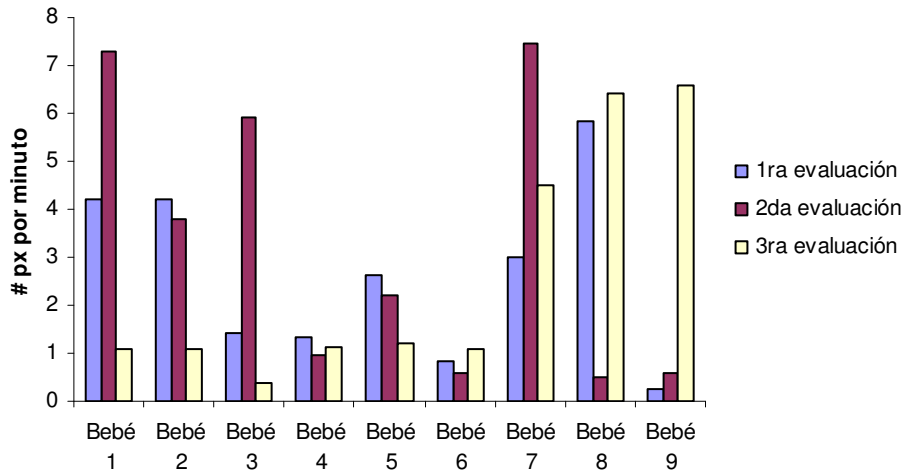
<b>Evolución según Método Katona</b>	<b>42 SEGC</b>	<b>50SEGC</b>	<b>62SEGC</b>
Mejoría franca	0	3	3
Mejoría discreta	6	2	3
Sin mejoría	0	1	0

### ***Resultados electroencefalográficos***

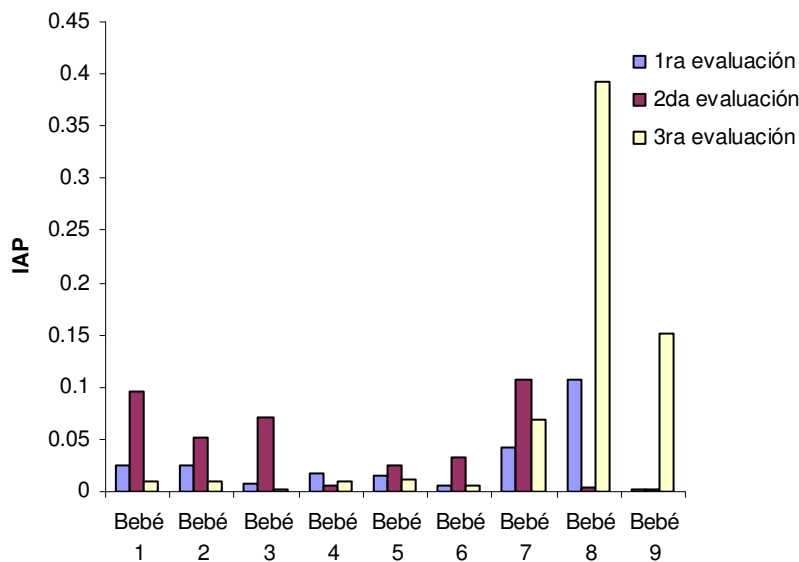
Dos de los 9 prematuros presentaron actividad de base anormal en la primera evaluación, de acuerdo a su edad gestacional corregida y al estado de sueño espontáneo. Esta actividad de base se normalizó para la segunda evaluación y se mantuvo igual en la tercera. La anomalía, en todos los casos, estuvo dada por períodos de atenuación y/o supresión del voltaje. Cuando se analizaron los 6 casos con cuatro evaluaciones, ninguno presentó actividad de base anormal.

Con relación a la actividad paroxística puede señalarse que estuvo presente en todos los prematuros. En las gráficas 3 y 4 se muestran los datos relativos al número de paroxismos por minuto y al índice de actividad paroxística, respectivamente, en las tres evaluaciones correspondientes a cada uno de los prematuros. No hubo cambios significativos en el número de paroxismos por minuto ( $p = 0.76$ ) ni en el índice de actividad paroxística ( $p = 0.76$ ) entre la primera y la tercera evaluación. Sin embargo, dos prematuros aumentaron el número de paroxismos y el índice de actividad paroxística para su tercera evaluación. En todos los casos la actividad paroxística fue de tipo focal o multifocal, es decir, no

existieron bebés con actividad paroxística generalizada. Los grafoelementos observados fueron de los tipos ondas agudas (fundamentalmente), puntas y ondas lentas paroxísticas.

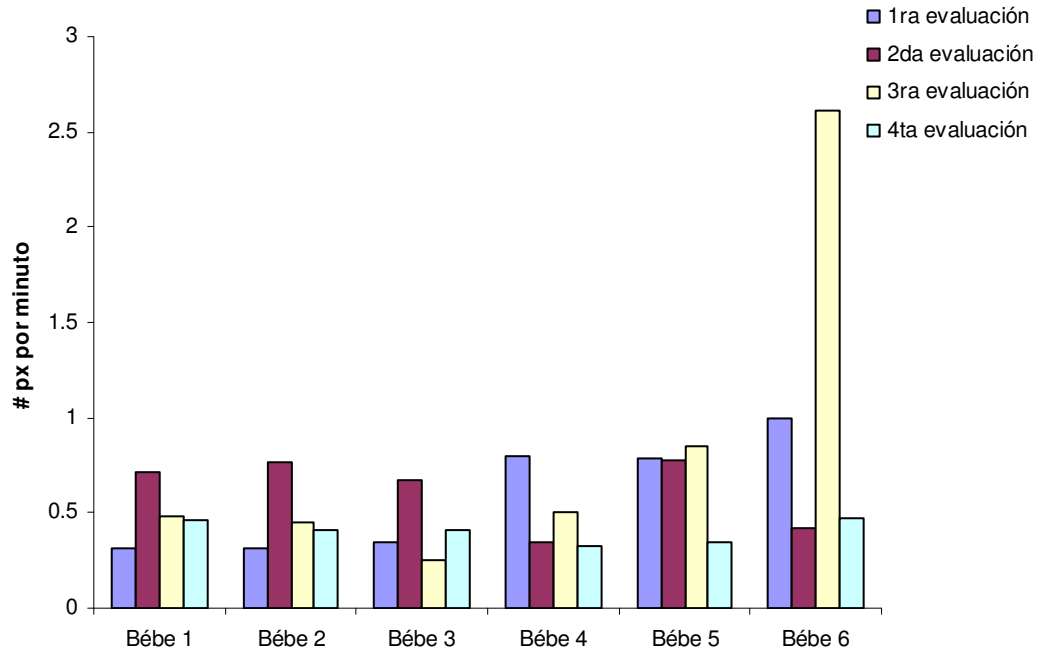


**Gráfica 3. Número de paroxismos por minuto observado en el grupo de 9 prematuros. px = paroxismos.**

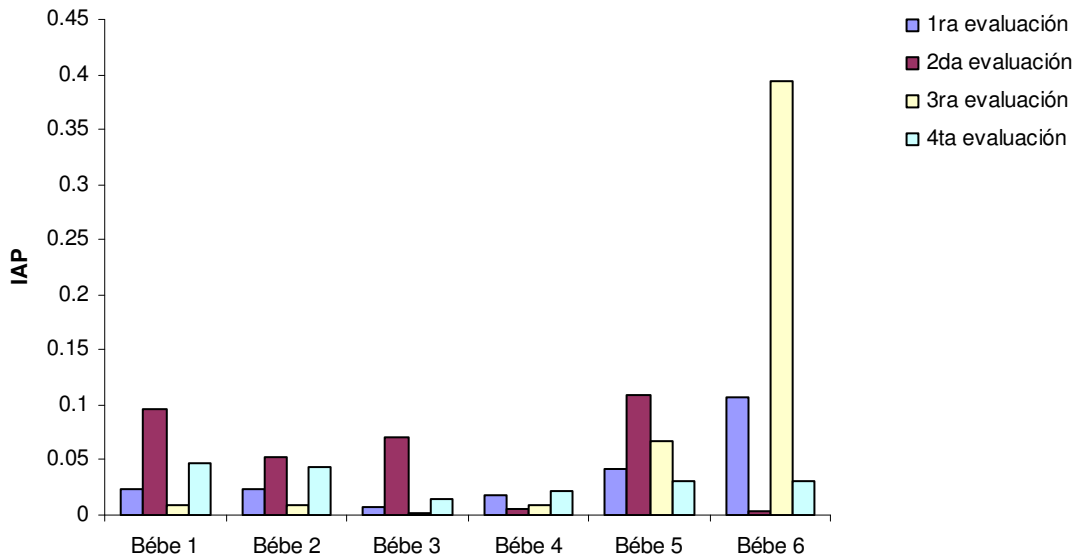


**Gráfica 4. Índice de actividad paroxística en el grupo de 9 prematuros. IAP: Índice de actividad paroxística**

En las gráficas 5 y 6 se observa el número de paroxismos por minuto y el índice de actividad paroxística en el grupo de 6 prematuros con cuatro evaluaciones.



**Gráfica 5. Número de paroxismos por minuto observado en el grupo de 6 prematuros.**  
 px = paroxismos



**Gráfica 6. Índice de actividad paroxística observada en las cuatro evaluaciones del grupo de 6 prematuros.**  
 IAP: índice de actividad paroxística



## Resultados imagenológicos

En el primer estudio realizado de IRM, de 9 prematuros, 4 presentaron datos definidos de lesión de la sustancia blanca, en 4 existió la sospecha de la misma y 1 presentó una zona de atrofia cortical.

En las tablas 4 y 5 se muestran los datos imagenológicos correspondientes a los 9 bebés de la muestra en sus tres evaluaciones. En general, se observó una tendencia al aumento en todas las variables imagenológicas (tabla 6), el cual resultó ser significativo cuando se compararon los volúmenes de la primera y la tercera evaluación (tabla 7). Los volúmenes del espacio subaracnoideo, del cuerpo, de la sustancia gris y del cerebelo fueron los que mostraron los cambios más notables.

**Tabla 6. Volúmenes de las variables imagenológicas, en cada uno de los 9 prematuros, obtenidos en tres evaluaciones.**

Código	Volumen Vent.Lat. Izq.			Volumen Vent. Lat. Der.			Volumen Esp. Subaracnoideo			Volumen Cuerpo Caloso		
	1ra	2da	3ra	1ra	2da	3ra	1ra	2da	3ra	1ra	2da	3ra
Bebé 1	0.63 ml	2.18 ml	3.04 ml	0.48 ml	1.4 ml	2.56 ml	5.24 ml	7.22 ml	18.91 ml	.37 ml	.52 ml	.53 ml
Bebé 2	0.25 ml	1.33 ml	2.89 ml	0.3 ml	.89 ml	2.99 ml	3 ml	5.81 ml	21.03 ml	0.29 ml	0.66 ml	0.9 ml
Bebé 3	1.43 ml	2.56 ml	3.59 ml	1.16 ml	1.83 ml	2.54 ml	6.48 ml	29.2 ml	34.2 ml	0.44 ml	0.56 ml	0.78 ml
Bebé 4	1.61 ml	2.33 ml	1.61 ml	1.22 ml	2.01 ml	1.22 ml	23.49 ml	20.63 ml	24 ml	0.68 ml	0.38 ml	1.04 ml
Bebé 5	0.54 ml	1.75 ml	2.03 ml	0.43 ml	1.15 ml	1.9 ml	7.56 ml	15.83 ml	21.91 ml	0.31 ml	0.9 ml	0.75 ml
Bebé 6	2.94 ml	5.19 ml	6.51 ml	1.17 ml	2.51 ml	3.86 ml	19.92 ml	28.66 ml	36.92 ml	0.58 ml	1.26 ml	1.33 ml
Bebé 7	0.56 ml	2.75 ml	4.11 ml	0.77 ml	2.07 ml	3.74 ml	10.86 ml	32 ml	51.64 ml	0.76 ml	1.52 ml	0.84 ml
Bebé 8	1.58 ml	1.78 ml	3.32 ml	0.92 ml	1.42 ml	2.74 ml	9.22 ml	26.5 ml	24.95 ml	0.45 ml	0.31 ml	0.51 ml
Bebé 9	0.5 ml	4.34 ml	5.02 ml	0.53 ml	3.29 ml	4.31 ml	0 ml	30 ml	36.46 ml	0.31 ml	1.52 ml	0.72 ml

Código	Volumen Sust. Blanca			Volumen Sust. Gris			Volumen Cerebelo		
	1ra	2da	3ra	1ra	2da	3ra	1ra	2da	3ra
Bebé 1	31.36 ml	78.65 ml	58.76 ml	76.66 ml	141.71 ml	95.36 ml	18.4 ml	25.85 ml	38.93 ml
Bebé 2	24.04 ml	89.03 ml	94.66 ml	67.48 ml	137.97 ml	142.65 ml	16.3 ml	32.41 ml	38.41 ml
Bebé 3	43.71 ml	39.83 ml	63.45 ml	77.13 ml	95.89 ml	120.6 ml	23.6 ml	37.94 ml	51.41 ml
Bebé 4	46.06 ml	50.6 ml	63.22 ml	83.43 ml	93.33 ml	120.44 ml	21.68 ml	28.89 ml	38.97 ml
Bebé 5	32.87 ml	50.74 ml	62.24 ml	70.08 ml	112.38 ml	116.8 ml	16.45 ml	34.64 ml	42.7 ml
Bebé 6	68.68 ml	53.64 ml	98.88 ml	29.25 ml	128.57 ml	173.5 ml	19.9 ml	33.94 ml	49.82 ml
Bebé 7	101.23 ml	57.53 ml	76.99 ml	87.33 ml	147.44 ml	175.24 ml	19.52 ml	35.74 ml	49.82 ml
Bebé 8	32 ml	39.2 ml	57.74 ml	72.42 ml	91.61 ml	126.95 ml	17.64 ml	27.11 ml	36.99 ml
Bebé 9	60.94 ml	62.43 ml	57.92 ml	81.76 ml	158.9 ml	165.67 ml	13.07 ml	54.01 ml	54.86 ml

**Tabla 7. Promedio de los distintos volúmenes de las variables imagenológicas que mostraron resultados significativos cuando se compararon los datos de la primera y tercera evaluación (prueba de Wilcoxon).**

<b>Estructuras cerebrales</b>	<b>1ra Evaluación</b>	<b>2da Evaluación</b>	<b>3ra Evaluación</b>	<b>z</b>	<b>p</b>
Ventrículo Lateral Izquierdo	1.11 ml	2.69 ml	3.57 ml	2.52	0.01
Ventrículo Lateral Derecho	0.77 ml	1.85 ml	2.87 ml	2.52	0.01
Espacio Subaracnoideo	9.53 ml	21.76 ml	30 ml	2.6	0.007
Cuerpo Caloso	0.46 ml	0.85 ml	0.82 ml	2.6	0.007
Sustancia Blanca	48.98 ml	57.96 ml	70.42 ml	2.07	0.03
Sustancia Gris	71.72 ml	123.08 ml	137.47 ml	2.6	0.007
Cerebelo	18.5 ml	34.5 ml	44.65 ml	2.6	0.007

En la tabla 8 aparecen los promedios de los distintos volúmenes de las variables imagenológicas en 6 bebés de la muestra. En este grupo también se encontró una tendencia al aumento en la mayoría de las variables imagenológicas que se mantuvo hasta la cuarta evaluación.

**Tabla 8. Promedio de los distintos volúmenes de las variables imagenológicas.**

<b>Estructuras cerebrales</b>	<b>1ra Evaluación</b>	<b>2da Evaluación</b>	<b>3ra Evaluación</b>	<b>4ta Evaluación</b>
Ventrículo lateral izquierdo	1.23 ml	2.6 ml	3.2 ml	4.4 ml
Ventrículo lateral derecho	0.8 ml	1.6 ml	2.5 ml	3.3 ml
Espacio subaracnoideo	10.9 ml	17.8 ml	26.16 ml	46.5 ml
Cuerpo caloso	0.4 ml	0.7 ml	0.9 ml	1.9 ml
Sustancia blanca	41.12 ml	60.42 ml	73.54 ml	79.52 ml
Sustancia gris	67.34 ml	118.31 ml	128.23 ml	172.6 ml
Cerebelo	19.39 ml	32.28 ml	43.37 ml	63.91 ml

***Resultados de la correlación de las alteraciones del tono muscular y las variables electroencefalográficas.***

En la tabla 9 se muestra la correlación existente entre las alteraciones del tono muscular y la actividad paroxística observada en el EEG convencional (número de paroxismos e índice de actividad paroxística). No se encontraron correlaciones significativas en esta correlación.

**Tabla 9. Alteración del tono muscular vs. variables del EEG, en el grupo de 9 prematuros.**

GRUPOS DE COMPARACIÓN			
Tono muscular	Variables del EEG	r	p
Evaluación 1	Número de paroxismos por minuto 1	0.33	0.37
Evaluación 1	Índice de actividad paroxística 1	-0.57	0.1
Evaluación 3	Número de paroxismos por minuto 3	0.44	0.23
Evaluación 3	Índice de actividad paroxística 3	0.57	0.1

1: primera evaluación.

3: tercera evaluación (50 SEGC)

r: coeficiente de correlación de rangos de Spearman.

### ***Resultados de la correlación de las alteraciones del tono muscular y las variables imagenológicas.***

En la tabla 10 aparece la correlación existente entre las alteraciones del tono muscular y las variables obtenidas en la IRM (volúmenes de los ventrículos, del espacio subaracnoideo, del cuerpo calloso, de la sustancia blanca, de la sustancia gris y del cerebelo) entre la primera y tercera evaluación. Se observaron: 1) correlaciones negativas y significativas entre la severidad de las alteraciones del tono muscular y los volúmenes de la sustancia blanca y la sustancia gris, en la primera evaluación; 2) así como una correlación positiva y significativa entre la severidad del tono muscular y el volumen del ventrículo lateral izquierdo, en la tercera evaluación. En este análisis, las alteraciones del tono muscular fueron ordenadas de acuerdo a la severidad del estado clínico (normal a máxima anormalidad). Los volúmenes de las variables imagenológicas fueron ordenados en forma ascendente.

Los resultados obtenidos son sugestivos de que a menores volúmenes de la sustancia blanca y de la sustancia gris mayor será la alteración del tono muscular. En el caso de los resultados obtenidos para la tercera evaluación una mayor alteración del tono muscular se asocia a mayores volúmenes del ventrículo lateral izquierdo.

**Tabla 10. Alteraciones del tono muscular vs. variables obtenidas en la IRM, en el grupo con tres evaluaciones (n=9).**

GRUPOS DE COMPARACIÓN			
Tono muscular	Variables de la IRM	r	p
Evaluación 1	Volumen del ventriculo derecho 1	-0.56	0.16
Evaluación 1	Volumen del ventriculo izquierdo 1	-0.16	0.67
Evaluación 1	Volumen del espacio subaracnoideo 1	-0.29	0.44
Evaluación 1	Volumen del cuerpo caloso 1	-0.52	0.14
Evaluación 1	Volumen de la sustancia blanca 1	-0.85	0.003
Evaluación 1	Volumen de la sustancia gris 1	-0.72	0.02
Evaluación 1	Volumen del cerebelo 1	-0.34	0.36
Evaluación 3	Volumen del ventriculo derecho 3	0.6	0.08
Evaluación 3	Volumen del ventriculo izquierdo 3	0.74	0.02
Evaluación 3	Volumen del espacio subaracnoideo 3	0.54	0.12
Evaluación 3	Volumen del cuerpo caloso 3	-0.14	0.7
Evaluación 3	Volumen de la sustancia blanca 3	-0.2	0.6
Evaluación 3	Volumen de la sustancia gris 3	0.43	0.23
Evaluación 3	Volumen del cerebelo 3	0.44	0.22

1: primera evaluación

3: tercera evaluación (50 SEGC)

r: coeficiente de correlación de rangos de Spearman

### ***Resultados de la correlación de las variables obtenidas en el EEG y las variables imagenológicas.***

En la tabla 11 aparece la correlación existente entre las variables del EEG y las variables imagenológicas entre la primera y tercera evaluación. En el grupo de los 9 prematuros aparecieron correlaciones significativas y negativas entre el número de paroxismos por minuto y los volúmenes del cuerpo caloso y del cerebelo, así como entre el índice de actividad paroxística y el volumen del cerebelo en la primera evaluación (tabla 11). Por tanto, el incremento en la magnitud de la actividad epileptiforme parece estar relacionada con volúmenes menores del cerebelo y del cuerpo caloso, al menos en la primera evaluación.

**Tabla 11. Variables del EEG vs. variables obtenidas en la IRM, en el grupo de tres evaluaciones (n=9).**

GRUPOS DE COMPARACIÓN			
VARIABLES DEL EEG	VARIABLES DE LA IRM	r	p
Número de paroxismos por minuto 1	Volumen del cuerpo caloso 1	-0.85	0.003
Número de paroxismos por minuto 1	Volumen de la sustancia blanca 1	-0.61	0.08
Número de paroxismos por minuto 1	Volumen de la sustancia gris 1	-0.07	0.84
Número de paroxismos por minuto 1	Volumen del cerebelo 1	-0.77	0.01
Número de paroxismos por minuto 3	Volumen del cuerpo caloso 3	0.16	0.67
Número de paroxismos por minuto 3	Volumen de la sustancia blanca 3	0.36	0.92
Número de paroxismos por minuto 3	Volumen de la sustancia gris 3	0.31	0.41
Número de paroxismos por minuto 3	Volumen del cerebelo 3	0.26	0.48
Índice de actividad paroxística 1	Volumen del cuerpo caloso 1	-0.77	0.014
Índice de actividad paroxística 1	Volumen de la sustancia blanca 1	-0.46	0.21
Índice de actividad paroxística 1	Volumen de la sustancia gris 1	0.008	0.98
Índice de actividad paroxística 1	Volumen del cerebelo 1	-0.74	0.02
Índice de actividad paroxística 3	Volumen del cuerpo caloso 3	-0.11	0.76
Índice de actividad paroxística 3	Volumen de la sustancia blanca 3	-0.28	0.45
Índice de actividad paroxística 3	Volumen de la sustancia gris 3	0.13	0.72
Índice de actividad paroxística 3	Volumen del cerebelo 3	0.1	0.79

1: primera evaluación

3: tercera evaluación (50 SEGC)

r: coeficiente de correlación de rangos de Spearman

***Resultados de la correlación de las variables obtenidas en el EEG y las variables imagenológicas, con la evolución clínica.***

Cuando se correlacionaron las variables relacionadas con la actividad paroxística y las variables imagenológicas, con la evolución clínica obtenida a las 50 SEGC, sólo apareció una correlación positiva entre esta última y el volumen de la sustancia blanca en la primera evaluación. En la tercera evaluación se observó una correlación positiva y significativa entre el número de paroxismos por minuto y el índice de actividad paroxística con el grado de mejoría obtenido en la evolución clínica a las 50 SEGC (tabla 12).

**Tabla 12. Variables del EEG y variables obtenidas en la IRM vs. evolución clínica, en el grupo de tres evaluaciones (n=9).**

<b>GRUPOS DE COMPARACIÓN</b>			
<b>Variables del EEG</b>	<b>Evolución clínica</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Número de paroxismos por minuto 1	50 SEGC	-0.25	0.51
Índice de actividad paroxística 1	50 SEGC	-0.06	0.87
<b>Variables de la IRM</b>	<b>Evolución clínica</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Volumen del cuerpo calloso 1	50 SEGC	0.28	0.45
Volumen del ventrículo derecho 1	50 SEGC	0.35	0.34
Volumen del ventrículo izquierdo 1	50 SEGC	0.24	0.53
Volumen del espacio subaracnoideo 1	50 SEGC	0.32	0.4
Volumen de la sustancia blanca 1	50 SEGC	0.07	0.03
Volumen de la sustancia gris 1	50 SEGC	0.01	0.96
Volumen del cerebelo 1	50 SEGC	0.16	0.66
<b>Variables del EEG</b>	<b>Evolución clínica</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Número de paroxismos por minuto 3	50 SEGC	0.81	0.006
Índice de actividad paroxística 3	50 SEGC	0.76	0.017
<b>Variables de la IRM</b>	<b>Evolución clínica</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Volumen del cuerpo calloso 3	50 SEGC	0.16	0.66
Volumen del ventrículo derecho 3	50 SEGC	0.49	0.17
Volumen del ventrículo izquierdo 3	50 SEGC	0.49	0.17
Volumen del espacio subaracnoideo 3	50 SEGC	0.64	0.06
Volumen de la sustancia blanca 3	50 SEGC	-0.07	0.85
Volumen de la sustancia gris 3	50 SEGC	0.51	0.15
Volumen del cerebelo 3	50 SEGC	0.51	0.15

1: primera evaluación

3: tercera evaluación (50 SEGC)

r: coeficiente de correlación de rangos de Spearman

## **DISCUSIÓN**

La comparación de las muestras inicial y definitiva puso de manifiesto que las diferencias fundamentales entre las mismas estuvieron dadas por los factores de riesgo de daño neurológico; sin embargo, no hubo cambios significativos en cuanto a las proporciones de prematuros en dos tipos de riesgo con gran connotación para daño neurológico: la asfixia y la hiperbilirrubinemia. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre las variables del EEG y las imagenológicas. Por tanto, si bien no se puede hablar de una equivalencia exacta entre ambas muestras tampoco fueron tan diferentes.

No obstante, es importante señalar que, a juicio de la autora de esta investigación, aún en el caso de que tampoco se hubieran encontrado diferencias significativas en ninguno de los factores de riesgo de daño neurológico, no es posible hacer generalizaciones sobre los resultados obtenidos en la muestra definitiva, tanto en los aspectos clínicos como en los estudios de gabinete, debido al tamaño pequeño de la muestra. Esto constituye una limitación de nuestro estudio y obliga a una validación de los resultados obtenidos en el mismo.

Los resultados observados con los factores de riesgo que presentaron los bebés de la muestra pusieron de manifiesto la necesidad de insistir en la prevención de las infecciones maternas, de la exposición a sustancias tóxicas (en nuestra muestra, la ingestión de medicamentos fue la principal causa) así como extremar las medidas de prevención del aborto. Por otra parte, en este trabajo se comprobó la frecuencia de la asfixia y la sepsis como factores de riesgo de daño neurológico (Fejerman et al., 2001). Las dos terceras partes de la muestra recibieron tratamiento con aminoglucósidos y se sabe que este antecedente constituye un factor de riesgo para las pérdidas auditivas (AAP, Task force on newborn and infant hearing, 1999). En síntesis, el presente trabajo puso de manifiesto la predisposición al daño neurológico que tenían los bebés analizados ya que, a su

prematurez, se le sumaron importantes factores de riesgo de daño del sistema nervioso.

Cuando se analizaron los niveles de mejoría entre el corte de la primera evaluación clínica (42 SEGC) y la última (50 SEGC y 62 SEGC, respectivamente) (tablas 3a y 3b), aunque los resultados no fueron significativos, en el caso de los 6 bebés prematuros en los cuales no se realizó análisis estadístico por lo reducido de la muestra, no se observaron bebés en la categoría “sin mejoría” y se incrementó el número de bebés con “mejoría franca”. Por tanto, cabe la posibilidad de que la ausencia de cambios significativos en la muestra de los 9 bebés se deba al corto tiempo de evaluación (50 SEGC) ya que los resultados en la muestra de 6 bebés apuntan hacia la importancia del factor tiempo para que aparezcan cambios significativos en el estado clínico de los bebés prematuros con factores de riesgo de daño del sistema nervioso.

En cuanto a la importancia de las características de la actividad de base para el pronóstico, algunos autores (Aso et al., 1989; Pressler, 2001; Hahn & Olson, 2004) han señalado que la severidad de las alteraciones de la actividad de base se correlaciona generalmente con la gravedad de las secuelas neurológicas. Por ejemplo, las salvas de supresión de voltaje se han asociado a la encefalopatía hipóxico isquémica y una depresión importante de la actividad eléctrica cerebral se considera indicativa de una encefalopatía severa. En nuestro estudio sólo dos prematuros presentaron períodos de atenuación y/o supresión del voltaje en su primera evaluación y luego la normalizaron en las evaluaciones restantes. Uno de estos dos bebés fue de los que se mantuvo sin mejoría en su tercera evaluación.

En las variables derivadas del EEG, número de paroxismos por minuto e índice de los paroxismos; pudo observarse un comportamiento similar al de las variables derivadas de la clínica; es decir, no se observaron cambios significativos entre la primera y tercera evaluación. No obstante, aunque la relación entre la actividad paroxística y la terapia de neurohabilitación no se ha establecido, vale la pena



mencionar que dos niños que no siguieron la terapia de manera regular, aumentaron los valores de estas variables en la tercera evaluación.

Con relación a la presencia de lesión detectada en la primera evaluación de los estudios de IRM y lo observado en la tercera, se puede señalar que cuatro bebés presentaban signos claros de leucoencefalopatía en su primer estudio de IRM y que dos de ellos mantuvieron la leucoencefalopatía en la tercera evaluación, siendo de intensidad severa en uno de estos bebés que fue el mismo que tuvo la actividad de base anormal en la primera evaluación, que asistió de forma irregular a la terapia y cuya evaluación clínica no fue buena.

En el aspecto imagenológico es más difícil hablar de mejoría o deterioro porque no se cuenta con valores normales de referencia. Sin embargo, cuando se compararon los volúmenes de las diferentes estructuras cerebrales obtenidos en la primera evaluación con los de la tercera, se encontró un aumento significativo en todos los volúmenes probablemente debido a la maduración del sistema nervioso (tabla 4). En este sentido, Zacharia et al. (2006), han referido que los prematuros al nacer tienen valores significativamente más bajos de volumen cerebral total, sustancia gris cortical, sustancia blanca no mielinizada y sustancia blanca mielinizada que los bebés prematuros cuando alcanzan la edad a término y que los bebés a término.

Antes de analizar los resultados de la comparación entre las variables del EEG con las variables clínicas e imagenológicas, consideramos importante recordar que la actividad eléctrica cerebral de un niño normal es dependiente de la edad a pesar del ambiente en el cual madura (intra o extrauterinamente): el EEG de un prematuro nacido a las 30 SEG, cuya edad legal es de 10 semanas (40 SEGC), es similar a la de un bebé a término (40 SEG). Hay estudios que han demostrado la existencia de algunas diferencias menores en el EEG de un prematuro de 40 SEGC cuando se compara con el EEG de un bebé a término (40 SEG), pero estas diferencias parecen ser de pequeña significación clínica (Metcalf, 1969).

Por otra parte, hay estudios que señalan diferencias significativas entre los patrones electroencefalográficos, principalmente en los ciclos de sueño, de los prematuros cuando alcanzan el término comparados con los bebés nacidos a término, al llegar a la edad de 12-24 meses (Scher, Steppe y Banks, 1996; Scher et al., 2003). Sin embargo, tanto estos datos como los señalados en el párrafo precedente, presuponen la ausencia de factores de riesgo de daño neurológico que no es el caso de los bebés prematuros estudiados en este trabajo y pudiera explicar la presencia de asociaciones significativas entre las alteraciones electroencefalográficas y las imagenológicas.

En nuestra investigación, se observaron asociaciones significativas y negativas entre el número de paroxismos por minuto y los volúmenes del cuerpo caloso y del cerebelo, así como entre el índice de actividad paroxística y el volumen del cerebelo en la primera evaluación. Por tanto, el incremento en la magnitud de la actividad epileptiforme parece estar relacionada con volúmenes menores del cerebelo y del cuerpo caloso, al menos en la primera evaluación.

Otro resultado de interés fueron las asociaciones significativas y positivas encontradas entre el número de paroxismos por minuto y el índice de actividad paroxística correspondientes a la tercera evaluación y la evolución clínica en esta etapa, lo cual es sugestivo de que existe una relación entre la magnitud de la actividad paroxística y la posibilidad de una peor evolución clínica. Esto es particularmente importante dado el efecto nocivo conocido de la actividad paroxística sobre el neurodesarrollo (Murray, Boylan, Ryan y Connolly, 2006).

Al evaluar las alteraciones del tono muscular con las diferentes variables derivadas de los estudios de IRM se encontraron asociaciones significativas y negativas entre la severidad de las alteraciones del tono muscular y los volúmenes de las sustancias blanca y gris (primera evaluación), así como una asociación significativa y positiva entre éstas y el volumen del ventrículo lateral izquierdo

(tercera evaluación). Si recordamos que para estas comparaciones las alteraciones del tono muscular fueron ordenados de acuerdo a la severidad del estado clínico (normal a máxima anormalidad), entonces el tener volúmenes menores de las sustancias gris y blanca en la primera evaluación parece conducir a la presencia de alteraciones más severas del tono muscular y, el poseer volúmenes mayores del ventrículo izquierdo en la tercera evaluación, también parece relacionarse con mayores alteraciones del tono muscular.

Los resultados anteriores son apoyados en cierto modo por los de Ajayi-Obe, Saeed, Cowan, Rutherford y Edwards (2002) y Mewes et al., (2006). Los primeros compararon el desarrollo cortical de un grupo de prematuros contra otro de bebés a término y no encontraron diferencias significativas entre los volúmenes cerebrales obtenidos en los dos grupos cuando los prematuros alcanzaron la edad corregida a término. Sin embargo, si notaron que el cerebro del prematuro era menos complejo que el de los bebés a término en cuanto a sus circunvoluciones cerebrales y concluyeron que este desarrollo reducido podría ser consecuencia de un daño directo sobre la corteza aunque también podría ser secundario a daños más sutiles de la sustancia blanca, tálamos o zonas germinales.

Por su parte Mewes et al. (2006) estudiaron, a través de IRM, a un grupo de 23 prematuros a las 32 y 42 SEGC y los compararon con un grupo de 15 bebés a término sin lesiones cerebrales aparentes. Ellos encontraron que los volúmenes de sustancia gris no diferían entre los prematuros y los bebés a término pero sí notaron un decremento moderado en los volúmenes de la sustancia blanca sugestivos de la influencia adversa de la prematurez sobre el desarrollo de la sustancia blanca.

Aunque no se observaron asociaciones significativas entre el volumen del cerebelo y los aspectos clínicos si apareció una asociación negativa significativa con la actividad paroxística lo cual resulta interesante si se analiza en el contexto del trabajo realizado por Shah et al. (2006) quienes estudiaron a 83 bebés

prematurados y 13 bebés a término hasta la edad de dos años. Ellos encontraron que, si bien la reducción del volumen cerebeloso no alcanzaba una diferencia significativa entre el grupo de bebés prematurados con el de bebés a término, en los prematurados la reducción del volumen cerebeloso se relacionaba con la presencia de lesión de la sustancia blanca (cabe recordar que en nuestra muestra 4 de los prematurados presentaron una lesión definida de la sustancia blanca y en 4 hubo la sospecha de lesión de dicha sustancia). Cuando evaluaron a los niños a la edad de 2 años, encontraron cierta asociación entre el volumen cerebeloso y el desarrollo cognitivo y motor, aunque esto estaba mediado principalmente por lesiones de la sustancia blanca.

Los volúmenes del cuerpo calloso mostraron una asociación negativa significativa con el número de paroxismos por minuto; es decir, a menor volumen del cuerpo calloso mayor actividad paroxística. En este sentido, vale la pena mencionar los resultados obtenidos por Barrera et al. (2005). Estos autores demostraron una correlación positiva y significativa entre los volúmenes del cuerpo calloso y los resultados obtenidos en la escala de neurodesarrollo (motora y mental) de Bayley y con la terapia de neurohabilitación, según el método de Katona. Teniendo en cuenta los volúmenes del cuerpo calloso a los 12 meses de edad, ellos observaron que aquellos bebés con factores de riesgo de daño del sistema nervioso que tenían un volumen promedio del cuerpo calloso de 5.0 ml. presentaban una evaluación normal tanto por el Bayley como por el método Katona, mientras que los que tenían un volumen promedio de 2.9 ml. mostraron un retardo ligero en el neurodesarrollo y una recuperación parcial en su neurohabilitación. Los bebés con un volumen promedio de 1.9 ml. tuvieron un retardo significativo del neurodesarrollo y presentaron secuelas neurológicas.

Aunque la muestra es aún pequeña para arribar a conclusiones definitivas, los resultados obtenidos tanto con los 9 como con los 6 bebés prematurados (3 y 4 evaluaciones, respectivamente), enfatizan la importancia del factor tiempo en el seguimiento clínico de prematurados con factores de riesgo de daño neurológico

para detectar los cambios que se producen en variables clínicas, electroencefalográficas e imagenológicas.

La presencia de antecedentes pre y perinatales, que se han asociado al riesgo de daño del sistema nervioso, explica en gran medida, la existencia de las alteraciones clínicas, electroencefalográficas e imagenológicas observadas en la muestra analizada de prematuros y obliga a enfatizar, una vez más, la necesidad de realizar una labor preventiva en aquellos que sea posible hacerlo.

## **CONCLUSIONES**

1. Se comprobó la importancia de un grupo de factores de riesgo de daño del sistema nervioso como posibles generadores de anomalías clínicas, imagenológicas y electroencefalográficas.
2. En la medida que los volúmenes de la sustancia blanca y gris fueron menores (primera evaluación) y el volumen del ventrículo lateral izquierdo fue mayor (tercera evaluación), las alteraciones del tono muscular fueron más severas.
3. El incremento en la magnitud de la actividad epileptiforme se relacionó con volúmenes menores del cerebelo y del cuerpo calloso (primera evaluación), y con una peor evolución clínica en la tercera evaluación.

## REFERENCIAS

Accardo J, Kammann H, Hoon AH Jr. Neuroimaging in cerebral palsy. *J Pediatr.* 2004;145:19-27.

Ajayi-Obe M, Saeed N, Cowan FM, Rutherford MA, Edwards AD. Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants. *The Lancet.* London 2000;356,1162-3.

Alcover-Bloch E, Campistol J, Iriundo-Sanz M. Neonatal seizures, our experience. *Rev Neurol.* 2004;38:808-12.

Antoniuk S, da Silva R.V. Hemorragia Periventricular e Intraventricular de Recién Nacidos Prematuros. *Rev Neurol.* 2000;31; 238-43.

Aso K, Scher MS, Barmada MA. Neonatal electroencephalography and neuropathology. *J. Clin. Neurophysiol.* 1989;6:103-123.

Aso K, Barmada MA, Scher MS. EEG and the neuropathology in premature neonates with intraventricular hemorrhage. *J. Clin. Neurophysiol.* 1993;10:304-313.

Back SA. Recent advances in human perinatal white matter injury. *Prog. Brain Res.* 2001;132:131-147.

Biagioni E, Bartelena L, Biver P, Pierri R, Cioni G. Electroencephalographic immaturity in preterm infants: a prognostic tool in the early period. *Neuropediatrics.* 1996;27:311-316.

Biagioni E, Bartelena L, Biver P, Pierri R, Cioni G. Constantly discontinuous EEG patterns in full-term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin. Neurophysiol.* 1999;110:1510-1515.

Biagioni E, Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, Azzopardi D, Frisone F, Cioni G, Dubowitz L. Combined use of Electroencephalogram and Magnetic Resonance Imaging in full-term neonates with acute encephalopathy. *Pediatrics.* 2001;107:461-468.

Barrera JE, Fernández-Bouzas A, Harmony T, Avila D, Ortega R, Luna E, Ricardo-Garcell J. Correlation between neurohabilitation therapy, Bayley Scales (mental and motor) of infant development and the volumetric measures of corpus callosum in infants with perinatal cerebral damage. Trabajo presentado en el congreso internacional Mind & Electrophysiology, Guadalajara México, 2005.

Battin MR, Maalouf E, Counsell SJ, Herlihy AH, Rutherford MA, Azzopardi D, Edwards AD. Magnetic resonance imaging of the brain in very preterm infants: visualization of the germinal matrix, early myelination, and cortical folding. *Pediatrics* 1998;101:957-962.

Berry M, Butt AM. Structure and function of glia in the central nervous system. In graham DI, Lantos PL (Eds). Greensfield's neuropathology. Arnold London 1997;63:83.

Bossio A, Bussow H, Adam J, Sroffel W. Galactophingolipids and axono-glial interaction in myelin of the central nervous system. Cell Tissue Res 1998;292:199-210.

Bourgeois JP, Rakic P. Changes in synaptic density in the primary visual cortex of the macaque monkey from fetal to adult stage. J Neurosci 1993;13:2801-20.

Bourgeois JP, Goldman-Rakic PS, Rakic P. Synaptogenesis in the prefrontal cortex of the rhesus monkey. Cereb Cortex 1994;4:78-96.

Bourgeois JP. Synaptogenesis, heterochrony and epigenesis in the mammalian cerebral cortex. Acta Paediatr Suppl 1997;422:27-33.

Brisse H, Fallet C, Sebag G, Nessman C, Blot P, Hassan M. Supratentorial parenchyma in the developing fetal brain: in vitro MR study with histologic comparison. AJNR Am J Neuroradiol 1997;18:1491-97.

Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ, Lerer T, Eisenfeil L. Prediction of outcome on clinical seizure type in newborn infants. Pediatrics. 2002;140:707-12.

Clancy RR, Tharp BR: Positive Rolandic sharp waves in the electroencephalogram of premature neonates with intraventricular hemorrhage. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 57:395,1984.

De Vries LS, Groenendaal F, Van Haastert IC, Eken P, Rademaker KJ, Meiners LC. Asymmetrical myelination of the posterior limb of the internal capsule in infants with periventricular hemorrhagic infarction: an early predictor of hemiplegia. Neuropediatrics 1999;30:314-9.

De Vries LS, Gunardi H, Barth PG, Bok LA, Verboon-Macielek MA, Groenendaal F. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenial cytomegalovirus infection. Neuropediatrics. 2004;35:113-9.

Evrard P, Gressens P. Volpe JJ. New concepts to understand the neurological consequences of subcortical lesions in the premature brain. Biol Neonate 1992;61:1-3.

Fejerman N, Fernández-Alvarez E, Chamoles NA. Neurología pediátrica. Editorial Médica Panamericana, México D.F. 2001

Fernández-Bouzas A, Ortega-Avila, R., Harmony T, Santiago E. Complicaciones de la asfixia perinatal. Salud Mental, 2004, 27: 28-37.



Fogliarini C, Chaumoitre K, Chapon F, Fernandez C, Lévrier O, Figarella-Branger D, Girard N. Assessment of cortical maturation with prenatal MRI. Part I: normal cortical maturation. *Eur Radiol* 2005; 15:1671-1685.

Fralix TA, Ceckler TL, Wolf SD, Simon SA, Balaban RS. Lipid bilayer and water proton magnetization transfer: effect of cholesterol. *Magn Reson Med* 1991;18:214-233.

Garel C, Chantrel E, Elmaleh M, Brisse H, Sebag G. Fetal MRI: normal gestational landmarks for cerebral biometry, gyration and myelination. *Childs Nerv Syst* 2003;19:422-425.

Gassner I, Unsinn KM, Geley T, Sinzig M. Sonography of the central nervous system in prematures and newborns. *Radiologe*. 2000;40:35-42.

Girard N, Rayboud C, Poncet M. In vivo MR study of brain maturation in normal fetuses. *Am J Neuroradiol* 1995;16:407-413.

González JM, Rodríguez I, Ramírez LG, Ojeda J, Lozano CH. Factores asociados a la hemorragia periventricular e intraventricular en neonatos prematuros con peso menor de 1.500 gramos. *Rev Méx Pediat* 1997;64;1-7.

Graziani LJ, Streletz LJ, Baumgart S, Cullen J, McKee LM. Predictive value of neonatal electroencephalogram before and during extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatrics*.1994;125:969-975.

Hack M, Taylor G, Klein N, Mercuri-Minich N. Functional limitations and spectral health care needs of 10- to 14-year old children weighting less than 750 grams at birth. *Pediatrics* 2000; 106:554-560.

Hahn JS, Tharp BR. The dysmature EEG in infants with bronchopulmonary dysplasia and its prognostic implications. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;76:106-113.

Hahn JS, Olson DM. Primer of Neonatal Electroencephalograms for the neonatologists. *Neurology*. 2004;8:336-48.

Hardy RJ, Friedrich VL Jr. Progressive remodeling of the oligodendrocyte process arbor during myelinogenesis. *Dev Neurosci* 1996;18:243-254.

Harmony T., Alcaráz VM. Daño cerebral. Diagnóstico y tratamiento. Editorial Trillas, México D.F. 1987;9-11.

Harmony T, Fernández-Bouzas A, Ricardo-Garcell J, Ortega R, Porrás-Kattz E, Santiago E, Fernández T. Reunión anual de la Academia Mexicana de Neurología. Guanajuato, México, Octubre 2004.

Hayakawa F, Okumura A, Kato T, Kuno D, Watanabe K. Disorganized patterns; chronic-stage EEG abnormality of the late neonatal period following severely depressed EEG activities in early preterm infants. *Neuropediatrics*. 1997;28:272-275.

Hayakawa F, Okumura A, Kato T, Kuno D, Watanabe K. Determination of timing of brain injury in preterm infants with periventricular leukomalacia with serial neonatal electroencephalography. *Pediatrics*. 1999;104:1077-1081

Herman ST. Epilepsy after brain insult. *Neurology*. 2002;59:21-6.

Hughes J, Fino J, Gagnon L. Periods of activity and quiescence in the premature EEG. *Neuropediatrics*. 1983;14:66-72.

Huttenlocher PR, de Courten C, Garey LJ, Van der Loos H. Synaptogenesis in human visual cortex: evidence for synapse elimination during normal development. *Neurosci Lett* 1982;33:247-52.

Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997;167-78.

Iwata O, Iwata S, Tamura M, Nakamura T, Hirabayashi S, Fueki N, Kondou Y, Kihara H. Periventricular low intensities on fluid attenuated inversion recovery imaging in the newborn infant: Relationships to chronic white matter lesions. *Pediatr Int*. 2004 a;46:141-9.

Iwata O, Iwata S, Tamura M, Nakamura T, Hirabayashi S, Fueki N, Kondou Y, Hizume E, Kihara H. Periventricular low intensities on fluid attenuated inversion recovery imaging in the newborn infant: relationship to the clinical data and long-term outcome. *Pediatr Int*. 2004 b;46:150-7.

Jansson-Verkasalo E, Valkman M, Vainionpaa L, Paakko E, Ikko E, Lehtihalmes M. Lenguaje development in very low birthweight preterm children: a follow-up study. *Folia Phoniatr Logop*. 2004;56:108-19.

Jasso-Gutiérrez L. Neonatología práctica. Padecimientos neonatales que requieren cuidados intensivos. (cap.7) J.J. Ávila Valdivieso (Ed.). Editorial El manual moderno, México D.F. 1995; 263-369.

Johnston MV. Neonatal hypoxic-ischemic brain insult and their mechanisms. En Rick, C.S. Lin (Ed)., *New Concepts in cerebral ischemia*, CRP Press, New York, 2002.

Katona F. Developmental clinical neurology and neurohabilitation in the secondary prevention of pre and perinatal injuries of the brain. En "Early identification of infants with developmental disabilities", capítulo 7. Grune & Stratton, 1988,121-144.

Katona, F. Clinical neuro-developmental diagnosis and treatment. En: "Challenges to developmental paradigms: implications for theory, assessments and treatment. Lawrence Erlbaum Ass. Hillsdale, New Jersey, 1989,167-186.

Kostovic I, Rakic P. Cytology and time of origin of interstitial neurons in the white matter in infant and adult human and monkey telencephalon. *J Neurocytol* 1980;9:219-42.

Kostovic I, Rakic P. Development of prestriate visual projections in the monkey and human fetal cerebrum revealed by transient colinesterase staining. *J Neurosci* 1984;4:25-42.

Kostovic I. Structural and histochemical reorganization of the human prefrontal cortex during perinatal and postnatal life. *Prog Brain Res* 1990;85:131-47.

Kostovic I, Rakic P. Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain. *J Comp Neurol* 1990;297:441-70.

Kostovic I, Judas M, Rados M, Hrabac P. Laminal organization of the human fetal cerebrum revealed by histochemical markers and magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 2002;12:536-44.

Lamblin M.D. Indications of electroencephalogram in the newborn. *Archives de Pediatrie*. 2004; 11:829-33.

Lan LM, Yamashita Y, Tang Y, Sugahara T, Takahashi M, Ohba T, Okamura H. Normal fetal brain development: MRI imaging with half-fourier rapid acquisition with relaxation enhancement sequence. *Radiology* 2000;215:205-210.

Le Menestrel-André S, Gire C, Roussel M, Girard N, Nicaise C, Tomachot L, Palis C, Farnarier G. Early cerebral MRI in preterm infants: correlations with EEG and outcome. *Neurophysiologie Clinique*. 2002; 32:303-12.

Lengua MF. , Espinosa G.E. Hemorragia del recién nacido a término y pretérmino. En Espinosa E, Dunoyer C. *Neuropediatría*, Santa fé de Bogotá, Editorial Doctrina y ley. 1999 pp: 147 – 62.

Levine D, Barnes PD. Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging. *Radiology* 1999;210:751-758.

Levitt P. Structural and functional maturation of the developing primate brain. *J Pediatr* 2003;143:35-45.

Lombrosso CT. Neonatal electroencephalography. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (Eds.). *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields*. 2nd ed. Baltimore, md: Urban & Schwarzenberg;1987:725-762.

Marcus J, Popko B. Galactolipids are molecular determinants of myelin development and axo-glial organization. *Biochim Biophys Acta* 2002;1573:406-413.

Maruyama K, Okumura , Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K. Prognostic value of EEG depression in preterm infants for later development of cerebral palsy. *Neuropediatrics*. 2002;33:133-7.

Metcalf D. The effect of extrauterine experience on the ontogenesis of EEG sleep spindles. *Psychosom Med* 1969;31:393.

Mewes AU, Huppi PS, Als H, Rybicki FJ, Inder TE, McAnulty GB, Mulkern RV, Robertson RL, Rivkin MJ, Warfield SK. Regional brain development in serial magnetic resonance imaging of low-risk preterm infants. *Pediatrics* 2006;118:23-33.

Mizrahi EM, Hrachivý RA, Kellaway P. *Atlas of neonatal electroencephalography*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2004.

Molliver ME, Kostovic I, van der Loos H. The development of synapses in cerebral cortex of the human fetus. *Brain Res* 1973;50:403-7.

Mountcastle VB. The columnar organization of the cerebral cortex. *Brain* 1997;120:701-22.

Mrzljaj L, Uylings HBM, Kostovic I, Van Eden CG. Prenatal development of neurons in the human prefrontal cortex, I: a qualitative Golgi study. *J Comp Neurol* 1988;271:355-86.

Mrzljaj L, Uylings HBM, Kostovic I, Van Eden CG, Judas M. Neuronal development in human prefrontal cortex in prenatal and postnatal stages. *Prog Brain Res* 1990;85:185-222.

Mrzljaj L, Uylings HBM, Kostovic I, Van Eden CG. Prenatal development of neurons in the human prefrontal cortex, II: a quantitative Golgi study. *J Comp Neurol* 1992;316:485-96.

Mulas F, Smeyers P, Gandía R, Quemes I. Tratamiento y Prevención de las hemorragias cerebrales en el recién nacido. *Rev. Neurol.* 1999;29:250-4.

Nelson KB. Defining hypoxic-ischemic birth events. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:71-2.

Nobin A, Bjorklund A. Topography of the monoamine neuron system in the human brain as revealed in fetuses. *Acta Physiol Scand* 1973;388:1-40.

Nosarti C, Rushe TM, Woodruff PW, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM. Corpus callosum size and very preterm birth: relationship to neuropsychological outcome. *Brain*. 2004;127:2080-9.

Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K. Positive Rolandic sharp waves in preterm infants with periventricular leukomalacia: their relation to background electroencephalographic abnormalities. *Neuropediatrics*. 1999;30:278-282.

Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K. Developmental outcome and types of chronic-stage EEG abnormalities in preterm infants. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2002;44: 729-734.

Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kato T, Maruyama K, Kubota T, Susuki M, Kidokoro H, Kuno K, Watanabe K. Abnormal sharp transients on electroencephalograms in preterm infants with periventricular leukomalacia. *J Pediatr* 2003;143:26-30.

Olson L, Boreus IO, Seiger A. Histochemical demonstration and mapping of 5-hydroxytryptamine- and catecholamine-containing neuron systems in the human fetal brain. *Z Anat Entwickl-Gesch* 1973;139:259-82.

Padula NA, Rugulo LM, Padovani CR, Teixeira A, Fonseca RG. Video-Poligraphic-EEG study in full-term newborn with low birthweight for their gestational age. *Arq Neuropsiquiatr*, 1999, 57:571-579.

Palmer FB. Strategies for the early diagnosis of cerebral palsy. *J Pediatr*. 2004;145:8-11.

Patel TR, Bannister CM, Thorne J. A study prenatal ultrasound and postnatal magnetic imaging in the diagnosis of central nervous system abnormalities. *Eur J Pediatr Surg*. 2003;13:18-22.

Patridge SC, Mukherjee P, Henry RG, Miller SP, Berman JI, Jin H, Lu Y, Glenn OA, Ferriero DM, Barkovich AJ, Vigneron DB. Diffusion tensor imaging: serial quantitation of white matter tract maturity in premature newborns. *Neuroimage*. 2004;22:1302-14.

Perlman J. White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopment outcome. *Early Hum Dev* 1998;53:99-120.

Petersen BS. Brain imaging studies of the anatomical and functional consequences of preterm birth for human brain development. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1008:219-37.

Pressler RM, Boylan GB, Morton M, Binnie CD, Rennie JM. Early serial EEG in hypoxic ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:31-37.

Rakic P, Bourgeois JP, Eckenhoff MF, Zecevic N, Goldman-Rakic PS. Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science* 1986;232:232-5.

Rennie JM. Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition.* 2004; 89:37-40.

Rogister B, Ben Hur T, Dubois-Dalcq M. From neural stem cells to myelinating oligodendrocytes. *Mol Cell Neurosci* 1999;14:287-300.

Sarnat HB. Ependymal reactions to injury. A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54:1-15.

Sato Y. Hypoxic ischemic encephalopathy associated with neonatal seizures without other neurological abnormalities. *Rin Development* 2003; 25:215-9.

Scher MS, Steppe DA, Banks DL. Prediction of lower developmental performances of healthy neonates by neonatal EEG-sleep measures. *Pediatr Neurol.* 1996;14:137-44.

Scher MS, Jones BL, Steppe DA, Cork DL, Seltman HJ, Banks DL. Functional brain maturation in neonates as measured by EEG-sleep analyses. *Clinical neurophysiology* 2003;114:875-882.

Selton D, Andre M, Hascoet JM. Normal EEG in very premature infants: reference criteria. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:2116-2124

Serdaroglu G, Tekgul H, Kitis O, Serdaroglu E, Gokben S. Correlative value of magnetic resonance imaging for neurodevelopmental outcome in periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46:733-9.

Shah DK, Anderson PJ, Carlin JB, Pavlovic M, Howard K, Thompson DK, Warfield SK, Inder TE. Reduction in cerebellar volumes in preterm infants: relationship to white matter injury and neurodevelopmental at two years of age. *Pediatr Res* 2006;60:97-102.

Sheth RD. Trends in incident and severity of intraventricular hemorrhage. *J Child Neurol* 1998;13:261-4.

Sullivan MC, Margaret MM. Perinatal morbidity, mild motor delay, and later school outcomes. *Dev Med Child Neurol.* 2003; 45:104-112.

Stanley F, Blair E, Alberman E. Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways: Mac Keith Press; 2000.

Tang ZZ, Zhou CL, Jiang Y, Hou XL. Diagnosis and prognosis of neonatal cerebral infarction. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2004;42:429-32.

Tharp BR, Cukier F, Monod M. The prognostic value of the electroencephalogram in premature infants. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1981;51:219-236.

Tharp BR, Scher MS, Clancy RR. Serial EEGs in normal and abnormal infants with birth weights less than 1200 grams: a prospective study with long term follow-up. Neuropediatrics. 1989;20:64-72.

Torres F, Anderson C. The normal EEG of the human newborn. J Clin Neurophysiol. 1985;2:89-103.

Van Sweden B, Koenderink M, Windau G, Van de Bor M, Van Bel F, Van Dijk JG, Wauquier A. Long-term EEG monitoring in the early premature: developmental and chronobiological aspects. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1991;79:94-100.

Venkataraman A, Kingsley PB, Kalina P, Pavlakis SG, Buckwald S, Spinazzola R, Harper RG. Newborn brain infarction: clinical aspects and magnetic resonance imaging. CNS Spectr. 2004;9:436-44.

Volpe JJ. Neurology of the newborn. Third edition. Philadelphia, PA: Saunders, 1995:294-99.

Volpe JJ. Subplate neurons –missing link in brain injury of the premature infant? Pediatrics 1996;97:112-3.

Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. Semin Pediatr Neurol 1998;5:135-51.

Volpe JJ. Neurology of the newborn. WB Saunders: Philadelphia, 2001:217-497.

Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. Pediatric Research 2001;50:553-562.

Volpe JJ. Cerebral white matter injury of the premature infant: more common than you think. Pediatrics 2003;112:176-80.

Wichers MJ, van der Schouw YT, Moons KG, Stam HJ, van Nieuwenhuizen O. Prevalence of cerebral palsy in The Netherlands (1977-1988). Eur J Epidemiol, 2001; 17: 527-532.

Wood NS, Markow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurological and developmental disability after extremely preterm birth. *N Eng J Med* 2000; 343:378-384.

Zacharia A, Zimine S, Lovblad KO, Warfield S, Thoeny H, Ozdoba C, Bossi E, Kreis R, Boesch C, Schroth G, Huppi PS. Early assessment of brain maturation by MR imaging segmentation in neonates and premature infants. *Am J Neuroradiol* 2006;27:972-7.



## **INDICE DE FIGURAS Y TABLAS**

Gráfica 1. Factores de riesgo prenatales de daño del sistema nervioso más frecuentes en la muestra de 9 prematuros

Gráfica 2. Factores de riesgo perinatales de daño del sistema nervioso más frecuentes en la muestra de 9 prematuros

Gráfica 3. Número de paroxismos por minuto observado en el grupo de 9 prematuros

Gráfica 4. Índice de actividad paroxística en el grupo de 9 prematuros

Gráfica 5. Número de paroxismos por minuto observado en el grupo de 6 prematuros

Gráfica 6. Índice de actividad paroxística observado en las 4 evaluaciones del grupo de 6 prematuros

Tabla 1. Clasificación de los bebés prematuros en las diferentes categorías del tono muscular según el método Katona

Tabla 2. Diferencias significativas encontradas entre los factores de riesgo de daño neurológico presentes en los grupos de 9 y 24 bebés prematuros

Tabla 3. Diferencias significativas encontradas entre las distintas variables imagenológicas en los grupos de 9 (muestra definitiva) y 7 prematuros

Tabla 4a. Número de prematuros en las diferentes categorías del tono muscular en las tres evaluaciones realizadas

Tabla 4b. Número de prematuros en las diferentes categorías del tono muscular en las cuatro evaluaciones realizadas

Tabla 5a. Número de prematuros en los diferentes niveles de mejoría en el grupo que completó las tres evaluaciones

Tabla 5b. Número de prematuros que en los diferentes niveles de mejoría en el grupo que completó las cuatro evaluaciones

Tabla 6. Volúmenes de las variables imagenológicas, en cada uno de los 9 prematuros, obtenidos en tres evaluaciones

Tabla 7. Promedio de los distintos volúmenes de las variables imagenológicas que mostraron resultados significativos cuando se compararon los datos de la primera y tercera evaluación

Tabla 8. Promedio de los distintos volúmenes de las variables imagenológicas

Tabla 9. Alteración del tono muscular vs. variables del EEG, en el grupo de 9 prematuros

Tabla 10. Alteraciones del tono muscular vs. variables obtenidas en la IRM, en el grupo con tres evaluaciones

Tabla 11. Variables del EEG vs. variables obtenidas en la IRM, en el grupo de tres evaluaciones

Tabla 12. Variables del EEG y variables obtenidas en la IRM vs. evolución clínica en el grupo de tres evaluaciones

## ANEXO

### CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.

Juriquilla, Querétaro, a \_\_\_\_\_.

Nombre del niño (a): \_\_\_\_\_.

Edad: \_\_\_\_\_

Recibí de conformidad valoración neuropediátrica y de EEG inicial de mi hijo(a) el(la) niño(a) \_\_\_\_\_, con extensión de reportes por escrito de los resultados de la primera valoración. Acepto su inclusión en el protocolo de estudio **“Seguimiento electroencefalográfico en prematuros con factores de riesgo de daño del sistema nervioso y su correlación con resultados clínicos e imagenológicos”** que se realiza en este instituto, en el entendimiento de que mi hijo(a) recibirá el seguimiento neuropediátrico y neurofisiológico a lo largo del protocolo. Adquiero el compromiso de continuar las indicaciones y la asistencia a los estudios neurofisiológicos de reevaluación para que mi hijo(a) pueda recibir los beneficios de dichos estudios.

Nombre del padre (madre): \_\_\_\_\_.

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_