



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES
Subdirección de Neonatología**

**Correlación entre la morbilidad perinatal en
menores de 1000g que presentan
diagnóstico de daño neurológico severo,
estudio de 10 años.**

Tesis

**Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**

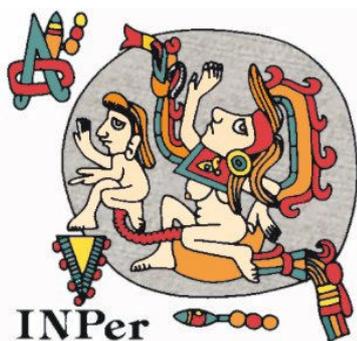
PRESENTA

DR. VICTOR ENRIQUE RAMIREZ NETRO.

**DR. LUIS ALBERTO FERNANDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION**

**DR. RENE HUMBERTO BARRERA REYES
DIRECTOR DE TESIS**

MÉXICO, D. F 2007





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A Dios por permitirme la maravillosa oportunidad de vivir.

A mis padres por que no puedo tener mayor dicha que tenerlos a ellos.

A mi hermano Carlos que siempre ha estado a mi lado.

Adriana te amo.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Perinatología por toda la experiencia acumulada.

Al Dr. Luis Alberto Fernández Carrocera y al Dr. José Manuel Delgadillo Avendaño por creer en mí.

Al Dr. Rene Humberto Barrera Reyes por su paciencia y esfuerzo para lograr nuestra meta.

Al Dr. Mario David López Barrera por su amistad y apoyo.

Dr. Victor Enrique Ramírez Netro.

INDICE

PORTADA	1
DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTOS	3
INDICE	4
RESUMEN	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
MARCO TEORICO	7
OBJETIVOS	16
JUSTIFICACION	16
METODOLOGIA	17
RESULTADOS	21
CONCLUSIONES	27
ANEXOS	28
BIBLIOGRAFIA	30

RESUMEN

Se realizó un estudio de casos y controles, analítico y retrospectivo, con la finalidad de conocer la relación que existe entre la morbilidad perinatal y la presencia de daño neurológico severo en recién nacidos con peso al nacimiento menor de 1000g en un periodo de 10 años en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

Durante el período comprendido entre el primero de enero de 1993 al 31 de diciembre del 2003, nacieron en el Instituto Nacional de Perinatología 328 prematuros con peso menor de 1000g, de los cuales actualmente 120 se encuentran en el programa de seguimiento pediátrico (36.5%). Teniendo 68 de ellos diagnóstico de desarrollo neurológico normal (56.6%), 9 diagnóstico de daño neurológico severo (7.5%) y 43 (35.9%) parálisis cerebral leve a moderada (quedando fuera de nuestro estudio). En nuestro estudio encontramos cuatro factores perinatales que se relacionan significativamente con el diagnóstico de daño neurológico severo ocupando la Leucomalasia periventricular el primer lugar con una p de 0.000, en segundo lugar Hidrocefalia con p 0.001, en tercer lugar Ventilación mecánica asistida, con una media de 17.4 días \pm 12.4 días de manejo ventilatorio, con una p 0.005, estando en cuarto lugar la Enfermedad de Membrana Hialina con una p de 0.028.

Se ha mencionado que la principal responsable del daño neurológico severo es la lesión que sufre el parénquima cerebral. Identificamos en nuestra población estudiada que estuvieron presentes 4 factores como los principales responsables del daño severo; 2 que son lesión al parénquima cerebral y 2 que pueden ser factores desencadenantes de esa lesión.¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los avances en medicina perinatal y neonatal en las pasadas 2 décadas, incluyendo la introducción de la terapia con surfactante, han resultado en mejorar los rangos de supervivencia para los prematuros. Muchos estudios han encontrado que este beneficio se extiende a los más inmaduros y prematuros con peso extremadamente bajo al nacer.

En este tipo de pacientes se ha comentado que presentan mayor morbilidad y daños en el neurodesarrollo. Los resultados aparentemente no han mejorado entre los más pequeños y los más prematuros en la reciente era. Diferentes estudios sugieren que los rangos de algunos resultados adversos neuromotores y cognitivos podrían incrementarse en este grupo de alto riesgo.

La reanimación y las unidades de cuidados intensivos neonatales son afortunadas en salvar las vidas de los neonatos más prematuros pero no tienen efecto medible en el desarrollo a largo plazo, incrementando el número de discapacidades entre estos prematuros afectando los recursos de la familia, escuelas y sociedad.

Por consiguiente nos hemos planteado la siguiente pregunta:

¿Qué factores de riesgo perinatales se asocian con mayor frecuencia a daño neurológico severo en recién nacidos menores de 1000g en un período de 10 años en el INPer?

MARCO TEORICO

Durante los últimos 25 años, los avances en medicina materno-fetal, neonatología, y biología, han incrementado la supervivencia de los prematuros extremos (\leq a 28 semanas de gestación) o con peso extremadamente bajo al nacer ($<$ a 1000g) quienes requieren cuidados intensivos neonatales. Mientras que estos sucesos han mejorado la supervivencia, la prevención de resultados adversos en el neurodesarrollo en la infancia temprana para estos sobrevivientes de alto riesgo permanece como un reto a cambiar.¹

En los pasados 20 años, la sobrevivencia de los neonatos prematuros y muy prematuros se ha visto aumentada entre un 25% y 55%.² Sin embargo la mortalidad de estos prematuros es de 10 a 40% en los países altamente desarrollados y en México actualmente es de 40 a 70%.³ En el grupo de los pacientes que logran sobrevivir se encuentran niños con lesiones cerebrales o con riesgo de desarrollar tales lesiones debido a su extrema inmadurez.² La parálisis cerebral ocurre más comúnmente en quienes nacen prematuramente. Un estudio en Suecia de 241 niños con parálisis cerebral indicó que 36% de ellos tuvieron al nacimiento una edad gestacional menor a 28 semanas; 25% de 28 a 32 semanas y solo 2.5% 38 semanas de gestación al nacimiento.⁴ Por lo cual existen dudas acerca del pronóstico neurológico de estos niños y los factores de riesgo asociados con el desarrollo de parálisis cerebral.²

Durante el tercer trimestre del embarazo, la vulnerabilidad primaria es en la sustancia blanca cortical y subcortical, donde el desarrollo de la oligodendroglia es susceptible de lesión. Los antecedentes reconocidos como factores de riesgo perinatales incluyen hipoxia-isquemia, infección y anormalidades metabólicas maternas. La parálisis cerebral continua siendo una grave secuela en los niños con peso extremadamente bajo al nacer, afectando de 9 a 17% de los sobrevivientes.^{5, 6} Con una prevalencia de 2 a 2.5 por 1000 nacidos vivos, es la discapacidad física severa más común que afecta a los niños. La parálisis cerebral es un síndrome con más de un mecanismo patogénico, que ocurre durante el desarrollo temprano, parto, intraparto o posparto.⁷ Es un desorden del movimiento y la postura debido a una lesión o disfunción en el cerebro, incluyendo una topografía basada en el número de extremidades afectadas. Esta topografía incluye monoplejía (una extremidad inferior), hemiplejía (un lado del cuerpo, brazo más que la pierna), diplejía (involucrando ambas extremidades inferiores), triplejía (combinación de diplejía y hemiplejía), y cuadriplejía o tetraiplejía (involucrando las cuatro extremidades). Más recientemente, se ha definido como un grupo de desordenes del desarrollo, del movimiento y la postura que causan limitaciones en la actividad atribuidas a alteraciones que ocurren en el desarrollo del cerebro fetal o infantil.

Los desordenes motores de la parálisis cerebral son acompañados a menudo por alteraciones en la sensación, cognición, comunicación, percepción, comportamiento, o por desordenes convulsivos.¹

La parálisis cerebral describe a un grupo de síndromes de daño motor secundarios a desordenes genéticos y adquiridos del desarrollo cerebral. Que aparecen en forma temprana en la vida y son secundarios a lesión del sistema nervioso central o disfunción y que no son resultado de una enfermedad cerebral degenerativa o progresiva reconocida.⁴ Siendo reconocidas generalmente formas espásticas, extrapiramidales y mixtas. La espasticidad es definida como hipertonicidad que aumenta con el incremento de la velocidad del movimiento. Los síndromes espásticos bilaterales cerebrales como es la diplejía espástica y la cuadriplejía espástica tienen gran compromiso de piernas y manos, mientras que la hemiplejía espástica unilateral puede afectar pierna o mano dominante. Los síndromes de parálisis extrapiramidal son caracterizados por rigidez, por movimientos pasivos estrechos independientemente de la velocidad o distonia. La mano es típicamente más afectada que la pierna.⁸

Debido a que las manifestaciones clínicas de parálisis cerebral pueden retrasarse a la lesión inicial, es necesario extender el tiempo de diagnóstico después del periodo neonatal. Cuanto extender el tiempo de diagnóstico no es claro. Algunos mencionan a los 3 años de edad porque la disfunción motora podría ya estar presente, sin embargo otros optan por 5 años, cuando el 95% del crecimiento cerebral se ha completado.⁹

El planteamiento más sencillo para identificar estas limitaciones se basa en el rango de desarrollo motor definido como coeficiente motor (coeficiente motor = edad motora/ edad cronológica), con determinación de la edad motora por la mejor función motora de Milestone).¹⁰ En la cual se define a la parálisis cerebral severa o profunda de la siguiente forma: Coeficiente motor en menos de 1/2 normal (<40), imposibilidad para caminar, necesidad de dispositivos ortopédicos de corrección, dispositivos de asistencia o cirugía ortopédica. Con predominio de signos neurológicos tradicionales, reflejos primitivos obligatorios, reacciones posturales ausentes o marcadamente retrasadas en aparecer. Así como con retraso mental y convulsiones.⁹

Aunque es atractivo intentar el diagnóstico temprano por la identificación de factores estrechamente relacionados a la patogénesis de parálisis cerebral, la sensibilidad y especificidad de estos factores de riesgo han sido decepcionantes. Por ejemplo algunos factores como la calificación de Apgar muy baja como predictor importante ocurre en forma rara siendo inútil fuera de casos excepcionales.

Algunos factores perinatales que posteriormente se han asociado con parálisis cerebral como las convulsiones neonatales son menos específicas y por lo tanto menos útiles en forma individual.¹⁰

La mayoría de las secuelas en el neurodesarrollo se han relacionado con la gravedad de la enfermedad perinatal y/o neonatal.

Algunas circunstancias maternas que tienen impacto en el desarrollo infantil son: inadecuado o excesivo incremento de peso durante el embarazo, multiparidad, edad materna avanzada, enfermedad crónica, enfermedad aguda durante el embarazo, insuficiencia placentaria, infección perinatal, gestación múltiple, y consumo de drogas como la cocaína, alcohol y tabaco.

Los prematuros se asocia significativamente con un incremento en las alteraciones en el desarrollo neurológico, está demostrado que los siguientes factores afectan negativamente el pronóstico neurológico: asfixia perinatal severa, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular grados III y IV, leucomalasia periventricular, uso de esteroides como tratamiento de displasia broncopulmonar, sexo masculino, hipoglucemia prolongada o persistente, y anomalías congénitas mayores o múltiples. La situación social y el ambiente familiar también tienen un impacto en el niño, así como la educación y los recursos económicos (siendo la pobreza uno de los factores más importantes asociados a pobre desarrollo neurológico).

Por todo ello es crítico comprender las complejas vías patogénicas involucradas en esta patología; incluyendo la interacción de factores infecciosos, genéticos, biológicos, demográficos y socioeconómicos. Mejorar la comprensión de estos factores es importante para prevenir esta lesión cerebral.¹⁰

El papel de los factores de riesgo prenatales es actualmente abierto a numerosas preguntas.² Los prematuros pueden nacer en asociación con anomalías en el desarrollo temprano cerebral, incluyendo hidrocefalia, desordenes de la migración neuronal, y ausencia del cuerpo calloso. Sin embargo los antecedentes más comúnmente observados en desordenes motores, cognitivos y de comportamiento en niños nacidos prematuramente son leucomalasia periventricular y el infarto hemorrágico periventricular.

El ultrasonido es recomendado para niños menores de 30 semanas de gestación, entre los 7 y 14 días de vida y cercanos a término de la edad gestacional corregida para identificar hemorragia intraventricular, leucomalasia periventricular y ventriculomegalia. Así de 20 a 25% de los que tiene una o más de estas lesiones tienen un riesgo significativamente más alto de tener daños mayores tardíos en el neurodesarrollo.⁸

La leucomalasia periventricular se puede considerar como el resultado de múltiples factores, algunos de los cuales comenzarían a actuar desde el nacimiento. Todos ellos incrementarían la producción de agentes oxidantes y radicales libres, con activación de la microglia, muerte y fagocitosis de las células precursoras, lesiones axonales y disfunción de células endoteliales y por último defectos en la migración neuronal y disfunción secundaria de las neuronas superficiales de la corteza. Otros autores la consideran como resultado de una isquemia cerebral en una zona mal vascularizada como lo es la sustancia blanca.²

La hemorragia intracraneal es una complicación neurológica en los prematuros. Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional y peso al nacimiento. Este incremento en el riesgo se debe a su estructura cerebral; por la presencia de una matriz germinal prominente y altamente vascularizada.¹¹ La hemorragia intraparenquimatosa y la ventriculomegalia posthemorrágica progresiva se asocian con un alto riesgo de morbilidad en el neurodesarrollo. Estas alteraciones tal vez pueden ser atribuidas a alteraciones en el proceso genéticamente controlado de corticogénesis, que es dañado irreparablemente por cambios siguientes a la hemorragia intracraneal.¹² El grado de la hemorragia se relaciona a corto plazo con mortalidad y entre las secuelas la más frecuente en los grados III y IV es la hidrocefalia. La mortalidad para la hemorragia grado III es de 10% y presentan hidrocefalia 20%; para la grado IV la mortalidad es de 50 a 60% y presentan hidrocefalia de 65 a 100%. A largo plazo el desarrollo neurológico en pacientes con hemorragias I y II, se relaciona con trastornos transitorios o alteraciones sutiles durante el primer año de edad postnatal, los cuales con frecuencia se normalizan al final del mismo. En los niños con hemorragias grados III o IV las valoraciones neurológicas para el primer año de vida no son normales y mejoran considerablemente al final del mismo, sin embargo los que tienen hidrocefalia posthemorrágica persisten con alteraciones. Aproximadamente 40% de los referidos como normales pueden tener alteraciones sutiles en etapas posteriores cuando la hemorragia se asocia a peso muy bajo para la edad gestacional. Durante la etapa preescolar, entre 14 a 39% tienen desarrollo normal, algunas secuelas menores en 11 y 14% y secuelas mayores en 50 a 72%. La parálisis cerebral casi siempre está presente en estos grados (III y IV) y en particular en los niños con leucomalasia periventricular.

La preeclampsia es una complicación común del embarazo y es un evento inflamatorio. El embarazo normalmente se acompaña por una respuesta inflamatoria antenatal, pero en la preeclampsia, esta respuesta es exagerada. Estos eventos podrían subrayar la asociación entre preeclampsia, convulsiones neonatales y parálisis cerebral en neonatos de término, pero paradójicamente, los neonatos prematuros hijos de mamás con preeclampsia tienen menor riesgo de desarrollar parálisis cerebral que otros prematuros hijos de mamás sin preeclampsia.

Sin embargo si los eventos inflamatorios son factores importantes en la génesis de la parálisis cerebral, es incierto por que la preeclampsia es aparentemente protectora en los prematuros.¹³ Estudios recientes muestran que el riesgo de parálisis cerebral es más bajo en niños nacidos de madre hipertensa que en aquellos nacidos después de ruptura prematura de membranas o parto pretérmino.¹⁴

Para los gemelos el rango de parálisis cerebral se ha encontrado más elevado cuando uno de los gemelos muere. En niños muy prematuros, Burguet y colaboradores, reportaron un (OR) de 6 asociado con placenta moncoriónica, Adegbite y colaboradores, encontraron que el riesgo de defectos neurológicos fue multiplicado por 3 o por 4. Sin embargo, hacen referencia a gemelos muy prematuros.²

El nacimiento múltiple incrementa el riesgo de parálisis cerebral. Yokohama y colaboradores encontraron un incremento gradual en la prevalencia de parálisis cerebral de 0.9% entre gemelos a 3.1% en trillizos a 11.1% en cuatrillizos. De forma similar Pharoach y Cook encontraron un gradiente en la prevalencia de 0.23% en embarazos simples a 1.3% en gemelos y 4.5% en trillizos.¹⁵ En los embarazos gemelares la placentación moncoriónica es un factor sospechado de asociación con la aparición de lesiones cerebrales debidas a múltiples anastomosis vasculares o anomalías del sistema vascular placentario.² Dos circunstancias particulares a los embarazos gemelares; circulación común (síndrome de transfusión de gemelo a gemelo) y la muerte de un gemelo durante el embarazo se han asociado con un incremento en el riesgo de parálisis cerebral 14 veces más elevado.¹⁵

El parto espontáneo prematuro y la ruptura prematura de membranas podrían ser consideradas como marcadores indirectos de infección, porque de acuerdo a la literatura, 15% de pacientes con parto prematuro espontáneo y 35% de los pacientes con ruptura prematura de membranas tienen corioamnioitis. Un incremento en el riesgo se ha asociado con infección prenatal y ha sido reportado en niños prematuros, pero esto ha sido raramente estudiado en niños muy prematuros.

Uno de los mecanismos responsables es la neurotoxicidad por citoquinas iniciando una reacción en cadena, terminando en apoptosis de varias líneas celulares cerebrales, y notablemente de oligodendrocitos, quienes son responsables de la mielinización.

En recién nacidos prematuros, la infección materna parece ser una importante causa de lesión cerebral, la parálisis cerebral se ha asociado con cualquier infección intrauterina en sus más severas formas, corioamnioitis clínica, o con presentaciones a menudo causadas por infección como los son el parto pretérmino y la ruptura prematura de membranas.¹³

Como se ha mencionado una elevación en líquido cefalorraquídeo de citoquinas proinflamatorias secundarias a una infección puede relacionarse con un incremento en el riesgo de leucomalacia periventricular y parálisis cerebral. Un meta-análisis de la relación entre corioamnioitis y parálisis cerebral fue recientemente publicado por Wu, Colford y por Wu., quienes reportaron un OR de 4.6 para la relación entre corioamnioitis y parálisis cerebral, sin embargo otros estudios muestran solo una relación aunque estadísticamente significativa de 1.9. Una revisión sobre este mismo tópico por Willoughby y Nelson fue más escéptica. Esta circunstancia justifica el inicio de tratamiento antibiótico en el recién nacido si existe sospecha de corioamnioitis.²

Otro factor de riesgo es el retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), un estudio muestra que el riesgo asociado con RCIU es en el mismo orden de magnitud que el asociado con hipertensión. Aunque el riesgo de parálisis cerebral asociado con hipertensión materna y RCIU es más bajo que el asociado con infección en embarazos únicos, no existe evidencia fisiopatológica de resultados en humanos sugestiva de efecto neuroprotector.² La asociación del retardo del crecimiento intrauterino y las alteraciones vasculares de la placenta (preeclampsia) con el desarrollo ulterior de defectos cognitivos y parálisis cerebral ha sido constatada en diversos estudios observacionales. Este hecho debe tenerse en cuenta a la hora de decidir la posibilidad de poner fin a estas gestaciones complicadas.

Es posible que el niño expuesto a hipoxia severa aguda durante las hemorragias más severas subsecuentemente desarrolle lesiones cerebrales. La encefalopatía hipoxico-isquémica es un proceso dinámico. La hipoxia desencadena una cascada de efectos adversos que muestran lesión irreversible neuronal de la sustancia blanca en un período de horas a días. En la fase primaria de falla energética, existe pérdida celular., después la reperfusión y reoxigenación, podrían recuperar el metabolismo cerebral pero deteriorarse en una segunda fase 6 a 48 horas después. En los niños esta segunda fase de falla energética se correlaciona con efectos adversos en el neurodesarrollo.

Los lípidos y proteínas son oxidados, y las citoquinas y otras proteínas son sobreexpuestas. En la fase secundaria del daño, ocurre la muerte celular programada, y los mecanismos protectores y de reparación son activados. Entonces el daño no es resultado solamente de la lesión inicial sino también de mecanismos endógenos. La lesión hipoxica en el cerebro fetal y neonatal da como resultado mortalidad neonatal, morbilidad y secuelas neurológicas a largo plazo como parálisis cerebral, retraso mental, epilepsia, y trastornos del aprendizaje. En 5% a 10% de los prematuros con peso menor de 1500 g exhiben mayores déficits motores espásticos asociados con daño perinatal de la materia blanca; 25% a 50% muestran alteraciones severas en las funciones motoras, cognitivas y de comportamiento.¹⁴

La relación entre el embarazo y la parálisis cerebral no fue modificada por la corticoterapia prenatal, sugiriendo solo un efecto marginal mediado por estos factores. Sin embargo en el terreno de la prevención varias actitudes son posibles, dirigidas fundamentalmente a evitar la prematurez o a promover la maduración pulmonar de los recién nacidos con parto prematuro inminente. La utilización de corticoides antes del parto para promover la maduración pulmonar es una práctica ya habitual en nuestras maternidades, ejerciendo un efecto beneficioso sobre la incidencia de hemorragia intraventricular y parenquimatosa cerebral. Sin embargo, el papel de la corticoterapia antenatal sobre la leucomalasia periventricular permanece controvertido; existiendo estudios que apuntan hacia una disminución de la frecuencia de hemorragias intraventriculares en recién nacidos., cabe citar el avance en las técnicas ventilatorias del recién nacido y su mejor monitorización.

Un análisis retrospectivo donde se estudiaron 5364 niños con peso al nacer entre 501 a 1000 g reportados por el Instituto Nacional de Salud y Desarrollo Humano Pediátrico (NICHD) y el Centro de Trabajo e Investigación Neonatal, entre 1995 a 1998, concluyó que el pronóstico de niños con peso extremadamente bajo al nacer con ventilación prolongada era desfavorable, con una menor supervivencia y altos índices de secuelas neurológicas. En el Instituto Nacional de Perinatología se realizó un estudio parecido, en el cual se valoró el neurodesarrollo a los 3 años de vida en niños sometidos a ventilación asistida en donde se incluyeron 197 pacientes, de los cuales 59% tuvieron valoración neurológica normal, 16% alteraciones moderadas y 9% alteraciones graves, alteraciones psicológicas se presentaron en el 33%, alteraciones auditivas graves o profundas 19% y alteraciones del lenguaje en 51%.^{16, 17}

Se cree que los factores genéticos juegan un papel menos importante en la etiología de la parálisis cerebral; el riesgo de recurrencia en gemelos es estimado solo en 1%. La recurrencia familiar de parálisis cerebral es observada más comúnmente como resultado de malformaciones cerebrales.¹⁵

Entre los factores de riesgo postnatales sobre los que es posible incidir de alguna forma para aminorar el riesgo de desarrollo de leucomalasia periventricular figuran:

Enterocolitis necrosante, displasia broncopulmonar, hipocapnia franca (< 25 mmHg de PaCO₂), hipotensión arterial, hiperbilirrubinemia, hipotiroxinemia.^{2, 15}

Otros factores tóxicos para el desarrollo cerebral, que deben ser suprimidos durante la gestación son alcohol, cocaína, plomo.

Diversos estímulos nociceptivos son los procedimientos habituales en las unidades de cuidados intensivos neonatales (punciones, intubación traqueal, aspiración endotraqueal, etc.) que pueden desencadenar respuestas fisiológicas (aumento de la frecuencia cardiaca, aumento de la tensión arterial, disminución de la saturación de oxígeno) que por si solos pueden producir cambios en la perfusión cerebral y congestión venosa que favorece la hemorragia intraventricular y parenquimatosa. Así mismo la valoración de analgesia adecuada en el recién nacido se hace imprescindible en la UCIN.

Medicamentos: Diversas sustancias utilizadas durante el período neonatal pueden tener efectos nocivos sobre el desarrollo cerebral. El más conocido de ellos el oxígeno puede ejercer efectos nefastos al ser fuente de radicales libres tóxicos para el cerebro. Las benzodiazepinas utilizadas muy frecuentemente en sedación se han relacionado en algunos estudios con un efecto inhibitor in vitro sobre el desarrollo neuronal, estos aspectos no han sido comprobados hasta el momento in vivo.

Nutrición: Un buen crecimiento cerebral es una condición indispensable para un buen desarrollo neuropsíquico. Los ácidos grasos poliinsaturados son necesarios junto con un adecuado aporte de proteínas e hidratos de carbono para mantener un desarrollo neuronal adecuado.

Es recomendado que la parálisis cerebral sea diagnosticada definitivamente entre las edades de 4 y 5 años, porque las formas leves pueden perderse a los 2 años, y otros casos con diagnósticos hechos a los 2 años pueden no ser confirmados a los 5 años.²

Durante las pasadas 2 décadas, nuestro entendimiento de la parálisis cerebral a avanzado grandemente por la utilización de la tomografía computarizada y la imagen por resonancia magnética.¹⁵

La neuroimagen cerebral ofrece un indicador más directo de la patogénesis de la parálisis cerebral. El ultrasonido y la resonancia magnética cerebrales usualmente detectan las anomalías asociadas con el subsecuente diagnóstico de parálisis cerebral. Los hallazgos por neuroimagen de interés en niños con peso muy bajo al nacimiento son hemorragia intraventricular, lesiones celulares de la matriz germinal y ventriculomegalia como resultado de hemorragia, hipoxia o isquemia. El ultrasonido craneal es la modalidad más extendida de neuroimagen en el prematuro y demuestra alta correlación con los hallazgos neuropatológicos de hemorragia y leucomalasia periventricular. Aunque el examen por ultrasonido en la primera semana de vida es importante para determinar el tratamiento agudo del neonato prematuro, el examen a una edad a término es más sensible para propósitos de pronóstico, especialmente para identificar leucomalasia periventricular y ventriculomegalia asociadas con el subsecuente desarrollo de parálisis cerebral.

Actualmente los niños con peso muy bajo al nacimiento son examinados con ultrasonido para detectar hemorragia intraventricular grado III o IV, leucomalasia periventricular, y ventriculomegalia, relacionadas con alteraciones del desarrollo neurológico.¹⁰ Una pequeña fracción, generalmente cerca de 10% a 20% no tienen anomalía reconocible en la imagen por resonancia magnética o tomografía computarizada. Sin embargo muchos de estos niños tienen formas atáxicas o mixtas de parálisis cerebral.¹⁵

El proceso específico patológico que precede al desarrollo de lesión cerebral irreversible se ha visto que es una combinación de mecanismos complejos y severos que son variables y que de acuerdo a la severidad y duración de la alteración son las modificaciones bioquímicas en el cerebro. Una identificación del daño cerebral mediante la observación temprana de marcadores bioquímicos cerebrales de daño, podría beneficiar y favorecer el desarrollo de estrategias neuroprotectoras.¹⁴

OBJETIVO

Conocer la relación que existe entre la morbilidad perinatal y la presencia de daño neurológico severo en recién nacidos con peso menor de 1000g en un período de 10 años en el INPer.

JUSTIFICACION

El aumento de la supervivencia de los recién nacidos prematuros, ha condicionado un incremento en la incidencia de problemas neurológicos. Teniendo el 10% de los prematuros menores de 1000 g alguna discapacidad grave, siendo los factores de riesgo más importantes la prematuridad extrema, hemorragia intracraneal, leucomalasia periventricular, asfixia grave, displasia broncopulmonar, ventilación mecánica por más de 21 días y convulsiones neonatales.¹⁸ El 71% de los pacientes con afectación neurológica grave presentan alteraciones importantes por neuroimagen fundamentalmente hemorragias grado IV o leucomalasia periventricular. En los últimos estudios epidemiológicos se ha comprobado que la prematuridad y las complicaciones perinatales propias de la misma son las causas más frecuentes de discapacidades de origen cerebral, afectando a 1 por cada 1000 nacimientos.

La prevalencia de retraso mental definida por un coeficiente de desarrollo inferior a 70 en el test de Weschler o de Bailey es del 13.6% (CI 95% 11.5-16.1) en los prematuros supervivientes de menos de 26 semanas de edad gestacional, y de 14.3% (CI 95%: 11.7-17.4%) en los supervivientes de menos de 800g.¹⁹

METODOLOGIA

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico de casos y controles en el INPer de pacientes nacidos del 1º de Enero de 1993 al 31 de diciembre del 2003 con peso menor a 1,000 g pertenecientes al programa de seguimiento pediátrico, y que presentaron daño neurológico severo, con la finalidad de identificar la morbilidad que pudiera estar asociada a la producción de este daño neurológico severo en este tipo de pacientes. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes incluidos en el programa de seguimiento pediátrico con peso menor a 1,000g nacidos en esas fechas y se tomaron en cuenta peso, edad gestacional, morbilidad en su estancia hospitalaria, manejo y complicaciones, y en su periodo de seguimiento las características de su desarrollo neurológico, para formar nuestro grupo de estudio que fueron los pacientes con diagnóstico de daño neurológico severo, al cual comparamos con los pacientes que presentaron un desarrollo normal, dejando fuera de nuestro estudio a los pacientes que tenían un desarrollo con alteraciones leves y moderadas.

Para la realización de el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central, proporciones, para las variables cualitativas se utilizó la Chi cuadrada, para las variables cuantitativas se utilizó la t de Student, y también utilizamos el riesgo estimado (OR)

UNIVERSO DE ESTUDIO

Recién nacidos prematuros con peso menor a 1000g al nacimiento, en el periodo comprendido del primero de Enero de 1993 al 31 de Diciembre del 2003.

UNIDADES DE OBSERVACION

Niños en seguimiento pediátrico con diagnóstico actual de daño neurológico severo y con antecedente de peso al nacimiento menor de 1000g.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó con el programa estadístico SPSS a partir de una base de datos obtenida de la revisión de expedientes clínicos. Para el análisis se utilizaron medidas de tendencia central y proporciones. Para analizar las variables cualitativas se utilizó la Chi cuadrada, para las variables cuantitativas la T de Student, así mismo también utilizamos el riesgo estimado (OR).

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes que acuden al Departamento de Seguimiento Pediátrico del Instituto Nacional de Perinatología con diagnóstico actual de daño neurológico severo, antecedente de prematurez, peso al nacimiento menor de 1000g y estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con síndromes genéticos o malformaciones congénitas como etiología de daño neurológico severo.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes con expedientes incompletos, fallecimiento o abandono del seguimiento pediátrico.

VARIABLES EN ESTUDIO

Variable independiente:

Daño neurológico severo- Desorden del movimiento y control de la postura que resulta en limitaciones funcionales profundas (10). Coeficiente motor en menos de 1/2 normal (<40). No camina, necesita corrección, dispositivos de asistencia o cirugía ortopédica. Predominan signos neurológicos tradicionales, reflejos primitivos obligatorios. Reacciones posturales ausentes o marcadamente retrasadas en aparecer. Retraso mental y Convulsiones.⁹

Variables dependientes:

Edad gestacional- Semanas completas de amenorrea (la mejor estimación obstétrica basada en el dato del último período menstrual y un ultrasonido prenatal temprano).¹⁰

Sexo- Género o grupo taxonómico de especies que poseen uno o varios caracteres comunes. Condición orgánica que distingue al macho de la hembra.²⁰

Peso- Resultado de la acción de la gravedad sobre los cuerpos.²⁰

Apgar- Sistema de puntuación que permite valorar la normalidad o el grado de depresión del recién nacido, basado sobre la apreciación del ritmo cardíaco, respiración, tono muscular, respuesta a los estímulos y color de la piel.²⁰

Asfixia- Literalmente falta de pulso. Se emplea sólo en el sentido de supresión respiratoria de cualquier causa que se oponga al recambio gaseoso pulmonar entre la sangre y el aire ambiente.²⁰

Hiperbilirrubinemia- Incremento en el nivel sérico de la bilirrubina. La bilirrubina es el producto final del catabolismo del hemo y es producida, de manera principal como consecuencia de la degradación de la hemoglobina de los eritrocitos.²¹

Exanguinotransfusión- Sustitución total o parcial de la sangre de un paciente por la de otro u otros individuos sanos.²⁰

Sepsis- Diagnóstico clínico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con cultivo microbiológico positivo de sangre o líquido cefalorraquídeo.¹¹

Neuroinfección- Proceso infeccioso del Sistema Nervioso Central.²⁰

Hemorragia intraventricular- Salida más o menos copiosa de sangre a los ventrículos cerebrales de los vasos por su rotura accidental o espontánea.²⁰

Grado I hemorragia supependimaria, Grado II hemorragia intraventricular sin dilatación ventricular, Grado III hemorragia intraventricular con dilatación ventricular primaria, Grado IV hemorragia intraventricular con hemorragia intraparenquimatosa (hiperdensidad grande, unilateral, parenquimatosa atribuible a infarto hemorrágico venoso).¹⁰

Hidrocefalia- Dilatación anormal de las cavidades ventriculares cerebrales a consecuencia de una alteración de la dinámica normal del líquido cefalorraquídeo.²⁰

Crisis convulsivas- Crisis de origen cerebral agudo y grave. Contracción violenta e involuntaria de la musculatura estriada del cuerpo. Puede ser clónica o tónica, de origen cerebral o espinal, y secundaria a un mecanismo epiléptico, anóxico, tóxico o psíquico.²⁰

Displasia broncopulmonar- Anomalía del desarrollo. Carácter físico de degeneración, estigma.²⁰ Dependencia de oxígeno a los 28 días de vida o a las 36 semanas de edad gestacional corregida.²

Enfermedad de membrana hialina- Síndrome de distrés respiratorio en el neonato debido a falta de surfactante pulmonar.²²

Leucomalasia periventricular- Presencia de zonas hiperecogénicas en la materia blanca periventricular (leucomalasia periventricular quística) o ecodensidades por más de 14 días sin formación quística.¹⁰

Preeclampsia- Presión sanguínea materna diastólica mayor o igual a 90 mmHg en dos o más ocasiones con proteinuria una cruz o más o por laboratorio más de 0.5g en 24 horas.¹¹

Ruptura prematura de membranas- Ruptura de membranas fetales a cualquier tiempo antes del inicio de las contracciones regulares del trabajo de parto.¹¹

Corioamnioitis- Diagnóstico clínico basado en cualquiera de dos o tres de los siguientes datos; temperatura materna igual o mayor a 38° C, hipersensibilidad uterina, descarga vaginal fétida maloliente o corioamnioitis histológica.¹¹

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el primero de Enero de 1993 al 31 de Diciembre del 2003, nacieron en el Instituto Nacional de Perinatología 328 prematuros con peso menor de 1000g, de los cuales actualmente 120 se encuentran en el programa de seguimiento pediátrico (36.5%). Teniendo 68 de ellos diagnóstico de desarrollo neurológico normal (56.6%), 9 diagnóstico de daño neurológico severo (7.5%) y 43 (35.9%) parálisis cerebral leve a moderada o malformaciones congénitas quedando fuera de nuestro estudio. (Cuadro 1).

En nuestro estudio encontramos cuatro factores perinatales que se relacionan significativamente con el diagnóstico de daño neurológico severo ocupando la Leucomalasia periventricular el primer lugar con una p de 0.000, en segundo lugar Hidrocefalia con p 0.001, en tercer lugar Ventilación mecánica asistida, con una media de 17.4 días \pm 12.4 días de manejo ventilatorio, con una p 0.005, estando en cuarto lugar la Enfermedad de Membrana Hialina con una p de 0.028 (Cuadros 2 y 3).

El riesgo estimado (OR) para Enfermedad de membrana hialina, Leucomalasia periventricular, Hidrocefalia y días de ventilación mecánica asistida no fue significativo en nuestro estudio, sin embargo este dato tal vez es debido al tamaño de nuestra muestra de estudio (nueve pacientes con diagnóstico de daño neurológico severo).

DISCUSION

La mortalidad en los neonatos muy prematuros ha disminuido de una forma importante, sin embargo la parálisis cerebral se ha incrementado substancialmente en este grupo de recién nacidos.²³

Con la finalidad de investigar los factores de riesgo relacionados con la parálisis cerebral se realizaron tres estudios de casos y controles con un total de 235 pacientes con el diagnóstico de parálisis cerebral, nacidos entre 1984 y 1993, identificados en el registro de Oxford del desarrollo infantil temprano, 646 controles fueron marcados en tres categorías; \leq a 32 semanas de gestación al nacimiento, 33 a 36 semanas y \geq a 37 semanas. Diversos factores como hipoxia intraparto e infección se asociaron con un alto riesgo de parálisis cerebral en prematuros. El riesgo estimado (OR) para hipoxia fue de 12.2 (IC 95%, 1.2 a 119) en los \leq a 32 semanas de gestación al nacimiento, con un riesgo estimado (OR) para sepsis neonatal de 3.1 (IC 95% 1.8 a 5.4).

En nuestro estudio comprendido entre el primero de Enero de 1993 al 31 de Diciembre del 2003, nacieron en el INPer un total de 328 prematuros menores de 1000g, de los cuales se estudiaron 120 que acuden para su control al programa de seguimiento pediátrico (36.5%), formando dos grupos, el primero con diagnóstico de daño neurológico severo 9 (7.5%), y el segundo con desarrollo neurológico normal 68 (56.6%), excluyendo del estudio a los pacientes con diagnóstico de parálisis cerebral leve a moderada 43 (35.9%). No encontramos diferencia significativa con respecto a las semanas de gestación, teniendo el grupo con desarrollo neurológico normal 68 (88.3%) una edad gestacional media de 29.6 ± 2.1 semanas, y el grupo con daño neurológico severo 9 (11.6%) edad gestacional de 28.6 ± 1.9 semanas. Cuadro 4. Tampoco encontramos diferencia significativa con respecto al diagnóstico de Asfixia perinatal, ya que los 2 (2.6%) neonatos con este diagnóstico tienen desarrollo neurológico normal con una p no significativa de 0.602 y con respecto a Sepsis neonatal en nuestro estudio de 64 (83.1%) infectados; 8 (10.4%) tienen daño neurológico severo con una p de 0.602 no significativa. Cuadro 5.

En contraste en el estudio de Oxford la preeclampsia mostró una disminución en el riesgo de parálisis cerebral en los \leq a 32 semanas de edad gestacional al nacimiento con un (OR) de 0.4 (0.2 a 1.0).¹³

Nosotros encontramos un resultado similar con respecto a la preeclampsia como antecedente en 20 (26%) recién nacidos prematuros de los cuales solo 3 (3.9%) tienen diagnóstico de daño neurológico severo con una p de 0.592 no significativa. Cuadro 5.

Para estimar la prevalencia de parálisis cerebral a los 2 años de edad en niños nacidos muy prematuramente, de acuerdo a su edad gestacional, género, pluralidad, y anomalías en el ultrasonido craneal. Todos los recién nacidos entre 22 y 32 semanas de gestación en 9 regiones de Francia en 1997 fueron incluidos en un estudio prospectivo, de cohorte.

De los 1954 niños evaluados a los 2 años de edad, 8.2% tuvieron parálisis cerebral. La parálisis cerebral espástica bilateral, hemiplejía, y monoplejía ocurrieron en 72%, 9%, y 10% respectivamente. 50% de los niños con parálisis cerebral caminaron independientemente a la edad de 2 años, 31% fueron incapaces para caminar, pero podían sentarse independientemente, y 19% no podían sentarse (incapaces para mantener el control de la cabeza y el tronco). La prevalencia de parálisis cerebral fue de 20% entre las 24 y 26 semanas de gestación, comparado con 4% a las 32 semanas. En el ultrasonido craneal se encontraron que 17% de niños con hemorragia intraventricular grado III, y 25% de los niños con daño en la materia blanca (dilatación ventricular, ecodensidades persistentes o leucomalasia periventricular) tuvieron parálisis cerebral, comparados con 4 % de los niños con ultrasonidos craneales normales.⁵

En nuestro estudio 19 (24.7%) de los pacientes tuvieron hemorragia intraventricular y de ellos 4 (5.2%) daño neurológico severo con una p de 0.143 no significativa Cuadro 5. En contraste encontramos que la Leucomalasia periventricular (LMPV) tiene significancia en nuestro estudio, con una p de 0.000 Cuadro 2.

El retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) se ha relacionado claramente en menor proporción con los prematuros que con los neonatos de término. El grupo europeo de investigación de parálisis cerebral recientemente publicó un gran estudio de casos de parálisis cerebral (n=4503), mostrando datos de los diferentes registros europeos. El estudio no mostró un exceso de parálisis cerebral en niños con peso menor al percentil 10 al nacimiento en las curvas de crecimiento (8). Topp y cols., encontraron que el riesgo de parálisis cerebral fue bajo para niños con retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) nacidos entre las 28 y 30 semanas de gestación.

En el estudio realizado en nuestro instituto encontramos que 16 (20.8%) neonatos tuvieron RCIU, de los cuales solo 3 (3.9%) tienen daño neurológico severo con una p de 0.323 no significativa. Cuadro 5.

La corioamnioitis no esta relacionada tan claramente a parálisis cerebral como en los nacidos de término, pero en el feto expuesto a una respuesta inflamatoria en útero podría elevarse el riesgo de parálisis cerebral.¹⁵

Con respecto a la corioamnioitis la encontramos como antecedente en 10 (13%) de nuestros pacientes, teniendo 3 (3.9%) daño neurológico severo. Resultado no significativo con una p de 0.053. Cuadro 5.

La edad gestacional baja, la utilización de dexametasona postnatal, el conducto arterioso persistente, la enfermedad de membrana hialina severa, y la hemorragia intraventricular se asociaron con altos rangos de parálisis cerebral, así mismo la utilización de corticoesteroide antenatal fue asociado con un rango bajo.²³

En lo concerniente a Enfermedad de membrana Hialina (EMH) 42 (54.5%) de nuestros niños tuvieron este diagnóstico; 8 (10.4%) de ellos con diagnóstico de daño neurológico severo Siendo estos resultados estadísticamente significativos con una p de 0.028. (Tabla 2). De los 9 pacientes con daño neurológico severo; 1 (11.1%) no tuvo el antecedente de EMH, 3 (33.3%) EMH grado I, 2 (22.2%) con EMH grado II, 2 (22.2%) con EMH grado III y solo 1 (11.1%) con EMH grado IV.

En cuanto a la utilización de corticoesteroide prenatal de 39 (50.6%) pacientes con exposición prenatal; 4 (5.2%) tienen diagnóstico actual de daño neurológico severo, encontrando estos resultados no significativos con una p de 0.692. Cuadro 5.

Para identificar los factores de riesgo más importantes para parálisis cerebral en muy prematuros únicos y gemelares se realizó el estudio de Epipage, en el cual se incluyeron a todos los niños muy prematuros (menores de 33 semanas) nacidos en 1997 en 9 regiones de Francia. El análisis incluyó 1954 niños para quienes se completo un cuestionario a la edad de 2 años (83% de los niños sobrevivientes). Los factores de riesgo estudiados fueron complicaciones del embarazo y factores específicos en gemelos (tipo de placenta y muerte de un gemelo). La proporción de parálisis cerebral fue 8% en embarazos únicos y 9% en gemelos. Para los embarazos únicos, el parto prematuro espontáneo con un (OR) de 3.4, IC de 95% (1.7-6.7), ruptura prematura de membranas con (OR) 4.9, IC 95% (2.0-11.8), y ruptura prolongada de membranas con un (OR) 2.7, IC 95% (1.4-5.3) asociados con un alto riesgo de parálisis cerebral. No fue encontrada asociación entre complicaciones del embarazo y parálisis cerebral en gemelos. Para los gemelos, una placenta monocoriónica incrementa el riesgo de parálisis cerebral (OR) 1.9, IC 95% (1.0-3.6).²

El riesgo de parálisis cerebral en embarazos múltiples es alto con la muerte de un gemelo, pero no parece estar relacionado con otros parámetros al nacimiento o genéticos. Una variedad de lesiones patológicas de la placenta han sido descritas en asociación con parálisis cerebral y el desarrollo de efectos adversos del desarrollo neurológico.

La trombosis ha sido la más común de las múltiples patologías placentarias en series de revisiones de relación con parálisis cerebral.²²

Encontramos en nuestro estudio que de 53 (68.8%) neonatos de embarazo único 6 (7.8%) tienen daño neurológico severo y 47 (61%) desarrollo normal. Y de los 24 (31.2%) neonatos productos de embarazos múltiples; 3 (3.9%) tienen daño neurológico severo y 21 (27.3%) tienen desarrollo neurológico normal. Resultados no significativos estadísticamente al ser analizados con una p de 0.881. Cuadro 5.

La meningitis bacteriana es un factor de riesgo para isquemia arterial y trombosis del seno venoso, con evidencia de lesión isquémica vascular ocurriendo en aproximadamente 75% de los casos de niños y neonatos prediciendo un pobre desarrollo neurológico.

La exposición intrauterina a infecciones no TORCH (toxoplasmosis, otros; rubéola, Citomegalovirus; y herpes simple) sin evidencia de sepsis neonatal o meningitis han mostrado un incremento por otro lado en la parálisis cerebral idiopática con cerca del 10% de los casos. Múltiples variables gestacionales y obstétricas se han asociado con daño en el recién nacido. Otros factores maternos comúnmente asociados, como es la hipertensión o la diabetes, fueron observados en menos del 20% de los casos de trombosis del seno venoso neonatal. Daños presumiblemente perinatales podrían estar asociados con factores maternos, incluyendo sangrado, y diabetes, aunque los estudios reportados han sido pequeños.

En el estudio que realizamos encontramos el diagnóstico de neuroinfección en 2 (2.6%) pacientes y de ellos; 1 (1.3%) tienen actualmente daño neurológico severo resultados no significativos con una p de 0.087. Cuadro 5.

Mediante la revisión de nuestro estudio nosotros determinamos que de nuestros pacientes con antecedente de Hidrocefalia que fueron 5 (6.5%), 3 (3.9%) tuvieron diagnóstico de daño neurológico severo resultados estadísticamente significativos con una p de 0.001. Cuadro 2.

Así mismo otro de los factores con importancia estadísticamente significativa fueron los días de ventilación mecánica con una media de 17.4 ± 12.40 para los niños con diagnóstico de daño neurológico severo. Cuadro 3.

Otros factores Perinatales como lo son; Hiperbilirrubinemia, Convulsiones, Displasia broncopulmonar y antecedente de Síndrome de Hellp no tuvieron significancia estadística con valores de p de 0.323, 0.053, 0.159 y 0.234 respectivamente. Cuadro 5.

CONCLUSIONES

En conclusión encontramos que la principal responsable del daño neurológico severo es la lesión que sufre el parénquima cerebral. Identificamos en nuestra población estudiada 4 factores como los principales responsables del daño severo; 2 que son lesión al parénquima cerebral y 2 que pueden ser factores desencadenantes de esa lesión.¹

Debido al incremento en la supervivencia de los prematuros, la parálisis cerebral permanece con una alta prevalencia entre los muy prematuros. Las anomalías severas en el ultrasonido craneal predicen una discapacidad motora severa, pero un tercio de los niños con parálisis cerebral no tienen anomalías en el ultrasonido.⁵

Como los cuidados intensivos neonatales han incrementado la sobrevivencia a los límites de la viabilidad, se requieren mayores esfuerzos para encontrar intervenciones que disminuyan la lesión del parénquima cerebral y la severidad de la parálisis cerebral. Las intervenciones más importantes como la adecuada nutrición, manejo pulmonar, o control infeccioso, entre otros., deben ser encaminadas a disminuir los grados de alteraciones funcionales motoras gruesas, finas, orales y de la comunicación. Los neonatólogos debemos por tanto buscar estrategias que nos permitan incrementar la sobrevivencia, optimizar la salud, y el desarrollo neurológico, así como nuevas alternativas de neuroprotección.¹

ANEXOS

Cuadro 1.- Recién nacidos menores de 1000g (1 de Enero de 1993 a 31 de Diciembre del 2003 en el INPer).

Total de pacientes	En seguimiento pediátrico	Daño neurológico severo
328	120 (36.5%)	9 (7.5%)

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 2.- Asociación entre daño neurológico severo y variables estudiadas.

Variable	Normales (n= 68)	Daño neurológico severo (n= 9)	Valor de p
Leucomalasia periventricular	1 (1.4%)	3 (33.3%)	0.000
Hidrocefalia	2 (2.9%)	3 (33.3%)	0.001
Enfermedad de membrana hialina	34 (50%)	8 (88.8%)	0.028

Chi Cuadrada.

Cuadro 3.- Asociación entre daño neurológico severo y días de ventilación.

Variable	Normales (n= 68)	Daño neurológico severo (n= 9)	Valor de p
Ventilación	$5,57 \pm 11.4$	11.44 ± 12.4	0.005

T de Student.

Cuadro 4.- Características de los grupos.

Variables	Normales (n= 68)	Daño neurológico severo (n= 9)	Valor de p
Peso al nacer	873.18 ± 104.07	827.67 ± 120.81	NS
Edad gestacional	29.6 ± 2.16	28.6 ± 1.9	NS

NS: No significativo.

Cuadro 5.- Factores de riesgo perinatal y daño neurológico severo.

Variable		Normal	Daño neurológico severo	Total	Valor de p NS
Gestación	Único	47 (61%)	6 (7.8%)	53 (68.8%)	0.881
	Múltiple	21 (27.3%)	3 (3.9%)	24 (31.2%)	
Esteroides	Si	35 (45.5%)	4 (5.2%)	39 (50.6%)	0.692
	No	33 (42.9%)	5 (6.5%)	38 (49.4%)	
Asfixia	Si	2 (2.6%)	0	2 (2.6%)	0.602
	No	66 (85.7%)	9 (11.7%)	75 (97.4%)	
Hiperbilirrubinemia	Si	55 (71.4%)	6 (7.8%)	61 (79.2%)	0.323
	No	13 (16.9%)	3 (3.9%)	16 (20.8%)	
Exanguinotransfusión	No *	68 (88.3%)	9 (11.7%)	77 (100%)	*
Sepsis	Si	56 (72.7%)	8 (10.4%)	64 (83.1%)	0.623
	No	12 (15.6%)	1 (1.3%)	13 (16.9%)	
Neuroinfección	Si	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (2.6%)	0.087
	No	67 (87%)	8 (10.4%)	75 (97.4%)	
HIV	Si	15 (19.5%)	4 (5.2%)	19 (24.7%)	0.143
	No	53 (68.8%)	5 (6.5%)	58 (75.3%)	
Convulsiones	Si	7 (9.1%)	3 (3.9%)	10 (13%)	0.053
	No	61 (79.2%)	6 (7.8%)	67 (87%)	
DBP	Si	36 (46.8%)	7 (9.1%)	43 (55.8%)	0.159
	No	32 (41.6%)	2 (2.6%)	34 (44.2%)	
Preeclampsia	Si	17 (22.1%)	3 (3.9%)	20 (26%)	0.592
	No	51 (66.2%)	6 (7.8%)	57 (74%)	
Hellp	Si	2 (2.6%)	1 (1.3%)	3 (3.9%)	0.234
	No	66 (85.7%)	8 (10.4%)	74 (96.1%)	
Corioamnioititis	Si	7 (9.1%)	3 (3.9%)	10 (13%)	0.053
	No	61 (79.2%)	6 (7.8%)	67 (87%)	
RCIU	Si	13 (16.9%)	3 (3.9%)	16 (20.8%)	0.323
	No	55 (71.4%)	6 (7.8%)	61 (79.2%)	

Chi cuadrada.

NS: No significativo.

***Grupo de estudio sin exanguinotransfusión.**

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Msall Michael E, MD. The panorama of cerebral palsy after very and extremely preterm birth: evidence and challenges. *Clin Perinatol* 2006 ; 33: 269-284.
- 2.-Livinec Florence MD, Ancel Pierre- Yves MD, Marret Stéphane MD, PhD, Arnaud Catherine, MD, PhD, Fresson Jeanne, MD, Pierrat Véronique et al. Prenatal risk factors for cerebral palsy in very preterm singletons and twins. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. June 2005; 105: 1341-7.
- 3.-Fernández Carrocera L. A. y col. Neurodesarrollo a los dos años de edad en recién nacidos con peso menor o igual a 1000g. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. Septiembre 2000; Vol. 57. N. 9: 488-496.
- 4.-Ashwal S, MD, Russman B. S, MD, Blasco P. A, MD, Miller G. MD, Sandler A. MD, Shevell, MD, CM, FRCP et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy. Report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology* 2004 ; 62: 851-863.
- 5.-Ancel Pierre Yves, Livinec Florence, Larroque Béatrice, Marret Stéphane, Arnaud Catherine, Pierrat Véronique et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities : The EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* March 2006; Volume 117, Number 3: 828-835.
- 6.-Vohr Betty R, Msall Michael E, Wilson Dee, Wright Linda L, McDonald Scott and Poole W. Kenneth. Spectrum of gross motor function in extremely low birth weight children with cerebral palsy at 18 months of age. *Pediatrics* 2005; 116: 123-129.
- 7.-Hutton J. L. and Pharoad P O D. Life expectancy in severe cerebral palsy. *Arch. Dis. Child* 2006; 91: 254-258.
- 8.-Accardo Jennifer MD, Kammann Heather BA, LLB, and Hoon Jr. Alexander H. MD. Neuroimaging in cerebral palsy. *The Journal of Pediatrics* August 2004; 522-525.
- 9.-Shapiro Bruce K, MD. Cerebral palsy: a reconceptualization of the spectrum. *The journal of Pediatrics* August 2004; 53-57.
- 10.-Palmer Frederick MD. Strategies for the early diagnosis of cerebral palsy. *The Journal of Pediatrics* August 2004; 58-59.
- 11.-Bada Henrietta S, MD. Prevention of intracranial hemorrhage. *NeoReviews* March 2000; Vol. 1 N. 3: 48-52.
- 12.-Shankaran Seetha, MD. Intracranial hemorrhage in very low-birthweight infants. *NeoReviews* March 2000; Vol. 1. N. 3: 43.
- 13.-Greenwood C., Yudkin P., Sellers S., Impery L. And Doyle P. Why is there a modifying effect of gestational age on risk factors for cerebral palsy?. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: 141-146.
- 14.-Bounocore Giuseppe, MD, Perrone Serafina, MD PhD. Biomarkers of hypoxic brain injury in the neonate. *Clin Perinatol* 2004; 31: 107-116.
- 15.-Paneth Nigel, MD, MPH, Korzeniewski Steven, Hong Ting, MD, MS. The role of the intrauterine and perinatal environment in cerebral palsy. *NeoReviews* March 2005; Vol. 6 N. 3: 33-40.

- 16.- Hintz Susan R. MD, Kendrick Douglas E. MD and Vohr Betty R MD. Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months corrected age among infants of less than 25 weeks gestational age born in 1993-1999. National institute of child health and human development neonatal research network. Pediatrics June 2005; Vol. 115 N. 6.
- 17.-Fernández Carrocera L. A. y col. Neurodesarrollo a los 3 años de vida en neonatos sometidos a ventilación mecánica. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1997; Vol. 54. N. 10: 464-470.
- 18.- Hermansen Marcus C. MD. Perinatal causes of cerebral palsy. Clin Perinatol 2006; 33: (2006) XV-XVI.
- 19.-Guerrero Soler M, Del Mar López Ana, Fernández M, y colaboradores. Seguimiento Neurológico en recién nacidos pretérmino entre 1000g y 1500g de peso. An Pediatr Barc 2003; 58: 214-228.
- 20.-Mascaro José Ma. Diccionario médico. 3ra. Edición. Barcelona España: Ed. Masson; 1997.
- 21.-Gomella Tricia Lacy, Cunningham Douglas M. Neonatología. 4ta. Edición. Buenos Aires Argentina: Ed. Panamericana; 2002.
- 22.-Kirton Adam, MD, MSc, FRCPC, DeVeber Gabrielle, MD, MHSc, FRCPC. Cerebral Palsy Secondary to Perinatal Ischemic Stroke. Clin Perinatol 33 (2006) 367-386.
- 23.-Vincer Michael J., Allen Alexander C, Joseph K.S., Stinson Dora A., Scott Heather and Wood Ellen. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population – based study. Pediatrics 2006; 118: 1621-1626.