



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado  
Hospital Infantil de México Federico Gómez  
Instituto Nacional de Salud

“Alteraciones más frecuentes en el neurodesarrollo en neonatos egresados de la UCIN en el seguimiento a 2 años de edad”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO  
DE ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

Dra. Diana Mónica García Añorve

TUTORES:

Dra. Edna Patricia Vázquez Solano

Dr. Raúl Villegas Silva

Dr. Alfonso Reyes López

México, D.F. febrero de 2017.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**HOJA DE AUTORIZACIÓN**

---

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco  
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

**DIRECTOR DE TESIS**

Dra. Edna Patricia Vázquez  
Pediatra Neonatóloga  
Médico Adscrito de Neonatología

**ASESORES METODOLÓGICOS**

Dr. Raúl Villegas Silva  
Pediatra Neonatólogo  
Jefe del Departamento de Neonatología

Dr. Alfonso Reyes-López  
Jefe del Centro de Estudios Económicos y Sociales En Salud

## **DEDICATORIA**

A mi familia, amigos, maestros y compañeros.

# Índice

## RESUMEN

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1. Introducción</b> .....                                                                | 5  |
| <b>2. Marco teórico</b>                                                                     |    |
| • <u>Capítulo I: Prematuridad</u> .....                                                     | 6  |
| • <u>Capítulo II: Neurodesarrollo</u> .....                                                 | 9  |
| • <u>Capítulo III Infección y neurodesarrollo:</u> .....                                    | 13 |
| • <u>Capítulo IV: Estado nutricional y neurodesarrollo</u> .....                            | 16 |
| • <u>Capítulo V: Displasia broncopulmonar, ventilación mecánica y neurodesarrollo</u> ..... | 18 |
| • <u>Capítulo VI: Evaluación clínica</u> .....                                              | 19 |
| • <u>Capítulo VII: Pronóstico</u> .....                                                     | 23 |
| <b>3. Antecedentes</b> .....                                                                | 25 |
| <b>4. Planteamiento del problema</b> .....                                                  | 28 |
| <b>5. Pregunta científica</b> .....                                                         | 28 |
| <b>6. Justificación</b> .....                                                               | 28 |
| <b>7. Objetivos</b> .....                                                                   | 28 |
| <b>8. Hipótesis</b> .....                                                                   | 29 |
| <b>9. Material y Métodos</b> .....                                                          | 29 |
| Población muestra.....                                                                      | 29 |
| 1. Criterios de inclusión.....                                                              | 29 |
| 2. Criterios de exclusión.....                                                              | 29 |
| <b>10. Plan de análisis estadístico</b> .....                                               | 29 |
| <b>11. Descripción de variables</b> .....                                                   | 30 |
| 1. VARIABLES INDEPENDIENTES.....                                                            | 31 |
| 2. VARIABLES DEPENDIENTES.....                                                              | 32 |
| <b>12. Resultados</b> .....                                                                 | 33 |
| <b>13. Discusión</b> .....                                                                  | 40 |

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| <b>14. Conclusiones</b> .....               | 42 |
| <b>15. Limitaciones del estudio</b> .....   | 42 |
| <b>16. Referencias bibliográficas</b> ..... | 43 |
| <b>17. Cronograma</b> .....                 | 46 |
| <b>18. Anexos</b> .....                     | 47 |

## RESUMEN

Los avances en el manejo en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) han cambiado los patrones de mortalidad y morbilidad de los neonatos de alto riesgo con una franca disminución en la mortalidad como resultado(1). En México una de cada cinco discapacidades está relacionada con daños cerebrales en la etapa prenatal o perinatal. Existen varios estudios que documentan las diversas alteraciones en el seguimiento a 24 meses de estos pacientes, que pueden manifestarse a nivel motor, auditivo, visual o de lenguaje, de forma aislada, o asociada, sutil o grave, y en algunos casos ser discapacitantes. El objetivo principal de este estudio es describir el estado y desarrollo neurológico de un grupo de neonatos tratados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de esta institución en un periodo de 2 años, a fin de identificar manifestaciones clínicas, comorbilidades y desenlaces más comunes en nuestra población. El desarrollo neurológico es una parte importante en la valoración de un niño en crecimiento. La modificación en alguno de los diferentes sistemas sensitivos, puede alterar el desarrollo e interferir en el desarrollo normal de los niños, modificando la adquisición de habilidades y con ello el espectro clínico de las secuelas neurológicas(2–6). Aunque el riesgo de alteración neurológica es imposible de diagnosticar, los factores de riesgo identificados y que representan un riesgo elevado y ameritan un seguimiento estrecho incluyen prematuridad, restricción en el crecimiento intrauterino, encefalopatía neonatal, falla respiratoria, infección, infecciones y exposición a drogas y tóxicos. Los diferentes grados de prematuridad se definen en base a la edad gestacional o peso al nacimiento. En el caso de pacientes pretérmino el riesgo de parálisis cerebral infantil es mayor entre menor es la edad gestacional. Además de que estos pacientes tienen mayor riesgo de trastornos cognoscitivos, de lenguaje, percepción visual y disfunción neuromotora, déficit de atención, disfunción ejecutiva y problemas de aprendizaje. Dentro de las alteraciones a largo plazo la sepsis se ha relacionado a alteraciones en el neurodesarrollo secundario a infección directa en el sistema nervioso central o indirecta debido a inflamación generalizada. Por otro lado, está descrito que el manejo con ventilación mecánica tiene asociación significativa con alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo. Es sabido que durante ella pueden producirse efectos tales como hipoxia o hiperoxia. En México una de cada cinco discapacidades está relacionada con daños cerebrales en la etapa prenatal o perinatal(7). Son pocos los estudios que describen la situación actual a corto y mediano plazo de nuestra población por lo que describir el

comportamiento, comorbilidades y factores de riesgo es fundamental para un ajuste en la prevención y tratamiento. Se analizó una cohorte transversal en el periodo 2010 y 2014, con un total de 119 pacientes, menores a 28 días de vida, atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales y con seguimiento a los dos años de vida en la consulta externa, se clasificaron en dos formas, por grupo de peso al nacimiento y grupo de edad gestacional, de los cuales el mayor número de pacientes corresponde a los de bajo peso al nacimiento (<2500g, n=77) y pretérminos tardíos (34 - 36 6/7 SDG, n=56). a fin de describir las alteraciones neurológicas (alteración visual, auditiva, motora o de lenguaje) más frecuentes con las que se encontraban. De forma global el grupo que más presentó alteraciones en el área del lenguaje fue el de aquellos con peso menor a 1500g al nacimiento, (PEBN n=3/4, 75% y PMBPN n=6/13 46%, respectivamente, seguida por las alteraciones auditivas, motoras y visuales en orden decreciente. En ambas clasificaciones existe un predominio del género masculino sobre el femenino. Se identificó que dentro de las patologías predominantes se encuentran la sepsis sin germen aislado, seguida por la hiperbilirrubinemia y la infección nosocomial. En base a los resultados obtenidos podemos concluir que la sepsis neonatal y el uso de ventilación mecánica influyen en la alteración de la adquisición de habilidades y del desarrollo neurológico, lo que concuerda con lo descrito en la literatura anglosajona. Por lo que establecer medidas de prevención y reducir en medida de lo posible el tiempo de apoyo con ventilación mecánica es crucial para disminuir el riesgo de afección neurológica a largo plazo.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los avances en el manejo en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) han cambiado los patrones de mortalidad y morbilidad de los neonatos de alto riesgo con una franca disminución en la mortalidad como resultado(1). Los índices de mortalidad (que para la década de los sesenta oscilaban entre 74 y 80%) se redujeron a 45 a 50% en los años setenta; sin embargo, los defectos neurológicos de los sobrevivientes fueron más serios en la última década y se asociaron con mayor frecuencia con secuelas neurológicas graves. En México una de cada cinco discapacidades está relacionada con daños cerebrales en la etapa prenatal o perinatal. Los neonatos gravemente enfermos difícilmente cursan con un trastorno único al que se pueda atribuir directamente la causa de la lesión o secuela neurológica(7). Existen varios estudios que documentan las diversas alteraciones en el seguimiento a 24 meses de estos pacientes, que pueden manifestarse a nivel motor, auditivo, visual o de lenguaje, de forma aislada, o asociada, sutil o grave, y en algunos casos ser discapacitantes. Por ello, ha surgido controversia acerca del manejo de los recién nacidos que se encuentran en el límite de la viabilidad (25 SDG) y que requieren tratamientos costosos y por largo tiempo. Lo que nos recuerda que un índice de sobrevida alto no significa que un elevado porcentaje de los sobrevivientes sea normal(1).

El objetivo principal de este estudio es describir el estado y desarrollo neurológico de un grupo de neonatos tratados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de esta institución en un periodo de 2 años, a fin de identificar manifestaciones clínicas, comorbilidades y desenlaces más comunes en nuestra población.

## 2. MARCO TEÓRICO

### **Capítulo I: Prematuridad**

En países en desarrollo el porcentaje de nacimientos pretérmino representa el 12%. Las causas se dividen en intrauterinas, endócrinas, infecciosa, fetales y maternas Fig1. Dentro de los factores de riesgo se encuentran antecedente de gesta previa pretérmino, periodo intergenésico corto (<6 meses), edad materna de riesgo (<20 años, >35 años), estado nutricional materno (IMC bajo, obesidad)(8).

Los diferentes grados de prematuridad se definen en base a la edad gestacional o peso al nacimiento.

Clasificación por edad gestacional:

- Prematuros extremos (<28 semanas)
- Prematuros tempranos (28 a <32 semanas)
- Prematuros moderados (32 a 33 6/7 semanas)
- Prematuros tardíos (34 a 36 6/7 semanas)

Clasificación por peso al nacimiento:

- Bajo peso al nacimiento: menor de 2500g
- Muy bajo peso al nacimiento: menor de 1500g
- Peso extremadamente bajo al nacimiento: menor de 1000g

El último trimestre de gestación es imprescindible para la maduración de los pulmones y otros órganos fetales que se están preparando para la vida. Si este proceso se interrumpe por un parto prematuro las posibilidades de supervivencia del recién nacido se reducen enormemente. El nacimiento prematuro afecta a países industrializados y no industrializados, los primeros tienen la ventaja de mejores cuidados neonatales, sin embargo los índices de mortalidad en los centros hospitalarios se ha mantenido constante durante décadas, y aunque el índice de supervivencia ha aumentado, los bebés que logran sobrevivir siguen presentando una amplia variedad de morbilidad y discapacidad tanto a corto como a largo plazo, especialmente en los muy prematuros y prematuros

extremos. La elevada tasa de discapacidades neurosensoriales en estos recién nacidos plantea a la sociedad un reto serio y perdurable.

Dentro de las complicaciones que con mayor frecuencia se presentan en el grupo de prematuros tardíos se encuentran el síndrome de dificultad respiratoria, mayor estancia intrahospitalaria, ictericia, pobre alimentación, inestabilidad térmica, hipoglicemia, apnea e infecciones por virus sincicial respiratorio. Con un promedio de readmisión hospitalaria del doble en comparación a los recién nacidos a término. Asimismo, en comparación con los pacientes pretérmino moderados con bajo peso al nacimiento, se observa que en comparación a los >2500g existe mayor riesgo de alteraciones en el aprendizaje y trastorno por déficit de atención e hiperactividad. En países industrializados, aunque los avances médicos mejoran la supervivencia de los pacientes pretérmino, principalmente en los de muy bajo peso y con peso extremadamente bajo al nacimiento, tienen mayor riesgo de desarrollar una discapacidad en el neurodesarrollo. Como resultado, en Estados Unidos el 45% de la población con parálisis cerebral fueron pretérmino, 35% tienen alteraciones visuales y el 25% alteraciones cognitivas o auditivas.

Por otro lado, el nacimiento prematuro es la principal causa de mortalidad entre los recién nacidos y la segunda causa de muerte entre los niños menores de cinco años, después de la neumonía. Cada año nacen en el mundo unos 15 millones de bebés antes de llegar a término, es decir, más de uno en 10 nacimientos. Más de un millón de niños prematuros mueren cada año debido a complicaciones en el parto. Muchos de los bebés prematuros que sobreviven sufren algún tipo de discapacidad de por vida, en particular, discapacidades relacionadas con el aprendizaje y problemas visuales y auditivos(9).

Cualquier niño que requiera de cuidados intensivos neonatales debe llevar un adecuado seguimiento para proveer de apoyo y consejería a la familia. Dentro de las metas del seguimiento neonatal se encuentran:

1. Detección oportuna de alteraciones en el neurodesarrollo.
2. Asesoría del neurodesarrollo e intervención temprana
3. Consejería parental
4. Identificación y tratamiento de complicaciones médicas
5. Referencia oportuna

6. Retroalimentación por neonatólogos, pediatras, obstetras, cirujanos pediatras, rehabilitadores, psicólogos en relación al pronóstico neurológico, médico y complicaciones.

Aunque el riesgo de alteración neurológica es imposible de diagnosticar, los factores de riesgo identificados y que representan un riesgo elevado y ameritan un seguimiento estrecho incluyen prematuridad, restricción en el crecimiento intrauterino, encefalopatía neonatal, falla respiratoria, infección, infecciones y exposición a drogas y tóxicos. En el caso de pacientes pretérmino el riesgo de parálisis cerebral infantil es mayor entre menor es la edad gestacional. Además de que estos pacientes tienen mayor riesgo de trastornos cognoscitivos, de lenguaje, percepción visual y disfunción neuromotora, déficit de atención, disfunción ejecutiva y problemas de aprendizaje.

Dentro de los parámetros que se deberán cuidar durante el seguimiento se encuentran:

1. Crecimiento (peso, perímetro cefálico, talla, peso para la talla)
2. Tensión arterial
3. Alteraciones en la ventilación
  - a. Apnea
  - b. Enfermedad pulmonar crónica
4. Audición
  - a. Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral
  - b. Emisiones otoacústicas
5. Visión
  - a. Retinopatía del prematuro
6. Neuromaduración: desarrollo funcional del sistema nervioso central, es decir reflejos patológicos, control cortical, hitos del desarrollo.
7. Neurodesarrollo: postura, tono muscular, reflejos de estiramiento motor, reflejos primitivos, reflejos patológicos, reacciones posturales y función motora.
8. Anormalidades del desarrollo: hipotonía, hipertonía, asimetría, hipertonía extensora de extremidad inferior, retracción de hombro.
9. Disfunción motora fina
10. Alteración para la alimentación
11. Evaluación del desarrollo neuroconductual con herramientas ya establecidas.

Se deberá corregir la prematuridad a 2-3 años, aunque el tiempo de corrección continúa siendo controversial. Mientras que la detección oportuna deberá realizarse idealmente antes del mes de vida o en su defecto antes de los 3 meses de edad para hacer una intervención antes de los 6 meses de vida.

## **Capítulo II: Neurodesarrollo**

El desarrollo neurológico es una parte importante en la valoración de un niño en crecimiento. La modificación en alguno de los diferentes sistemas sensitivos, puede alterar el desarrollo e interferir en el desarrollo normal de los niños, modificando la adquisición de habilidades y con ello el espectro clínico de las secuelas neurológicas(2–6).

### **RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO Y RETRASO MENTAL (RM)**

En términos generales es debido a una afección del sistema nervioso central (encefálico). Este retraso en las habilidades debe de ser de 2 desviaciones estándares en comparación con las habilidades esperadas para su edad. Este término se aplica para niños menores de 5 años. Para edades mayores se aplica el término de retraso mental, en vista que el coeficiente intelectual (CI) es una medida más objetiva.

Hay que diferenciar el retraso individual de alguna de las áreas del desarrollo, como puede ser el caso retraso en el lenguaje, en área motora o personal social. En estos casos el diagnóstico es específico del área con retraso. El retraso global en el desarrollo no es sinónimo de RM, ya que éste se refiere al retraso en el área cognitiva. La determinación del desarrollo psicomotor es fundamental para sospechar el diagnóstico. Existen varias pruebas para determinar el desarrollo neurológico, uno de los más utilizados es la escala de Denver.

## PARÁLISIS CEREBRAL

Se refiere a un grupo de síndromes clínicos heterogéneos, no progresivos, caracterizados por disfunción motora o postural. Esta condición varía en gravedad debido a las anomalías en el desarrollo cerebral por las distintas causas que lo provocan. Aunque en sí la alteración no es progresiva, la apariencia neuropatológica y expresión crónica cambia con el tiempo conforme a la maduración cerebral.

La clasificación de los síndromes de la parálisis cerebral se basa en el tipo y distribución de las anomalías motoras.

La diferencia radica en el contraste que existe entre un movimiento voluntario, complejo, coordinado y variado, comparado con un movimiento en el paciente afectado no coordinado, estereotipado y limitado, a la vez que para una persona sana puede

tratarse de un movimiento que se realiza inconscientemente y para alguien afectado necesita un esfuerzo considerable y de toda su concentración, que incluso, individuos muy afectados un intento de realizar un movimiento voluntario puede evocar la presencia de reflejos primitivos, co-contracción de músculos agonistas y antagonistas y movimiento en masa.

La PC suele acompañarse de otras alteraciones de la función cerebral, incluidas alteraciones cognitivas, visuales, auditivas, de lenguaje, sensitivas, de atención, de vigilancia, y/o de comportamiento. Algunos pacientes tienen epilepsia, alteraciones en la función gastrointestinal y del crecimiento. Mientras que la discapacidad intelectual ocurre en el 50% de estos pacientes. En la revisión de Novak et al, de un total de 1366 estudios, de los 30 que se incluyeron, se observó la siguiente frecuencia de alteraciones a nivel del desarrollo: incapacidad intelectual (50%), epilepsia (25%), alteración de la conducta

**Tabla 1. Síndromes de parálisis cerebral**

### ESPASTICIDAD

#### Diplejía

- Buena función de mano
- Pobre función de la mano
- Asimétrica

#### Hemiplejía

- Involucro del brazo más que de la pierna
- Involucro de la pierna tanto como o más que el brazo

### DISCINESIA

- Principalmente distónica
- Principalmente atetoide

### ATAXIA

- Simple
- Diplejía

*Reproduced with permission from: Miller G. Cerebral palsies. In: Static Encephalopathies of Infancy and Childhood, Miller G, Ramer JC (Eds), Raven, New York 1992. Copyright © 1992 Lippincott Williams & Wilkins.*

(25%), trastorno del sueño (20%); funcional; incapacidad para caminar (30%), incapacidad para hablar (25%), ceguera (10%), sordera (4%); y físico: dolor (75%), desplazamiento de cadera (30%), incontinencia vesical (25%), sialorrea (20%), alimentación por sonda (7%); 3 de 4 tenían dolor, 1 de dos tenía incapacidad intelectual, 1 en 3 no podía caminar, 1 en 3 tenía desplazamiento de cadera, 1 en 4 no podía hablar, 1 en 4 tenía epilepsia 1 en 4 tenía alteración en el comportamiento, 1 en 4 enuresis, 1 en 5 trastornos del sueño, 1 en 5 sialorrea, 1 en 10 ceguera, 1 en 5 se alimentaba por sonda y 1 en 25 sordera(10).

## **SORDERA**

La pérdida auditiva es una condición común que compromete el desarrollo del habla y lenguaje en los niños. La identificación temprana y apropiada permiten al clínico a mejorar el desarrollo de los niños. La prevalencia incrementa de 6 a 1000 cuando se consideran los grados medio a profundo de pérdida auditiva, e incrementa a los 18 años a 17 en 1000 individuos afectados por algún grado de pérdida auditiva permanente. Es decir, es más frecuente que la diabetes mellitus y todos los cánceres en pediatría. El origen puede ser congénito, genético, sindromático, no sindromático o adquirido y/o progresivo, se puede manifestar como sordera conductiva, sensorineural o mixta. Requiere de una evaluación, diagnóstico y tratamiento multidisciplinario por pediatras, otorrinolaringólogos, audiólogos, educadores especializados, etc. El diagnóstico temprano se puede hacer mediante una intervención temprana en el periodo neonatal a través del tamiz auditivo principalmente mediante dos pruebas de detección, las emisiones otoacústicas y/o los potenciales auditivos del tallo cerebral. En México desde el año 2010 se inició el programa de tamiz auditivo neonatal e intervención temprana (TANIT), el cual tiene como propósito fundamental que todo niño o niña que nace con hipoacusia pueda desarrollar su lenguaje oral de manera similar al que nace oyendo, y así, estar en posibilidad de lograr, primero su plena inclusión e integración social y posteriormente, disminuir la discapacidad auditiva en México. Del 2010 a junio de 2012 se ha realizado el tamiz auditivo a 1.2 millones de recién nacidos, lo que representa un 57 % del total de nacidos vivos. Se confirmaron con hipoacusia a 2,900 menores, lo que representa una prevalencia de 1.4 por cada 1,000 nacimientos, cifra muy similar a la reportada a nivel internacional(11).

**Tabla 2. CRITERIOS PARA NIÑOS CON RIESGO ALTO**

**Nacimiento a 28 días de vida**

- Historia familiar de pérdida de la audición congénita o temprana
- Infección congénita asociada con pérdida auditiva (eg. CMV, rubeola, herpes, sífilis, toxoplasmosis, varicela)
- Anormalidad craneofacial
- Peso bajo al nacimiento <1500g
- Hiperbilirrubinemia con necesidad de exanguinotransfusión
- Exposición a medicamentos ototóxicos
- Meningitis bacteriana
- Apgar bajo (<3 a los 5 minutos o <6 a los 10 minutos)
- Ventilación mecánica prolongada (>10 días)
- Síndrome con sordera asociada conocida

**De 29 días a 2 años**

- Alteración en la audición, lenguaje, habla u otra dato de retraso en el desarrollo
- Meningitis bacteriana
- Factores de riesgo neonatales asociados a pérdida auditiva
- Traumatismo craneoencefálico (especialmente si hay fractura del hueso temporal)
- Síndrome asociado a sordera
- Exposición a medicamentos ototóxicos
- Desorden neurodegenerativo
- Infección asociada a pérdida auditiva
- Tomado de: Christopher, G. Pediatric Hearing Loss Resource. *Fam. Pract. News* **35**, 67 (2005)

**Capítulo III: Infección y neurodesarrollo**

Las infecciones bacterianas son una causa alta de morbilidad y mortalidad neonatal. Aproximadamente el 1.5% de los pacientes con peso muy bajo al nacimiento padecen sepsis neonatal temprana y el 21% de sepsis neonatal tardía, con una mortalidad que va del 10 al 30%(12). Dentro de las alteraciones a largo plazo la sepsis se ha relacionado a alteraciones en el neurodesarrollo secundario a infección directa en el sistema nervioso central o indirecta debido a inflamación generalizada. En el estudio prospectivo del NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) Neonatal Research Network, de 6093 pacientes pretérmino con peso extremadamente bajo, los sobrevivientes que tuvieron sepsis en el periodo neonatal (n=1922) tuvieron un pronóstico adverso del neurodesarrollo a los 18 a 22 meses de edad corregida, incluyendo parálisis cerebral, alteraciones visuales en comparación con los pacientes sin infección.

En lo subsecuente, se considerará el diagnóstico de sepsis neonatal probada a la presencia de desarrollo de bacterias u hongos en uno o más cultivos de sangre o líquido cefalorraquídeo asociados a la presencia de datos clínicos de infección (hipertermia o hipotermia, irritabilidad, llenado capilar prolongado, apnea, taquicardia o taquipnea), tratado con antibióticos por 5 o más días o hasta la muerte. En el caso de aislamiento de

patógenos considerados como contaminación (estafilococo coagulasa negativo, ECN) se considerara sólo si existen datos de infección por laboratorio, es decir proteína C elevada, desviación de la curva de leucocitos a la izquierda o leucopenia. Se considerará sospecha de sepsis a la presencia de signos clínicos o de laboratorio compatibles con infección en la ausencia de cultivos positivos para bacterias u hongos, en pacientes que han recibido 5 o más días de antibiótico o hasta la muerte(13).

En el estudio multicéntrico suizo de Luregn y cols. prueba que la sepsis contribuye significativamente a la presencia de alteración en el neurodesarrollo en pacientes pretérmino extremo, independiente de otros factores asociados, en este estudio se tomaron recién nacidos entre el 2000 y 2007 a las 24-27 SDG, los cuales fueron valorados con la escala de Bayley y posteriormente categorizados en alteración mental o psicomotora del desarrollo, parálisis cerebral o alteración visual o auditiva. De 541 pacientes 136 (25%) tenían sepsis probada, 169 (31%) sospecha de sepsis, y 44% no tenían signos de infección. En el caso de parálisis cerebral, esta se presentó en 14 de 136 pacientes (10%) con sepsis probada, y en 10 de 236 sin datos de infección (4%) (Riesgo relativo [RR]: 2.90 [95% intervalo de confianza (CI): 1.22–6.89];  $p=.016$ ). La afección del desarrollo, mental o motora, se presentó en 46 de 134 (34%) pacientes con sepsis probada comparado con 55 de 235 (23%) de los no infectados, (RR: 1.85 [95% IC: 1.12–3.05];  $p=.016$ ).

Bassler y cols.(14) en una cohorte de 944 pacientes que participaron en el ensayo clínico de profilaxis con indometacina en pacientes pretérmino con sobrevida a las 36 semanas de edad postmenstrual observaron que la presencia de infección durante el periodo neonatal incrementaba el riesgo de muerte tardía o sobrevida con alteración neurosensorial. En la tabla 2 se muestra la contribución de los diferentes tipos de infección para desarrollar displasia broncopulmonar, lesión cerebral o retinopatía del prematuro grave. Muestra como la meningitis y la enterocolitis necrosante proveen información pronostica independiente y significativa a la morbilidad. Sin embargo el RR asociado con infección o ECN fue solo de 1.4 (95% IC 1.0-1.8;  $p=.04$ ), en contraste con el RR asociado con cada cuenta para las 3 morbilidades en este modelo fue de 2.8 (95% IC 2.3-3.4). Mientras que en la tabla 3 se muestra la asociación entre diferentes tipos de infección y el desenlace a 36 semanas de edad con alteración neurosensorial o muerte y el componente individual que compromete el resultado.

**Tabla 3. Predicción de pobre pronóstico a 18 meses. Contribución adicional de la infecciones neonatales a la cuenta pronostica de DBP, lesión cerebral y ROP grave.**

| Tipo de infección   | n/N (%)      | RR (95% IC)                 | p    |
|---------------------|--------------|-----------------------------|------|
| Sepsis              | 368/910 (40) | 1.3 (1.0-1.8) <sup>a</sup>  | .07  |
| Meningitis          | 22/910 (2.4) | 4.0 (1.4-11.0) <sup>b</sup> | .008 |
| ECN                 | 80/910 (8.8) | 1.6 (1.0-2.6) <sup>c</sup>  | .08  |
| Cualquier infección | 407/910 (45) | 1.4 (1.0-1.8) <sup>d</sup>  | .04  |

<sup>a</sup>En este modelo el RR (95% IC) asociado con cada cuenta de 3 morbilidades neonatales fue de 2.8 (2.3-3.4)

<sup>b</sup>En este modelo el RR (95% IC) asociado con cada cuenta de 3 morbilidades neonatales fue de 2.9 (2.3-3.5)

<sup>c</sup>En este modelo el RR (95% IC) asociado con cada cuenta de 3 morbilidades neonatales fue de 2.9 (2.3-3.5)

<sup>d</sup>En este modelo el RR (95% IC) asociado con cada cuenta de 3 morbilidades neonatales fue de 2.8 (2.3-3.4)

Prediction of Poor Outcome at 18 Months: Additional Contribution of Neonatal Infections to the Prognostic Count of BPD, Brain Injury, and Severe ROP(14)

**Tabla 4. Relación univariada entre los tipos de infecciones neonatales y pronóstico a 18 meses**

| Tipo de infección          | Pobre pronóstico a 18 meses: muerte o alteración neurosensorial |                |        | Componentes del pobre pronóstico a 18 meses: muerte y alteraciones individuales, n/N (%) |              |              |              |              |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                            | n/N (%)                                                         | RR (95% IC)    | p      | Muerte                                                                                   | PC           | MDI <70      | Sordera      | Ceguera      |
| <b>Sepsis</b>              |                                                                 |                |        |                                                                                          |              |              |              |              |
| <b>Presente</b>            | 161/378 (43)                                                    | 1.7 (1.3-2.2)  | <.0001 | 23/394 (5.8)                                                                             | 56/369 (15)  | 106/351 (30) | 12/359 (3.3) | 10/368 (2.7) |
| <b>Ausente</b>             | 172/566 (30)                                                    |                |        | 14/596 (2.3)                                                                             | 57/575 (10)  | 129/550 (23) | 8/563 (1.4)  | 6/569 (1.1)  |
| <b>Meningitis</b>          |                                                                 |                |        |                                                                                          |              |              |              |              |
| <b>Presente</b>            | 16/22 (73)                                                      | 5.1 (2.0-13.1) | .0008  | 2/24 (8.3)                                                                               | 4/21 (19)    | 12/19 (63)   | 1/21 (4.8)   | 1/21 (4.8)   |
| <b>Ausente</b>             | 317/922 (34)                                                    |                |        | 35/966 (3.6)                                                                             | 109/923 (12) | 223/882 (25) | 19/901 (2.1) | 15/916 (1.6) |
| <b>ECN</b>                 |                                                                 |                |        |                                                                                          |              |              |              |              |
| <b>Presente</b>            | 43/83 (52)                                                      | 2.1 (1.4-3.3)  | .0012  | 9/86 (10)                                                                                | 11/77 (13)   | 30/74 (41)   | 2/73 (2.7)   | 0/77(0.0)    |
| <b>Ausente</b>             | 290/861 (34)                                                    |                |        | 28/904 (3.1)                                                                             | 102/867 (12) | 205/827 (25) | 18/849 (2.1) | 16/860 (1.9) |
| <b>Cualquier infección</b> |                                                                 |                |        |                                                                                          |              |              |              |              |
| <b>Presente</b>            | 177/414 (43)                                                    | 1.8 (1.4-2.4)  | <.0001 | 24/432 (5.6)                                                                             | 59/405 (15)  | 121/386 (31) | 12/393 (31)  | 10/404 (2.5) |
| <b>Ausente</b>             | 156/530 (29)                                                    |                |        | 13/558 (2.3)                                                                             | 54/539 (10)  | 114/515 (22) | 8/529 (1.5)  | 6/533 (1.1)  |

PC: parálisis cerebral, MDI índice de desarrollo mental (mental development index)

Bassler, D. *et al.* Using a Count of Neonatal Morbidities to Predict Poor Outcome in Extremely Low Birth Weight Infants:

Added Role of Neonatal Infection. *Pediatrics* **123**, 313–318 (2009)

Por otro lado, existen otros factores, además de la sepsis neonatal, que alteran el pronóstico de estos pacientes, como son la enterocolitis necrosante (ECN) y el uso de óxido nítrico inhalado. Stoll y colaboradores en el seguimiento de 6093 pacientes, con peso entre 401 y 1000g nacidos entre 1993-2001 (1. Pacientes sin infección durante la

hospitalización n=2161; 2. Pacientes con infección con tratamiento antibiótico por al menos 5 días n=1538; 3. Pacientes con sepsis n=1922; 4. Pacientes con sepsis y enterocolitis necrosante n=279; 5. Pacientes con meningitis n=193), encontraron que 50% de los que tuvieron infección tuvieron alteraciones en el neurodesarrollo, comparado con 29% en los que no había antecedente de infección(3,15,16).

#### **Capítulo IV: Estado nutricional y neurodesarrollo**

Existen datos sólidos que muestran que el prematuro es exquisitamente vulnerable a la desnutrición, y que la insuficiente ingestión de nutrientes óptimos pueden afectar permanentemente el logro cognitivo posterior(17–19).

En la revisión sistemática de Aguilar y cols. (17) los resultados de los estudios seleccionados evidencian que los bebés prematuros de muy bajo peso al nacer que reciben una mayor ingesta de proteínas durante períodos prolongados logran que su crecimiento se aproxime al de un feto normal, en cuanto a crecimiento y, a largo plazo, se mejoran los resultados del neurodesarrollo. Por ello, las fórmulas deben enriquecerse en proteínas. En las unidades de cuidados intensivos neonatales hay que poner énfasis en la cantidad y calidad de la prestación de proteínas enterales, así como en los riesgos de la administración insuficiente de las mismas(20).

En los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer la intervención nutricional que optimiza el crecimiento y el desarrollo cerebral es la dieta rica en proteínas(21). El perímetro cefálico está correlacionado con el volumen cerebral y el resultado del desarrollo neurológico posterior. Un estudio realizado por Morgan y cols.(22) examinó la hipótesis de que una dieta estandarizada concentrada con adición de macronutrientes mejoraría el crecimiento de la cabeza. En ese estudio, 74 bebés muy prematuros (<29 SG, <1200 gr) recibieron un 11% más de proteínas y un 7% más de energía que un grupo control de 76 niños que recibieron una dieta estándar. Los resultados demuestran que a los 28 días de ingesta, el grupo estudio había obtenido mejores resultados respecto al crecimiento de la cabeza, medido por el perímetro cefálico, que el grupo control. Así pues, y según este estudio, con una nutrición adecuada se puede reducir el retraso del crecimiento postnatal de la cabeza.

## LECHE MATERNA

Las prácticas de nutrición con los bebés prematuros incluyen las fases de la nutrición parenteral, la nutrición enteral total, y la fase de transición en el medio. El crecimiento se ve comprometido durante la fase de transición, probablemente relacionada con la disminución de la ingesta de proteínas. Los hallazgos de Deoni(23) sugieren que la lactancia materna se asocia con un aumento de la capacidad cognitiva y de la materia blanca de los niños mayores (más de 26 meses) mediante el análisis de imágenes de resonancia magnética se midieron indirectamente la materia blanca de los niños que fueron amamantados, los alimentados con fórmula, o bien combinando la leche materna con fórmula (lactancia mixta).

## NUTRICIÓN PARENTERAL (NPT)

Los recién nacidos prematuros necesitan tiempo para comenzar la ingesta enteral, por lo que la NPT es ahora un componente básico en la atención a estos niños. La optimización de la nutrición parenteral es una estrategia importante para prevenir la falta de crecimiento postnatal. Un pobre crecimiento en este período afecta al desarrollo cognitivo, mientras que si es rápido, puede tener efectos nocivos sobre los resultados metabólicos. La Asociación Española de Pediatría recomienda que la administración habitual de NP a los prematuros siga el siguiente criterio: pocos líquidos en la primera semana posnatal; inicio de la ingesta de aminoácidos desde el primer día posnatal con 1,5-3g/kg/día y aumento hasta 3-4g/kg/día; inicio de la ingesta de lípidos en los 3 días posnatales con 1g/kg/día y aumento hasta 3g/kg/día; administración de 40-70mg/kg/día de calcio y fósforo. A pesar de las dudas que refleja la literatura sobre las cantidades iniciales y máximas seguras de macronutrientes, aminoácidos óptimos y la composición de los lípidos que se deben ingerir la necesidad nutricional de los recién nacidos prematuros obliga a tomar decisiones complejas buscando lograr un mejor desenlace a largo plazo. En los bebés muy prematuros (<1000g al nacer) que fueron alimentados con leche humana se ha acortado la duración de la nutrición parenteral y se ha reducido el índice de enterocolitis necrotizante(24).

## **Capítulo V: Displasia broncopulmonar, ventilación mecánica y neurodesarrollo**

Bozynski et al(25) encontraron que el tiempo mayor a 21 días en ventilación mecánica tuvo una asociación significativa con un menor puntaje en la escala de Bayley. En

contraste Luchi et al(26) no encontró una correlación significativa entre la duración con ventilación mecánica y el pronóstico a 35 meses de vida en una cohorte de 27 bebés con un peso promedio 940g y edad gestacional media de 27 semanas, los cuales recibieron de 22-128 días de apoyo ventilatorio, 44% eran normales a los 3 años y 22% tenían una secuela mayor, sin embargo, se debe tener en cuenta que estos bebés habían nacido entre 1980-1992 y la mayoría no recibió tratamiento con esteroides antenatales o surfactante exógeno.

Fernández Carrocera no encontró diferencias significativas en el estado neurológico a los 2 años de edad en recién nacidos pretérmino ventilados y no ventilados(27). La ventilación mecánica *per se* no influye en forma notoria en la evolución neurológica de recién nacidos de muy bajo peso; sin embargo, cuando estos pacientes han estado expuestos a eventos de hipoxia-isquemia que implican daño cerebral y pérdida de la regulación del flujo sanguíneo cerebral. La ventilación mecánica actúa como un factor agravante de las lesiones ya establecidas. Es sabido que durante ella pueden producirse efectos tales como hipoxia o hiperoxia, hipercapnia o hipocapnia, acidosis, variaciones de la tensión arterial y el gasto cardíaco, los cuales pueden repercutir directa o indirectamente sobre el flujo sanguíneo cerebral y el aporte de oxígeno al cerebro durante la fase de reoxigenación y perfusión cerebral en neonatos asfixiados.

## **Capítulo VI: Evaluación clínica**

Existen diversas herramientas para la valoración temprana del desarrollo, comportamiento y estado de salud infantil. Gesell, Bayley, Illingworth, Griffiths, Neligan, y Capute describen los movimientos y la habilidad manual, mediante el uso de problemas que valoran la habilidad con cubos, juguetes, rompecabezas, crayolas, muñecos. Fekkes , Klassen y Saigal utilizan otras herramientas con las cuales a grandes rasgos evalúan otras áreas incluyendo la salud física, social, cognitiva y emocional, percepción del dolor, comportamiento y condición de los padres(28). Los elementos que se utilizan para dimensionar el desarrollo funcional de estos niños permiten la retroalimentación tanto para padres como profesionales sobre el curso a nivel de comunicación, social y adaptativo de los años preescolares, lo cual orienta el pronóstico a largo plazo hacia la independencia o dependencia que desarrollarán los pacientes afectados. A grandes rasgos los factores evaluados incluyen: habilidad para mover y manipular objetos, autocuidado, adquisición y

uso de la información, atención y resolución de problemas, interacción con el medio y sus semejantes(28).

En la siguiente tabla de 17 estudios multicéntricos, incluyendo 5 de los más grandes, la prevalencia de PCI excede el 12%, así como la presencia de alguna discapacidad del desarrollo, respectivamente. Mientras que las alteraciones visuales o auditivas solo se presentaron en el 1% para cada una(28).

| <b>Tabla 5. Recién nacidos con peso extremadamente bajo: neurodesarrollo de 1.5-2 años en 1990s</b> |                               |               |               |               |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Estudio</b>                                                                                      | <b>Muestra</b>                | <b>PC (%)</b> | <b>DM (%)</b> | <b>DA (%)</b> | <b>DV (%)</b> |
| <b>Schmidt</b>                                                                                      | n=910<br>500-999g             | 13            | 36            | 2             | 2             |
| <b>Jacobs</b>                                                                                       | n= 274<br>23-26 semanas       | 15            | 26            | 4             | 4             |
| <b>Vohr</b>                                                                                         | n= 1151<br>400-999g           | 17            | 37            | 2             | 3             |
| <b>Wood</b>                                                                                         | n=283<br>22-25 sem            | 16            | 30            | 2             | 2             |
| <b>Doyle</b>                                                                                        | n=233<br>500-999g             | 11            | 22            | 2.4           | 1.5           |
| <b>Finnstrom</b>                                                                                    | n=362<br>500-999g             | 7             | 15            | 1             | 4             |
| <b>Stoll sin infección</b>                                                                          | n=2161<br>400-999g            | 8             | 22            | 1             | 5             |
| <b>Stoll Sepsis 1993-2001</b>                                                                       | n=3460<br>400-999g            | 16            | 35            | 2.5           | 15            |
| <b>Stoll ECN/Men 1993-2001</b>                                                                      | n=392<br>400-999g             | 20            | 40            | 3.2           | 16            |
| <b>Hintz sin ENC 1995-98</b>                                                                        | n=2699<br>400-1000g           | 15            | 31            | 1.5           | 1             |
| <b>Hintz MED ENC 1995-98</b>                                                                        | n=121<br>400-1000g            | 12            | 37            | 0.8           | 0.8           |
| <b>Hintz Cirugía ENC 1995-98</b>                                                                    | n=124<br>400-1000g            | 24            | 44            | 4.1           | 4.1           |
| <b>Mestan INO</b>                                                                                   | n=70<br>EG=27.5               | 8.6           | 18.8          | 0             | 0             |
| <b>Mestan 1998-2001</b>                                                                             | n=68<br>EG= 27.2              | 10.3          | 35.8          | 1.5           | 2.9           |
| <b>Shankaran</b>                                                                                    | n=246; s750g<br><24sem; Ap1<3 | 30            | 46            | 5             | 2             |
| <b>Doyle</b>                                                                                        | n=148<br>23-27 sem            | 11.5          | 23.7          | 1.4           | 2.7           |
| <b>Wilson-Costello</b>                                                                              | n=417<br>500-999g             | 14            | 26            | 7             | 1             |

PC: parálisis cerebral, DM: Discapacidad motora, DA: discapacidad auditiva que requiere auxiliar auditivo, DV: discapacidad visual peor que 20/200, Men: meningitis, ECN: enterocolitis necrosante, EG= edad gestacional].

Mar 2005;115(3):696-703 (44)\_Mestan KL, Marks JD, Hecox K, Huo D, Schreiber MD. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. N Eng J Med 2005;353:23-32.

## **Escala de Denver**

Como ya se mencionó antes, los prematuros son la población más vulnerable a daño neurológico; la detección dentro de los primeros dos años de vida y el contar con una herramienta sensible en las cuatro áreas de evaluación, como es el caso de la escala de Denver, permite la detección oportuna de los pacientes en riesgo o ya afectados para establecer un plan de manejo prioritario que logre un mejor grado de recuperación e integración al núcleo social y familiar al que pertenezcan.

La escala de Denver se publicó por primera vez en 1967, como una herramienta para detectar problemas en el desarrollo en niños pequeños, en 1992 se hicieron modificaciones dando paso a la aparición de la escala Denver II, diseñada para clínicos, maestros o profesionales en contacto con niños pequeños para valorar el desarrollo de éstos. Se basa en la observación del examinador más que en lo referido por los padres. Se puede aplicar en niños desde el nacimiento hasta los seis años. Está diseñado para comparar el rendimiento de un niño contra el de otro de la misma edad. No es una herramienta para definir el pronóstico a largo plazo, ni para establecer un diagnóstico, sino de tamizaje. Consiste en 125 ítems que incluyen 4 áreas: personal-social, motor fino adaptativa, lenguaje y motor grueso. Se ajusta la edad para pacientes nacidos pretérmino más de 2 semanas previas al nacimiento y si son menores de 2 años. Por cada sector se evalúan 3 ítems a la izquierda de la línea de edad del paciente y cada ítem que la cruza. Se deben dar tres oportunidades por cada ítem antes de registrarse como falla, se considera falla si al aplicar 3 ítems consecutivos a la derecha de cada sector si se falla en las 3 oportunidades. En caso de confirmar que el niño no cumple con la habilidad evaluada se deberá reagendar una segunda valoración 2 semanas posteriores. No se supone que el niño pase los ítems a la derecha, de ser así se considera que el niño está avanzado para su edad. Se debe tener especial cuidado cuando la línea de edad cae entre la percentil 75 y 90, ya sea que el niño falle o se rehúse a hacerlo, pues se considera retraso cuando el niño no logra completar la actividad o no quiere hacerla y cae completamente a la izquierda. La prueba se considera normal si no hay retraso y máximo sólo una señal de advertencia. Se considera sospechoso con 2 o más señales de alerta y uno o más retrasos. Se deberá revalorar en 1 a 2 semanas posteriores. Se considera no valorable si uno o más ítems completamente a la izquierda o más de un ítem intersectado entre la percentil 75 y 90% no se realizan por falta de cooperación del niño.

En relación con la evaluación de la escala de Denver en sus cuatro áreas Salazar y cols(29), encontraron que 2/3 partes (66.6%) fue anormal y 1/3 parte (33.3%) normal. El área más afectada fue el lenguaje con 22 pacientes, y en relación con el área motora gruesa los pacientes menores de 24 meses presentaron mejor sensibilidad de detección en esta área encontrando 11 anormales, y continuó inversamente proporcional a la edad la sensibilidad. Lo mismo sucedió en el área motora fina con los 12 pacientes. En relación con el área cognitiva y de lenguaje, los resultados fueron variables predominando mejor sensibilidad en mayores de 24 meses con proporciones de 2-3:1 respectivamente normal y anormal.

En la práctica clínica hospitalaria, como ocurre en el seguimiento de niños de alto riesgo y unidades de neurodesarrollo, es posible encontrar diferentes tipos de pruebas, de acuerdo a la preferencia del grupo, el grupo de pacientes en seguimiento y el entrenamiento del personal. En los grupos de seguimiento de prematuros la prueba más utilizada es la escala de desarrollo de Bayley. Esta prueba estaba disponible en español, editada por TEA España, según una adaptación de la 1.a edición (1969), pero ha sido descatalogada en el 2011. Se encuentran disponibles comercialmente la 2.a (1993) y la 3.a edición de la prueba (2005), ambas únicamente en inglés. Son numerosas las investigaciones que aportan datos acerca de la fiabilidad y validez de la Escala de Desarrollo de Bayley, por lo que siempre ha sido considerada como una de las mejores pruebas estandarizadas para la evaluación del desarrollo. Por este motivo suelen utilizarse como test criterio para el análisis de la validez concurrente de otras pruebas(30).

### **Escala de Bayley**

Es la escala más utilizada para valorar el neurodesarrollo en los pretérminos <32SDG y nacidos con muy bajo peso (<1500g) durante los primeros 3 años de vida. Las escalas de Bayley para la valoración del desarrollo infantil se consideran la mejor herramienta de medición para medir el progreso en el desarrollo y la más utilizada en el seguimiento de pacientes con alto riesgo. La escala de Bayley III es una valoración predictiva que combina el índice de desarrollo mental y el índice de desarrollo psicomotor, a fin de evaluar el funcionamiento motor y cognitivo de este tipo de pacientes. Está compuesta a su vez por cinco escalas que incluyen la cognición, lenguaje y el componente motor. El índice de desarrollo mental valora la memoria, resolución de problemas, percepción sensorial, coordinación mano-ojo, imitación y lenguaje temprano. El índice de desarrollo

psicomotor y de componente motor valora la habilidad motora gruesa y fina. El BSID-I puede utilizarse hasta los 30 meses de vida, mientras que el BSID –II hasta los 48 meses de edad. La puntuación media es de 100, con una desviación estándar de 15 puntos, mientras que un puntaje mayor corresponde a un mejor desempeño. No obstante el valor predictivo para el desarrollo a largo plazo explica alrededor del 40% del funcionamiento cognitivo y el 12% del desarrollo motor en la adultez. A la fecha no existen instrumentos para predecir el curso del neurodesarrollo y por tanto debe darse un seguimiento estrecho para la oportuna intervención en este tipo de pacientes.

### **Capítulo VIII: Pronóstico**

Una vez conocida la causa del retraso en el desarrollo, el tratamiento se enfoca en primer término en la etiología determinante del problema. Se deben de investigar si existen comorbilidades, como problemas visuales, auditivos, de motricidad, de lenguaje, etc. y con ello programar las terapias correspondientes ya sea terapias o medicamentos en casos de alteración en la conducta, valoración por Foniatría y Audiología, en conjunto con terapia lingüística en presencia de alteraciones lenguaje; aparatos auditivos en los casos con hipoacusia, etc. No existe ningún medicamento que mejore el desarrollo de estos niños, por lo que el tratamiento se enfoca en tratar las comorbilidades con las que pueden cursar estos pacientes.

El seguimiento del neurodesarrollo y la estimulación temprana deben ser programas obligatorios y continuos en toda institución que maneje recién nacidos, pero deberá ser responsabilidad de cada unidad que el personal sea altamente calificado y comprometido en forma absoluta a mejorar la calidad de vida del niño de riesgo.

### 3. ANTECEDENTES

En los últimos 25 años los avances en la medicina materno-fetal, neonatología y estudio del desarrollo ha permitido la sobrevivencia de recién nacidos pretérmino <28SDG y con peso <1000g que requieren de manejo intensivo neonatal(28). Existe controversia en cuanto a la viabilidad de esta población y el compromiso neurológico que presentan, ya que del 15-46% presenta un coeficiente intelectual menor a 70 puntos o un Bayley menor, mientras que en pacientes prematuros con mayor peso al nacimiento se observan déficits cognitivos y de aprendizaje(31). La prevalencia de secuelas neurológicas es muy similar en distintos países siendo las cognitivas las más frecuentes(31).

Dentro de los riesgos ya conocidos para la presencia de un pronóstico neurológico pobre se encuentran una edad gestacional menor, sexo masculino, displasia broncopulmonar, lesión cerebral (hemorragia intraventricular o leucomalacia periventricular), retinopatía del prematuro, e infecciones durante el periodo neonatal(3,14,32).

Utilizando la cohorte de Schreiber, Soll, Hintz y Mestan encontraron que entre menos número de comorbilidades, como ECN, sepsis y lesión pulmonar, se reportaban menor número de fallecimientos, enfermedad pulmonar crónica (EPC), HIV grave y leucomalacia periventricular. Además que el riesgo de presentar alteraciones en el neurodesarrollo en los sobrevivientes disminuyó en 53% en comparación con los controles con un impacto significativo sobre el desarrollo cognitivo(28).

La sepsis neonatal es responsable de una alta morbilidad y mortalidad en los pacientes pretérmino, el estudio multicéntrico suizo de Luregn y cols.(33) prueba que la sepsis contribuye significativamente a la presencia de alteración en el neurodesarrollo en pacientes pretérmino extremo, independiente de otros factores asociados, por lo que es crucial contar con estrategias que ayuden a reducir la incidencia de sepsis y por tanto de mayor compromiso de la población vulnerable.

En el caso de la displasia broncopulmonar se ha estudiado poco en cuanto al pronóstico neurológico a largo plazo, influido por la enfermedad pulmonar, días de ventilación mecánica o terapia con oxígeno inhalado. La ventilación mecánica actúa como un factor agravante de las lesiones ya establecidas. Es sabido que durante ella pueden producirse

efectos tales como hipoxia o hiperoxia. Las principales lesiones neurológicas resultantes de este insulto cerebral, son la necrosis cerebral selectiva, la lesión cerebral parasagital y la leucomalacia periventricular, provocando secuelas como la parálisis cerebral, epilepsia, problemas en el habla y el lenguaje, auditivos y en funciones como la atención, la memoria y las funciones ejecutivas.

La escala de Denver se publicó por primera vez en 1967, como una herramienta para detectar problemas en el desarrollo en niños pequeños. La escala de Denver nos permite valorar los factores clínicos de riesgo en los primeros seis años de vida de los que corren más riesgo, permitiendo detectar las alteraciones iniciales más sutiles de manera eficaz para brindar un manejo oportuno.

A pesar de la gran cantidad de estudios sobre las secuelas presentes en la hipoxia perinatal, poco se habla de la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano de las secuelas. Por lo regular los padres de los pacientes acuden por ayuda hasta que el paciente ha desarrollado síntomas secundarios al evento evidente, sobre todo en la etapa escolar. Hoy en día son pocos los programas a nivel institucional enfocados en el diagnóstico y tratamiento temprano de las mismas(34) por lo que resulta de gran importancia crear herramientas que permitan la detección oportuna y con ello la implementación de medidas que permitan que los pacientes comprometidos sean asistidos en tiempo a fin de salvaguardar su calidad de vida.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En México una de cada cinco discapacidades está relacionada con daños cerebrales en la etapa prenatal o perinatal(7). Actualmente los avances en el tratamiento neonatal permiten que mayor número de neonatos gravemente enfermos se salven, sin embargo las intervenciones que se ofrecen para su supervivencia los exponen a un mayor riesgo de presentar alteraciones en el neurodesarrollo a nivel motor, auditivo, visual o de lenguaje, muchas de estas discapacitantes.

#### **5. PREGUNTA CIENTÍFICA**

¿Cuáles son las alteraciones en el neurodesarrollo más frecuentes en un neonato en el seguimiento a dos años de vida?

#### **6. JUSTIFICACIÓN**

Además de mejorar la sobrevida de nuestros pacientes, se requiere conocer las principales secuelas que presentan y sus posibles causas, para poder prevenirlas y mejorar el seguimiento y la calidad de vida. Son pocos los estudios que describen la situación actual a corto y mediano plazo de nuestra población por lo que describir el comportamiento, comorbilidades y factores de riesgo es fundamental para un ajuste en la prevención y tratamiento.

#### **7. OBJETIVOS**

##### **Objetivo principal**

Identificar las alteraciones del neurodesarrollo en los neonatos atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) durante el periodo 2010 y 2014.

##### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Describir las características consideradas de riesgo (días de hospitalización, de terapia intensiva, de ventilación mecánica convencional, de oxígeno suplementario y con nutrición parenteral) durante la hospitalización de los neonatos atendidos en el HIMFG durante el periodo 2010 y 2014.
2. Describir y comparar las comorbilidades identificadas (hemorragia intraventricular, leucoencefalomalacia periventricular crisis convulsivas, hiperbilirrubinemia, retinopatía del prematuro, neuroinfección, enterocolitis necrozante, sepsis sin

germen aislado, infección nosocomial, ventilación mecánica convencional), aisladas o en conjunto, y su asociación a la presencia de alteraciones en el neurodesarrollo.

## **8. HIPÓTESIS**

En pacientes neonatos egresados de la UCIN existe un mayor riesgo de presentar alteraciones en el neurodesarrollo en relación a la presencia de comorbilidades asociadas.

## **9. MATERIAL Y MÉTODOS**

Diseño metodológico: observacional transversal comparativo.

### **Población muestra**

Neonatos atendidos en el HIMFG durante el periodo 2010 y 2014.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes egresados de la UCIN HIMFG en el periodo 2010 y 2014.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes de que no pertenezcan a la población del HIMFG.

Pacientes del HIMFG fuera del periodo neonatal 2010 y 2014.

Pacientes con malformaciones a nivel de sistema nervioso central, defunciones y con pérdida del seguimiento antes de los 24 meses de edad.

## **10. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. Se calcularán los factores de riesgo a través del cálculo de las razones de momios con sus intervalos de confianza al 95%. Se considerará un valor de  $p$  estadísticamente significativo si era menor a 0.05. Se utilizará el programa SPSS 20 para Windows.

## 12. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

### VARIABLES INDEPENDIENTES

| VARIABLE                             | DEFINICIÓN CONCEPTUAL                                                                                                                                                                                                                            | DEFINICIÓN OPERACIONAL                                                                               | TIPO DE VARIABLE      | ESCALA DE MEDICIÓN | UNIDAD DE MEDICIÓN    |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|
| <b>Edad gestacional</b>              | Semanas de amenorrea completas previo al nacimiento                                                                                                                                                                                              | Tiempo de vida en semanas a partir de la fecha de última menstruación al nacimiento                  | Cuantitativo discreta | semanas            | Numérica (0, 1, 2...) |
| <b>Género</b>                        | Propiedad según la cual pueden clasificarse los organismos de acuerdo con sus funciones reproductivas                                                                                                                                            | Género del paciente                                                                                  | Cualitativa           | Nominal            | Hombre=0<br>Mujer=1   |
| <b>Días de estancia hospitalaria</b> | Tiempo transcurrido a partir del internamiento hospitalario                                                                                                                                                                                      | Tiempo desde el ingreso hasta el alta o muerte del paciente                                          | Cuantitativa discreta | Días               | Numérica (0, 1, 2...) |
| <b>Peso al nacimiento</b>            | Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo al nacer                                                                                                                                                                                              | Peso en gramos del paciente al nacimiento                                                            | Cuantitativa discreta | Gramos             | Numérica (0, 1, 2...) |
| <b>Neuroinfección</b>                | Infección a nivel del sistema nervioso central                                                                                                                                                                                                   | Presencia de datos compatibles con infección a la exploración física o en el líquido cefalorraquídeo | Cualitativa           | Nominal            | Sí= 1<br>No= 0        |
| <b>Sepsis neonatal</b>               | Presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más un foco infeccioso                                                                                                                                                                 | Presencia de datos de infección corroborado por desarrollo en un cultivo de material estéril         | Cualitativa           | Nominal            | Sí= 1<br>No= 0        |
| <b>Hiperbilirrubinemia</b>           | Coloración amarillenta de piel y mucosas secundario al depósito de bilirrubina en los tejidos, en los neonatos con hiperbilirrubinemia grave puede atravesar la barrera hematoencefálica, unirse al tejido cerebral y ocasionar daño neurológico | Aumento de los niveles de bilirrubina total por arriba de lo normal para la edad                     | Cualitativa           | Nominal            | Sí= 1<br>No= 0        |

## VARIABLES DEPENDIENTES

| VARIABLE                         | DEFINICIÓN CONCEPTUAL                                                                                                                                                                                              | DEFINICIÓN OPERACIONAL                                                                                                      | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICIÓN | UNIDAD DE MEDICIÓN    |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|-----------------------|
| <b>Alteración auditiva</b>       | Pérdida de la audición en el primer año de vida que condiciona retraso en el desarrollo cognoscitivo, del lenguaje y el habla                                                                                      | Documentado a través del tamiz audiológico por medio de emisiones otoacústicas y/o potenciales auditivos del tallo cerebral | Nominal          | Cualitativa        | Normal=0<br>Anormal=1 |
| <b>Alteración visual</b>         | En pacientes expuestos a altas concentraciones de oxígeno se puede presentar la retinopatía del prematuro la cual se manifiesta como ceguera, debido desprendimiento de retina secundario a proliferación vascular | Valoración por la especialidad de Oftalmología quienes determinan la integridad del ojo y agudeza visual                    | Nominal          | Cualitativa        | Normal=0<br>Anormal=1 |
| <b>Alteración en el lenguaje</b> | Retraso en el desarrollo del lenguaje manifestado por falta de adquisición de palabras y/o incapacidad para su interpretación                                                                                      | Valorado por el área de Rehabilitación y Foniatría                                                                          | Nominal          | Cualitativa        | Normal=0<br>Anormal=1 |
| <b>Alteración motora</b>         | Retraso en las habilidades motrices en 2 desviaciones estándar comparación con las habilidades esperadas para su edad                                                                                              | Valorado por el área de Rehabilitación, neurodesarrollo y Psicología                                                        | Nominal          | Cualitativa        | Normal=0<br>Anormal=1 |

## 12. RESULTADOS

Se revisaron 119 expedientes de pacientes neonatos atendidos en el periodo 2010 y 2014 en la unidad de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de los cuales se clasificaron en dos formas, por grupo de peso al nacimiento y grupo de edad gestacional, de los cuales el mayor número de pacientes corresponde a los de bajo peso al nacimiento (<2500g, n=77) y pretérminos tardíos (34 - 36 6/7 SDG, n=56). En cuanto al grupo con clasificado por peso al nacimiento 17 presentaron un peso <1500g, compuesto por el grupo de peso extremo bajo al nacimiento (4 pacientes) y con peso muy bajo al nacimiento (13), mientras que el resto, 102 pacientes, presentaron un peso >1500g entre los nacidos con bajo peso al nacimiento (60), peso adecuado al nacimiento (36) y peso alto (6). En relación a la edad gestacional al nacimiento, 16 pacientes tuvieron una edad <34 SDG, de estos 4 fueron prematuros extremos, 12 prematuros tempranos, y 103 > 34SDG, 56 prematuros tardíos, y 24 recién nacidos de término. En ambas clasificaciones existe un predominio del género masculino sobre el femenino (Figura 1 y 2). Por otro lado, se identificó que dentro de las patologías predominantes se encuentran la sepsis sin germen aislado, seguida por la hiperbilirrubinemia y la infección nosocomial.

Se observa que en el grupo que corresponde a los menores de 1500g y de 28SDG existe un mayor días de estancia hospitalaria, de ventilación mecánica convencional (39 +/- 13 días), de oxígeno suplementario (81.5 +/- 26.3 días), de estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales (65.5 +/- 26.4 días) y de apoyo con nutrición parenteral (10.2 +/- 20.5 días) (Tablas 6 y 7).

De forma global el grupo que más presentó alteraciones en el área del lenguaje fue el de aquellos con peso menor a 1500g al nacimiento, (PEBN n=3/4, 75% y PMBPN n=6/13 46%, respectivamente); llama la atención que aquellos con peso mayor a 3500g (n=4/6, 66%) también presentaron alteración a este nivel en relación a la presencia de crisis convulsivas. Le siguen las alteraciones auditivas de predominio en el grupo de prematuros tempranos (32 a 33 6/7SDG n=4/12, 33%) y prematuros moderados (34 a 36 6/7SDG n=8/23, 35%). En cuanto a alteración motora el grupo de prematuros extremos con extremo peso bajo al nacimiento fue el más afectado (n=2/4, 50%), respectivamente (Tabla 8 y 9).

**Tabla 6. Pacientes atendidos en UCIN-HIMFG periodo 2010 y 2014 por grupo de peso al nacimiento y comorbilidades asociadas, n=119**

| Variable                                        | Peso extremo bajo al nacimiento<br>n=4 | Peso muy bajo al nacimiento<br>n=13 | Peso bajo al nacimiento<br>n=60 | Peso adecuado al nacimiento<br>n=36 | Peso alto nacimiento<br>n=6 |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| DEH, promedio (desv est)                        | 100 (28.1)                             | 61 (25.5)                           | <b>38.8 (39.5)</b>              | 21.5 (15)                           | 20.6 (13)                   |
| Días UCIN, promedio (desv est)                  | 65.5 (26.4)                            | 33.6 (20)                           | <b>19.4 (30.3)</b>              | 10.3 (10.3)                         | 11.3 (12.9)                 |
| Día VMC, promedio (desv est)                    | 39 (13.3)                              | 15 (16.2)                           | 9.9 (27.7)                      | 2.5 (3.9)                           | 1.8 (4.4)                   |
| Días NPT, promedio (desv est)                   | 10.2 (20.5)                            | 19 (14.9)                           | 11.9 (16)                       | 7.3 (9.8)                           | 7.5 (12.3)                  |
| Días O <sub>2</sub> , promedio (desv est)       | 81.5 (26.3)                            | 35.7 (31.8)                         | 18.1 (35.7)                     | 4.8 (6.3)                           | 4.5 (8.4)                   |
| Hemorragia intraventricular grado I-II, n (%)   | 3 (75)                                 | 4 (30.8)                            | 5 (8.3)                         | 1 (2.8)                             | 0 (0)                       |
| Hemorragia intraventricular grado III-IV, n (%) | 0 (0)                                  | 3 (23.1)                            | 9 (15)                          | 0 (0)                               | 0 (0)                       |
| Leucomalacia periventricular, n (%)             | 1 (25)                                 | 0 (0)                               | 4 (6.7)                         | 0 (0)                               | 0 (0)                       |
| Retinopatía del prematuro, n (%)                | 1 (25)                                 | 1 (7.7)                             | 1 (1.7)                         | 2 (5.6)                             | 0 (0)                       |
| Crisis convulsivas, n (%)                       | 0 (0)                                  | 1 (7.7)                             | 12 (20)                         | 3 (8.3)                             | 0 (0)                       |
| Ventilación mecánica convencional, n (%)        | 4 (100)                                | 7 (53.8)                            | 29 (48.3)                       | 8 (22.2)                            | 1 (16.7)                    |
| Sepsis sin germen aislado, n (%)                | 2 (50)                                 | 6 (46.2)                            | 32 (53.3)                       | 12 (33.3)                           | 4 (66.7)                    |
| Neuroinfección con germen aislado, n (%)        | 0 (0)                                  | 0 (0)                               | 2 (3.3)                         | 1 (2.8)                             | 0 (0)                       |
| Infección nosocomial, n (%)                     | 4 (100)                                | 3 (23.1)                            | 2 (3.3)                         | 3 (8.3)                             | 2 (33.3)                    |
| Hiperbilirrubinemia, n (%)                      | 4 (100)                                | 10 (76.9)                           | 29 (48.3)                       | 12 (33.3)                           | 4 (66.7)                    |
| Enterocolitis necrosante IA-IB, n (%)           | 1 (25)                                 | 2 (15.4)                            | 6 (10)                          | 2 (5.6)                             | 1 (16.7)                    |
| Enterocolitis necrosante IIA-IIB, n (%)         | 1 (25)                                 | 2 (15.4)                            | 4 (6.7)                         | 2 (5.6)                             | 0 (0)                       |

Se describe el comportamiento de la población estudiada en base al peso al nacimiento. DEH: días de estancia intrahospitalaria, UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales, UTIN: unidad de terapia intermedia neonatal, VMC: ventilación mecánica convencional, NPT: nutrición parenteral, O<sub>2</sub>: Oxígeno, PC: perímetro cefálico. \* Prueba de Kruskal Wallis

En la clasificación por edad gestacional se observa mayor riesgo de alteración auditiva y de lenguaje en presencia de HIV I-II (OR 2.5 (0.35-18.6; p=0.559), OR 5.1 (0.83-31.5; p=0.111), respectivamente), siendo el grupo <34SDG el más afectado (n=3/16, 20%) así como de alteración visual en el grupo con enterocolitis IIA-IIB OR 9.65 (1.74-53.3; p=0.333), sepsis sin germen aislado OR 4.6 (0.31-12.9; p=0.328) y con ventilación mecánica convencional OR 9.6 (1.74-53.3; p=0.017). Mientras que el grupo con sepsis sin germen aislado además confiere un OR 4.6 (1.63-12.9; p=0.011) para alteración de auditiva (Tablas 10 y 11).

En cuanto a la correlación entre los grupos de peso y las comorbilidades asociadas de sistema nervioso central existe un mayor riesgo de presentar alteraciones auditivas en

**Tabla 7. Pacientes atendidos en UCIN-HIMFG periodo 2010 y 2014 por grupo de edad gestacional al nacimiento y comorbilidades asociadas, n=119**

| Variable                                        | Pretérmino Extremo n=4 | Pretérmino Temprano n=12 | Pretérmino Moderado n=23 | Pretérmino Tardío n=56 | A término n=24 |
|-------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------|
| DEH, promedio (desv est)                        | 100 (28.1)             | 57.9 (27.4)              | 42 (30)                  | 33.7 (38.5)            | 19.7 (12.4)    |
| Días UCIN, promedio (desv est)                  | 65.5 (26.4)            | 38.4 (15.5)              | 18.3 (18.1)              | 15.7 (30)              | 11.5 (12.4)    |
| Día VMC, promedio (desv est)                    | 39 (13.3)              | 14.7 (16.2)              | 5.2 (5.5)                | 9.6 (28.7)             | 2.4 (4.6)      |
| Días NPT, promedio (desv est)                   | 10.2 (20.5)            | 18.5 (14.9)              | 12.7 (15.1)              | 10.2 (14.9)            | 7.6 (10.3)     |
| Días O2, promedio (desv est)                    | 81.2 (26.3)            | 33.5 (27.7)              | 15.1 (19.4)              | 15.9 (37)              | 4.6 (6.6)      |
| Hemorragia intraventricular grado I-II, n (%)   | 3 (75)                 | 4 (33.3)                 | 3 (13)                   | 2 (3.6)                | 1 (4.2)        |
| Hemorragia intraventricular grado III-IV, n (%) | 0 (0)                  | 1 (8.3)                  | 7 (30.4)                 | 4 (7.1)                | 0 (0)          |
| Leucomalacia periventricular, n (%)             | 1 (25)                 | 0 (0)                    | 2 (8.7)                  | 2 (3.6)                | 0 (0)          |
| Retinopatía del prematura, n (%)                | 1 (25)                 | 1 (8.3)                  | 1 (4.3)                  | 2 (3.6)                | 0 (0)          |
| Crisis convulsivas, n (%)                       | 0 (0)                  | 1 (8.3)                  | 3 (13)                   | 11 (19.6)              | 4.2 (1)        |
| Ventilación mecánica convencional, n (%)        | 4 (100)                | 9 (75)                   | 14 (60.9)                | 16 (28.6)              | 6 (25)         |
| Sepsis sin germen aislado, n (%)                | 2 (50)                 | 8 (66.7)                 | 12 (52.2)                | 25 (44.6)              | 9 (37.5)       |
| Neuroinfección con germen aislado, n (%)        | 0 (0)                  | 0 (0)                    | 0 (0)                    | 3 (5.4)                | 0 (0)          |
| Infección nosocomial, n (%)                     | 4 (100)                | 1 (8.3)                  | 2 (8.7)                  | 4 (7.1)                | 3 (12.5)       |
| Hiperbilirrubinemia, n (%)                      | 4 (100)                | 7 (58.3)                 | 15 (65.2)                | 26 (46.4)              | 7 (29.2)       |
| Enterocolitis necrozante IA-IB, n (%)           | 1 (25)                 | 2 (16.7)                 | 4 (17.4)                 | 3 (5.4)                | 2 (8.3)        |
| Enterocolitis necrozante IIA-IIB, n (%)         | 1 (25)                 | 2 (16.7)                 | 2 (8.7)                  | 3 (5.4)                | 1 (4.2)        |

Se describe el comportamiento de la población estudiada en base la edad gestacional. DEH: días de estancia intrahospitalaria, UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales, UTIN: unidad de terapia intermedia neonatal, VMC: ventilación mecánica convencional, NPT: nutrición parenteral, O<sub>2</sub>: Oxígeno, PC: perímetro cefálico.

\* Prueba de Kruskal Wallis

presencia de hemorragia intraventricular (HIV) grado I-II OR 2.57 (IC 95% 0.35-18; p= 0.559), HIV grado III-IV OR 6 (IC 95% 0.8-44; p= 0.127), alteración visual HIV grado III-IV OR 6 (IC 95% 0.8-44; p=0.375), alteración en el lenguaje HIV grado I-II OR 5.1 (0.8-32; p=0.29), alteración motora con HIV I-II OR 2.57 (IC 95% 0.35-18; P=0.559). En presencia de crisis convulsivas un mayor riesgo para alteración auditiva OR 3 (1.4-6.1; p=0.375), del lenguaje OR 3.7 (1.6-8.6; p=0.313) y motora OR 15 (2.2-99; p=0.125). Mientras que aquellos que cursan con hiperbilirrubinemia se observó mayor afectación visual OR 4.8 (0.8-26; p=0.081) y en el lenguaje OR 2.14 (1.1-4.1; p=0.53). Por otra parte, se encuentra un incremento en el riesgo de alteración visual en el grupo con sepsis sin germen aislado,

así como alteración en el lenguaje OR 6 (0.4-86; p=0.268) en el grupo con ventilación mecánica convencional OR 2.14 (1.2-6.9; p=0.047) (Tablas 12 y 13).

**Tabla 8. Alteraciones en el neurodesarrollo por grupos de peso al nacimiento (lenguaje, auditiva, visual y motora)**

| Variable                       | Peso extremo bajo al nacimiento<br>n=4 | Peso muy bajo al nacimiento<br>n=13 | Peso bajo al nacimiento<br>n=60 | Peso adecuado al nacimiento<br>n=36 | Peso alto al nacimiento<br>n=6 |
|--------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Alteración del lenguaje, n (%) | 3 (75)                                 | 6 (46.2)                            | 9 (15%)                         | 10 (27.8%)                          | 4 (66.7)                       |
| Alteración auditiva, n (%)     | 1 (25)                                 | 4 (30.8)                            | 15 (25)                         | 8 (22.2)                            | 1 (16.7)                       |
| Alteración visual, n (%)       | 1 (25)                                 | 2 (15.4)                            | 1 (1.7)                         | 1 (2.8)                             | 0 (0)                          |
| Alteración motora, n (%)       | 2 (50)                                 | 1 (7.7)                             | 3 (5)                           | 4 (11.1)                            | 1 (16.7)                       |

Se observa que en los grupos estudiados por peso al nacimiento la alteración neurológica que predomina es la de lenguaje, seguida de las alteraciones auditivas.

**Tabla 9. Alteraciones en el neurodesarrollo por grupos de edad gestacional (lenguaje, auditiva, visual y motora)**

| Variable                       | Pretérmino Extremo<br>n=4 | Pretérmino Temprano<br>n=12 | Pretérmino Moderado<br>n=23 | Pretérmino Tardío<br>n=56 | A término<br>n=24 |
|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------|
| Alteración del lenguaje, n (%) | 3 (75)                    | 3 (25)                      | 5 (21.7)                    | 15 (26.8)                 | 6 (25)            |
| Alteración auditiva, n (%)     | 1 (25)                    | 4 (33.3)                    | 8 (34.8)                    | 13 (23.2)                 | 3 (12.5)          |
| Alteración visual, n (%)       | 1 (25)                    | 2 (16.7)                    | 0 (0)                       | 1 (20)                    | 1 (20)            |
| Alteración motora, n (%)       | 2 (50)                    | 1 (8.3)                     | 0 (0)                       | 6 (10.7)                  | 2 (8.3)           |

Se observa que en los grupos estudiados por edad gestacional la alteración neurológica que predomina es la de lenguaje, seguida de las alteraciones auditivas.

**Figura 1. Distribución de pacientes por peso al nacimiento y género**

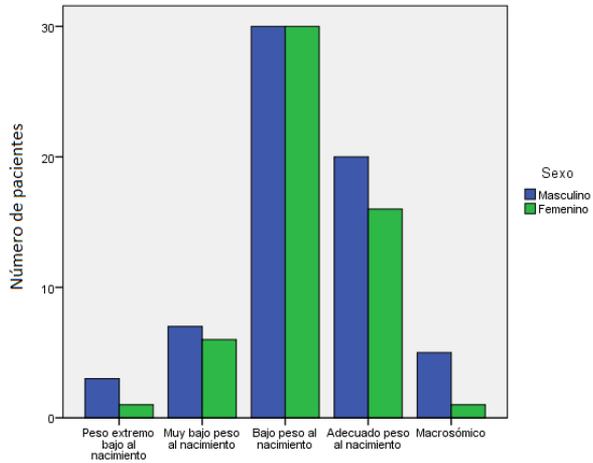


Fig. 1: Existe un predominio del género masculino en la mayoría los grupos analizados en base al peso al nacimiento.

**Figura 2. Distribución de pacientes por edad gestacional al nacimiento y género**

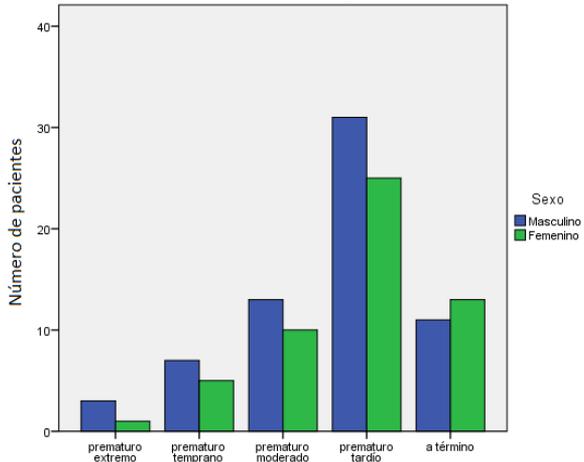


Fig. 2: Se muestra un mayor número de pacientes del género masculino en los grupos de pacientes pretérmino en comparación en los nacidos a término.

**Tabla 10. Relación entre factores de riesgo a nivel de sistema nervioso central y alteraciones en el neurodesarrollo a los 2 años de vida por edad gestacional, grupos de <34SDG y >34SDG**

| Variable                             | Alteración auditiva |               |      |           |          | Alteración visual |               |     |           |          | Alteración lenguaje |               |      |           |          | Alteración motora |               |      |           |          |
|--------------------------------------|---------------------|---------------|------|-----------|----------|-------------------|---------------|-----|-----------|----------|---------------------|---------------|------|-----------|----------|-------------------|---------------|------|-----------|----------|
|                                      | <34 SDG n=16        | >34 SDG n=103 | OR   | IC 95%    | Valor p* | <34 SDG n=16      | >34 SDG n=103 | OR  | IC 95%    | Valor p* | <34 SDG n=16        | >34 SDG n=103 | OR   | IC 95%    | Valor p* | <34 SDG n=16      | >34 SDG n=103 | OR   | IC 95%    | Valor p* |
| HIV I-II                             | 3                   | 1             | 2.5  | 0.35-18.6 | 0.559    | 3                 | 1             | 2.5 | 0.35-18.6 | 0.559    | 6                   | 1             | 5.1  | 0.83-31.5 | 0.111    | 3                 | 1             | 2.41 | 0.71-8.16 | 0.559    |
| HIV III-IV                           | 0                   | 3             | 1.37 | 0.95-1.97 | 1        | 0                 | 0             | -   | -         | -        | 0                   | 2             | 1.48 | 0.72-3.03 | 1        | 0                 | 0             | -    | -         | -        |
| Leucoencefalomalacia periventricular | 0                   | 0             | -    | -         | -        | 1                 | 0             | 9.6 | 1.74-53.3 | 0.2      | 1                   | 0             | 1.48 | 0.72-3.03 | 0.2      | 1                 | 0             | 2.41 | 0.71-8.16 | 0.2      |
| Neuroinfección con germen aislado    | 0                   | 1             | 1.34 | 0.59-3    | 0.53     | 0                 | 0             | -   | -         | -        | 0                   | 1             | 1.48 | 0.72-3.03 | 0.362    | 0                 | 1             | 2.41 | 0.71-8.16 | -        |
| Crisis convulsivas                   | 1                   | 5             | 1.34 | 0.59-3    | 0.37     | 1                 | 0             | 9.6 | 1.74-53.3 | 0.63     | 1                   | 4             | 1.48 | 0.72-3.03 | 0.313    | 1                 | 1             | 2.41 | 0.71-8.16 | 0.12     |
| Hiperbilirrubinemia                  | 4                   | 11            | 1.58 | 0.52-4.05 | 0.446    | 3                 | 2             | 6.5 | 1.23-34.5 | 0.40     | 5                   | 15            | 1.4  | 0.67-3.14 | 0.483    | 3                 | 6             | 2.18 | 0.64-7.4  | 0.167    |
| Retinopatía del prematuro            | 2                   | 3             | 1.34 | 0.59-3    | 0.535    | 1                 | 0             | 0.5 | 0.12-1.9  | 0.017    | 2                   | 2             | 1.5  | 0.67-3.33 | 1        | 2                 | 0             | 2.41 | 0.71-8.16 | 0.1      |

Tabla 10. Se observa mayor riesgo de alteración auditiva y de lenguaje con la presencia de hemorragia intraventricular grado I-II. HIV: hemorragia intraventricular, SDG: semanas de gestación.

\* Prueba exacta de Fisher

**Tabla 11. Relación entre otros factores de riesgo y alteraciones en el neurodesarrollo a los 2 años de vida por edad gestacional, grupos de <34SDG y >34SDG**

| Variable                          | Alteración auditiva |               |      |           |          | Alteración visual |               |      |           |          | Alteración lenguaje |               |      |           |          | Alteración motora |               |      |            |          |
|-----------------------------------|---------------------|---------------|------|-----------|----------|-------------------|---------------|------|-----------|----------|---------------------|---------------|------|-----------|----------|-------------------|---------------|------|------------|----------|
|                                   | <34 SDG n=16        | >34 SDG n=103 | OR   | IC 95%    | Valor p* | <34 SDG n=16      | >34 SDG n=103 | OR   | IC 95%    | Valor p* | <34 SDG n=16        | >34 SDG n=103 | OR   | IC 95%    | Valor p* | <34 SDG n=16      | >34 SDG n=103 | OR   | IC 95%     | Valor p* |
| ECN IA-IB                         | 2                   | 1             | 1.34 | 0.59-3    | 0.127    | 0                 | 0             | -    | -         | -        | 0                   | 4             | 1.48 | 0.72-3.03 | 0.491    | 0                 | 0             | -    | -          | -        |
| ECN IIA-IIB                       | 1                   | 1             | 2    | 0.18-22   | 1        | 1                 | 0             | 9.65 | 1.74-53.3 | 0.333    | 2                   | 2             | 2    | 0.5-7.99  | 0.524    | 1                 | 2             | 1    | 0.14-7.09  | 1        |
| Sepsis sin germen aislado         | 5                   | 5             | 4.6  | 1.63-12.9 | 0.011    | 1                 | 1             | 4.6  | 0.31-67.5 | 0.328    | 4                   | 15            | 1.22 | 0.51-2.91 | 0.72     | 2                 | 6             | 1.53 | 0.31-6.51  | 0.623    |
| Infección nosocomial              | 2                   | 4             | 0.9  | 0.24-3.29 | 1        | 2                 | 0             | 0.6  | 0.29-1.22 | 0.11     | 4                   | 5             | 1.44 | 0.69-2.98 | 0.58     | 3                 | 3             | 1.8  | 0.55-5.79  | 0.58     |
| Ventilación mecánica convencional | 4                   | 11            | 1.0  | 0.38-2.61 | 1        | 3                 | 0             | 9.6  | 1.74-53.3 | 0.017    | 5                   | 8             | 1.48 | 0.72-3.03 | 0.288    | 3                 | 4             | 2.07 | 0.535-8.06 | 0.363    |

Tabla 11. Mayor riesgo de alteración visual en presencia de enterocolitis IIA-IIB, sepsis sin germen aislado y uso de ventilación mecánica convencional. Incremento en el riesgo de alteración auditiva en la presencia de sepsis. ECN: enterocolitis necrozante, SDG: semanas de gestación.

\* Prueba exacta de Fisher

**Tabla 12. Relación entre factores de riesgo a nivel de sistema nervioso central y alteraciones en el neurodesarrollo a los 2 años de vida por peso al nacimiento, grupos <1500g y >1500g.**

| Variable                                | Alteración auditiva |                 |      |          |             | Alteración visual |                 |      |           |             | Alteración lenguaje |                 |      |         |             | Alteración motora |                 |      |         |             |
|-----------------------------------------|---------------------|-----------------|------|----------|-------------|-------------------|-----------------|------|-----------|-------------|---------------------|-----------------|------|---------|-------------|-------------------|-----------------|------|---------|-------------|
|                                         | <1500g<br>n=17      | >1500g<br>n=102 | OR   | IC 95%   | Valor<br>p* | <1500g<br>n=17    | >1500g<br>n=102 | OR   | IC 95%    | Valor<br>p* | <1500g<br>n=17      | >1500g<br>n=102 | OR   | IC 95%  | Valor<br>p* | <1500g<br>n=17    | >1500g<br>n=102 | OR   | IC 95%  | Valor<br>p* |
| HIV I-II                                | 3                   | 1               | 2.57 | 0.35-18  | 0.559       | 3                 | 1               | 2.57 | 0.35-18   | 0.559       | 6                   | 1               | 5.1  | 0.8-31  | 0.29        | 3                 | 1               | 2.57 | 0.35-18 | 0.559       |
| HIV III-IV                              | 2                   | 1               | 6    | 0.8-44   | 0.127       | 0                 | 0               | -    | -         | -           | 1                   | 1               | 3    | 0.2-34  | 0.455       | 0                 | 0               | -    | -       | -           |
| Leucoencefalomalacia<br>periventricular | 0                   | 0               | -    | -        | -           | 1                 | 0               | 9    | 1.6-49    | 0.2         | 1                   | 0               | 9    | 1.6-49  | 0.2         | 1                 | 0               | 9    | 1.6-49  | 0.2         |
| Neuroinfección con<br>gérmen aislado    | 0                   | 1               | -    | -        | -           | 0                 | 0               | -    | -         | -           | 0                   | 1               | -    | -       | -           | 0                 | 1               | -    | -       | -           |
| Crisis convulsivas                      | 1                   | 5               | 3    | 1.4-6.1  | 0.375       | 1                 | 0               | -    | -         | -           | 1                   | 4               | 3.7  | 1.6-8.6 | 0.313       | 1                 | 1               | 15   | 2.2-99  | 0.125       |
| Hiperbilirrubinemia                     | 4                   | 11              | 1.16 | 0.44-3.0 | 0.738       | 3                 | 2               | 4.8  | 0.89-26.0 | 0.081       | 8                   | 12              | 2.14 | 1.1-4.1 | 0.53        | 3                 | 6               | 1.6  | 0.4-5.6 | 0.432       |
| Retinopatía del prematuro               | 2                   | 3               | 1.25 | 0.5-2.8  | 0.558       | 1                 | 0               | 9    | 1.6-49    | 0.4         | 2                   | 2               | 1.5  | 0.6-3.3 | 1           | 2                 | 0               | 2.2  | 0.6-7.6 | 0.1         |

Tabla 12. Se observa el riesgo incrementado en los pacientes con hemorragia intraventricular grado I-II en todas las áreas del neurodesarrollo, siendo el área del lenguaje y auditiva las más afectadas. Se aprecia el predominio de alteraciones a nivel de audición, lenguaje y motor en relación a la presencia de crisis convulsivas. Seguido por la afección visual y del lenguaje asociado a hiperbilirrubinemia. HIV: hemorragia intraventricular.

\* Prueba exacta de Fisher

**Tabla 13. Relación entre otros factores de riesgo y alteraciones en el neurodesarrollo a los 2 años de vida por peso al nacimiento, grupos <1500g y >1500g.**

| Variable                             | Alteración auditiva |                 |      |         |             | Alteración visual |                 |    |        |             | Alteración lenguaje |                 |     |          |             | Alteración motora |                 |     |         |             |
|--------------------------------------|---------------------|-----------------|------|---------|-------------|-------------------|-----------------|----|--------|-------------|---------------------|-----------------|-----|----------|-------------|-------------------|-----------------|-----|---------|-------------|
|                                      | <1500g<br>n=17      | >1500g<br>n=102 | OR   | IC 95%  | Valor<br>p* | <1500g<br>n=17    | >1500g<br>n=102 | OR | IC 95% | Valor<br>p* | <1500g<br>n=17      | >1500g<br>n=102 | OR  | IC 95%   | Valor<br>p* | <1500g<br>n=17    | >1500g<br>n=102 | OR  | IC 95%  | Valor<br>p* |
| ECN IA-IB                            | 0                   | 3               | 1.25 | 0.5-2.8 | 0.509       | 0                 | 0               | -  | -      | -           | 2                   | 2               | 3   | 0.6-12.9 | 0.236       | 0                 | 0               | -   | -       | -           |
| ECN IIA-IIB                          | 1                   | 1               | 2    | 0.1-22  | 1           | 1                 | 0               | -  | -      | .333        | 2                   | 2               | 2   | 0.5-7.9  | 0.524       | 1                 | 2               | 1   | 0.14-7  | 1           |
| Sepsis sin germen aislado            | 3                   | 7               | 2.5  | 0.8-7.9 | 0.143       | 1                 | 1               | 6  | 0.4-86 | 0.268       | 6                   | 13              | 2.7 | 1.5-5.1  | 0.014       | 2                 | 6               | 2   | 0.4-8.2 | 0.32        |
| Infección nosocomial                 | 4                   | 2               | 2    | 0.5-7.6 | 0.592       | 2                 | 0               | -  | -      | 0.462       | 5                   | 4               | 1.2 | 0.5-2.7  | 1           | 3                 | 3               | 1   | 0.2-3.3 | 1           |
| Ventilación mecánica<br>convencional | 4                   | 11              | 1.25 | 0.4-3.1 | 0.716       | 3                 | 0               | -  | -      | 0.009       | 6                   | 7               | 2.9 | 1.2-6.9  | 0.047       | 3                 | 4               | 2.5 | 0.6-9.8 | 0.178       |

Tabla 13. Incremento en el riesgo de alteración visual ante la presencia de sepsis. Mayor riesgo de alteración en lenguaje y uso de ventilación mecánica convencional. ECN: enterocolitis necrotizante

\* Prueba exacta de Fisher

### 13. DISCUSIÓN

Se analizó una cohorte transversal en el periodo 2010 y 2014, con un total de 119 pacientes, menores a 28 días de vida, atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales y con seguimiento a los dos años de vida en la consulta externa a fin de describir las alteraciones neurológicas (alteración visual, auditiva, motora o de lenguaje) más frecuentes con las que se encontraban, y se observó que la alteración que predomina tanto para el grupo de peso menor a 1500g, como el grupo de menores de 34 SDG es a nivel del lenguaje, seguida por las alteraciones auditivas, motoras y visuales en orden decreciente. Se observó también que la presencia de sepsis neonatal sin germen aislado se relaciona a un mayor riesgo de presentar alteraciones neurológicas, principalmente visuales y auditivas, lo cual se compara a lo descrito por Msall y cols(28). quien señala que gran parte de los pacientes que cursan con sepsis, sepsis y ECN, o meningitis tienen secuelas neurológicas en su seguimiento a 5 años. Luregn y cols. prueba describen la asociación que existe entre la presencia de sepsis y la presencia de alteración en el neurodesarrollo en pacientes pretérmino extremo, independiente de otros factores asociados, en su estudio multicéntrico de 541 pacientes recién nacidos entre el 2000 y 2007 a las 24-27 SDG, 136 (25%) tenían sepsis probada, 169 (31%) sospecha de sepsis, y 44% no tenían signos de infección, posteriormente fueron valorados con la escala de Bayley y categorizados en alteración mental o psicomotora del desarrollo, parálisis cerebral o alteración visual o auditiva, este análisis multivariado confirma que la sepsis probada es un factor de riesgo independiente para desarrollar PC y alteración en el neurodesarrollo(13). La sepsis se asocia a un pobre pronóstico del neurodesarrollo debido a diversos mecanismos, primero los productos bacterianos y la tormenta de citosinas en el curso de la respuesta inflamatoria sistémica dañan directamente el cerebro prematuro y otros órganos como son el pulmón y la retina, lo que condiciona mayor riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar y/o retinopatía del prematuro. Segundo, la hipotensión arterial durante la sepsis causa isquemia cerebral y lesión durante la reperfusión, lo cual se relaciona a la presencia de leucomalacia periventricular o difusa, y distintos grados encefalopatía hipóxico-isquémica. Tercero, la sepsis es un indicador de gravedad en los prematuros, que se asocia a mayor tiempo de ventilación mecánica e infecciones asociadas. Y finalmente, la susceptibilidad a la sepsis refleja la inmadurez biológica de estos pacientes que per se obedece a mayor vulnerabilidad para desarrollar lesión cerebral(13). Por otra parte, Vohr y cols(35). describen la asociación HIV grado III a IV y género masculino para presentar mayor riesgo de alteraciones neurológicas a 18 y 22

meses de edad corregida, en nuestro caso, la presencia de hemorragia intraventricular grado I y II se asoció a la presencia de alteración en los cuatro áreas estudiadas, siendo hasta en 5 veces más frecuente para la alteración del lenguaje.

Se ha buscado la asociación entre el número de días con ventilación mecánica y el pronóstico neurológico a largo plazo, sin demostrarse hasta ahora que a mayor número de días de ventilación se presente un peor pronóstico. Sin olvidar que la necesidad de emplear este recurso suele estar relacionada a la gravedad del paciente y a mayor mortalidad. Gaillard y cols(36). encontraron que en pacientes ventilados por más de 27 días pero menos de 50 días, el 54% de los sobrevivientes tuvieron un desarrollo neurológico normal y el 15% una alteración leve, mientras que aquellos ventilados por más de 50 días sólo la mitad sobrevivió a 3 años y de estos menos de la mitad tuvieron un neurodesarrollo normal. En los resultados observados en nuestra población se reporta un OR 9.6 9.6 (1.74-53.3; p=0.017) para la presencia de alteración visual y de 2.9 (1.2-6.9; p=0.047) para alteración en el lenguaje.

#### **14. CONCLUSIONES**

El objetivo de este estudio es identificar las alteraciones en el neurodesarrollo más frecuentes y los factores de riesgo asociados para presentarlas en neonatos atendidos en nuestra institución en el seguimiento a dos años de vida. Tras el cual pudimos observar que en relación edad gestacional y el peso al nacimiento, la sepsis neonatal y el uso de ventilación mecánica influyen en la alteración de la adquisición de habilidades y del desarrollo neurológico, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura anglosajona. Lo que nos obliga a fortalecer las medidas de prevención de infecciones y minimizar en medida de lo posible el tiempo de tratamiento con ventilación mecánica en estos pacientes.

#### **15. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Falta de información en el expediente.

Falta de adiestramiento en el personal médico para la valoración objetiva del neurodesarrollo.

## 16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández Carrocera LA, Jonguitud Aguilar A, Ortigosa Corona E, Barrera Reyes RH, Martínez Cruz C, Ibarra Reyes M del P, et al. El neurodesarrollo a los dos años de vida de neonatos tratados en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Panam Salud Publica*. 1999. p. (5): 29–35.
2. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(3):290–7.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004; 297: 2357-2365
4. Van Vliet EOG, de Kieviet JF, Oosterlaan J, van Elburg RM. Perinatal infections and neurodevelopmental outcome in very preterm and very low-birth-weight infants: a meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2013;167(7):662–8.
5. Alshaikh B, Yusuf K, Sauve R. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* . 2013;33(7):558–64.
6. Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, Marret S, Vieux R, Aujard Y, et al. Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants. *Pediatrics*. 2013;132(2):e372–80.
7. Blancas Herrero María Cristina R. Neurodesarrollo al año de vida de recién nacidos de alto riesgo atendidos en un hospital de segundo nivel. *Rev Mex Neuroci*. 2011; 12(4): 171-173
8. Tobergte DR, Curtis S. *Neonatology at a Glance*. Second edition. Wiley-Blackwell. 2013. 1689-1699 .
9. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. FANAROFF AND MARTIN ' S NEONATAL- PERINATAL MEDICINE *Diseases of the Fetus and Infant*. 10th edition Elsevier. 205-234.
10. Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical Prognostic Messages From a Systematic Review on Cerebral Palsy. *Pediatrics*. 2012;130(5):e1285–312.
11. Christopher G. Pediatric Hearing Loss Resource. *Fam Pract News*. 2005;35(17):67.
12. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* . 2010;126(3):443–56.
13. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2011;128(2):e348–57.
14. Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, Asztalos E V., Roberts RS, Robertson CMT, et al. Using a Count of Neonatal Morbidities to Predict Poor Outcome in Extremely Low Birth Weight Infants: Added Role of Neonatal Infection. *Pediatrics*. 2009;123(1):313–8.
15. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and

- growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005;115(3):696–703.
16. Mestan KKL, Marks JD, Hecox K, Huo D, Schreiber MD. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med*. 2005;353(1):23–32.
  17. Aguilar Cordero<sup>1</sup> MJ, Sánchez López<sup>2</sup> AM, Villar<sup>3</sup> NM, Hermoso Rodríguez<sup>4</sup> E, Latorre García<sup>5</sup> J. Efecto de la nutrición sobre el crecimiento y el neurodesarrollo en el recién nacido prematuro; revisión sistemática. *Nutr Hosp Nutr Hosp*. 2015;31(2):716–29.
  18. Kalhan SC, Wilson-Costello D. Prematurity and programming: contribution of neonatal Intensive Care Unit interventions. *J Dev Orig Health Dis*. 2013;4(2):121–33.
  19. Ditzenberger G. Nutritional support for premature infants in the neonatal intensive care unit. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2014;26(2):181–98.
  20. Brown LD, Hendrickson K, Masor ML, Hay WW. High-protein formulas: evidence for use in preterm infants. *Clin Perinatol*. 2014;41(2):383–403.
  21. Lafeber HN, Van De Lagemaat M, Rotteveel J, Van Weissenbruch M. Timing of nutritional interventions in very-low-birth-weight infants: Optimal neurodevelopment compared with the onset of the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(2):556–60.
  22. Morgan C, McGowan P, Herwitker S, Hart a. E, Turner M a. Postnatal Head Growth in Preterm Infants: A Randomized Controlled Parenteral Nutrition Study. *Pediatrics*. 2013;133(1):e120–8.
  23. Anderson A, Burggren A. Cognitive and neurodevelopmental benefits of extended formula-feeding in infants. 2013. *Neuroimage*. 2014;100:706–9.
  24. Aguilar Cordero MJ, Sanchez Lopez a M, Mur Villar N, Herrnoso Rodriguez E, Latorre Garcia J. Effect of Nutrition on Growth and Neurodevelopment in the Preterm Infant: a Systematic Review. *Nutr Hosp*. 2015;31(2):716–29.
  25. Bozynski ME, Nelson MN, Matalon TA, O'Donnell KJ, Naughton PM, Vasan U, et al. Prolonged mechanical ventilation and intracranial hemorrhage: impact on developmental progress through 18 months in infants weighing 1,200 grams or less at birth. *Pediatrics*. 1987;79(5):670–6.
  26. Luchi JM, Bennett FC, Jackson JC. Predictors of neurodevelopmental outcome following bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child [Internet]*. 1991;145(7):813–7.
  27. Fernández Carrocera LA, Cano González R, Ortigosa Corona E, Barroso Aguirre J, Udaeta Mora E. Evolución neurológica y psicomotora a los dos años de vida de recién nacidos que fueron sometidos a ventilación asistida. *Bol méd Hosp Infant Méx*; 1997. 48(5):334–40.
  28. Msall ME. Neurodevelopmental surveillance in the first 2 years after extremely preterm birth: Evidence, challenges, and guidelines. *Early Human Development*. 2006. 82: 157-166
  29. Salazar a, Ramírez E, González R, Moncayo E. Modificaciones de la escala de Denver en la evaluación de las condiciones del neurodesarrollo, en niños atendidos con hipoxia neonatal en una unidad de terapia intensiva. *Rev Mex Neurocienc*. 2006;7(1):88–99.

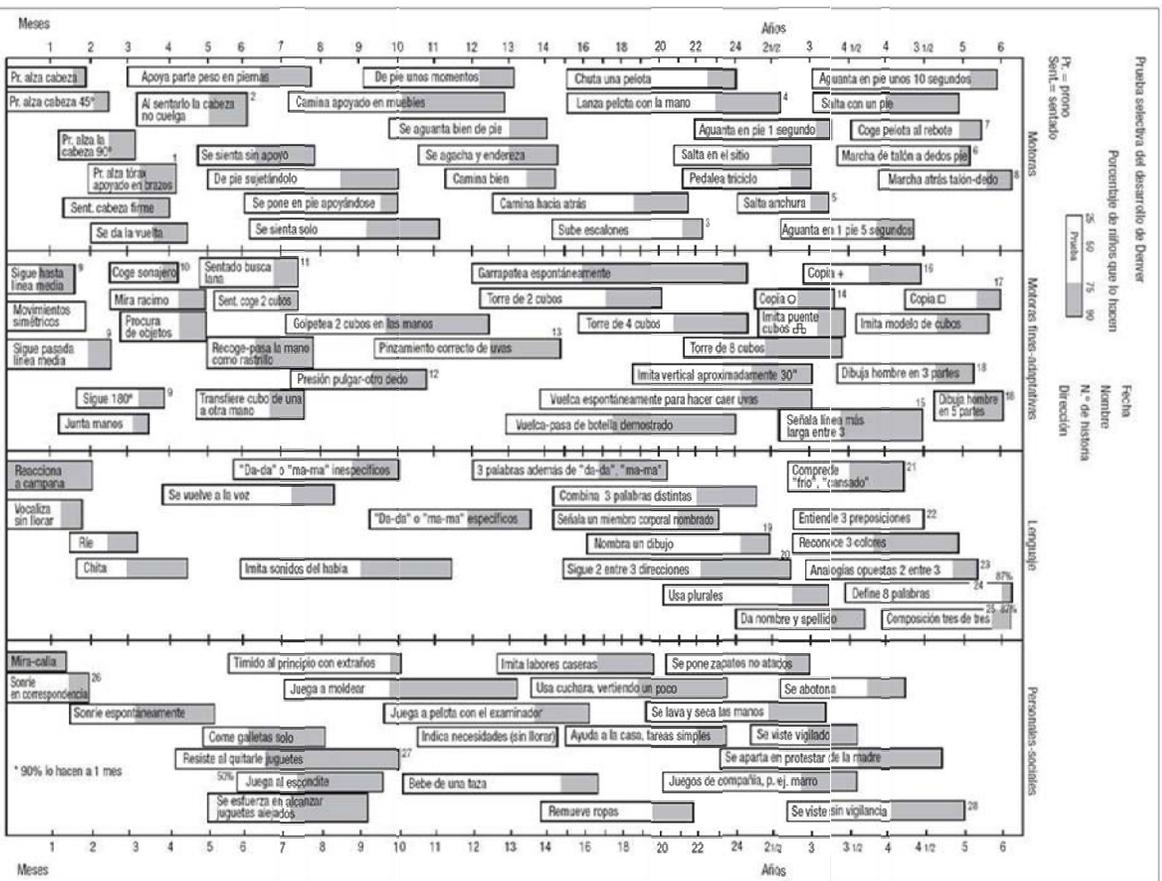
30. Manual para la evaluación de menores de cinco años con riesgo de retraso en el desarrollo. Primera Ed. México, D.F.: Secretaría de Salud; 13AD. 88 p.
31. Charkaluk ML, Truffert P, Fily A, Ancel PY, Pierrat V. Neurodevelopment of children born very preterm and free of severe disabilities: The Nord-Pas de Calais Epipage cohort study. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2010;
32. Schmidt B, Asztalos E V, Roberts RS, Robertson CMT, Sauve RS, Whitfield MF. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA.* 2003;289(9):1124–9.
33. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics.* 2011; 118: e349-357
34. Flores-compadre JL, Cruz F, Orozco G, Vélez A. Hipoxia perinatal y su impacto en el neurodesarrollo Perinatal hypoxia and its impact on neurodevelopment. 2013;8(1):26–31.
35. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics.* 2000;105(6):1216–26.
36. Gaillard E a, Cooke RW, Shaw NJ. Improved survival and neurodevelopmental outcome after prolonged ventilation in preterm neonates who have received antenatal steroids and surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84(3):F194–6.

## **17. CRONOGRAMA**

- Búsqueda de bibliografía: marzo-agosto 2015.
- Elaboración de antecedentes y marco teórico: marzo 2015 – mayo 2015.
- Finalización del protocolo: marzo 2016.
- Recolección de datos: marzo 2015 – diciembre 2016.
- Análisis de datos: Enero 2015 - Febrero 2016.
- Finalización de tesis y envío a publicación: Marzo 2016.

# 18. ANEXOS

## Escala de Denver



P = Pass-child successfully performs item, or caregiver reports that child does item

INTERPRETACIÓN DE LA ESCALA DE DENVER

La evaluación deberá hacerse en base a la edad ajustada calculando la edad gestacional y los días de vida.

| Age of child          | Year | Month           | Day              |
|-----------------------|------|-----------------|------------------|
| Age of Child          |      | 2               | 19               |
| 6 weeks premature     |      | -1<br>(30 days) | -14<br>(14 days) |
| Adjusted age of Child |      | 1               | 5                |

La línea roja representa el resultado del ítem evaluado,

F = Fail-child does not successfully perform item, or report from caregiver is that child does not do item

N O = No Opportunity-the child has not had the chance to perform the item, due to restrictions from the caregiver or other reasons (May only be used on report items)

R = For Refusal – the child refuses to attempt the item. You can minimize this by telling the child to do rather than asking. Report items cannot be scored as refusals.

