



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

**“Análisis de las alteraciones visuales en niños con Leucomalacia
Periventricular por medio de Potenciales Evocados”**

Tesis

Para obtener el grado de:

Maestra en Ciencias (Neurobiología)

Que presenta

Cintli Carolina Carbajal Valenzuela

Tutor

Dr. Efraín Santiago Rodríguez

Comité Tutoral

Dra. Sofía Yolanda Díaz Miranda

Dr. Héctor Adrián Poblano Luna

Dr. Carlos Manuel Valverde Rodríguez

Juriquilla, Querétaro. Junio de 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto de Neurobiología

Los miembros del Comité Tutorial certificamos que la tesis elaborada por: Cintli Carolina Carbajal Valenzuela cuyo título es: “Análisis de las alteraciones visuales en niños con Leucomalacia Periventricular por medio de Potenciales Evocados” se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Firma

Presidente

Dr. Gerardo Rojas Piloni

Secretario

Dr. Efraín Santiago Rodríguez

Vocal

Dra. Gloria A. Otero Ojeda

Suplente

Dr:a. Sofía Yolanda Díaz Miranda

Suplente

Dr. Luis Concha Loyola

Aprobado por el Comité Académico

Coordinador del Programa

RESUMEN

La leucomalacia periventricular causa necrosis de la sustancia blanca en porciones dorsales y laterales a los ángulos externos de los ventrículos laterales y cursa con problemas motores, sensoriales y cognitivos. Los potenciales evocados visuales permiten evaluar las características de la conducción de la vía visual. El objetivo del presente trabajo fue analizar las características de la conducción de la vía visual en niños con leucomalacia periventricular por medio de potenciales evocados visuales y compararlas con un grupo de niños sanos. Se estudiaron 11 niños sanos y 19 niños con leucomalacia periventricular (17 de tipo difuso y dos de tipo focal). Se estimuló con patrón reverso de tres tamaños 120', 60' y 15' y con diodos emisores de luz y se registró en las derivaciones Fz-Oz, Fz-O1 y Fz-O2. En la derivación Fz-Oz con estimulación con patrón reverso binocular de 120' los niños sanos tuvieron latencias de la N75, P100 y N135 de 84.45, 143.46 y 222.98 ms y amplitud N75-P100 de 31.20 μ V. Los niños con leucomalacia periventricular tuvieron latencias mayores de: 92.32, 159.51 y 265.05 ms ($p=0.059$, 0.230 y 0.0509) respectivamente con amplitud menor 24.86 μ V ($p=0.604$). Con estimulación binocular con patrón reverso de 60' los niños sanos tuvieron latencias de 91.31, 148.59 y 227.74 ms y amplitud 27.83 μ V. Los niños con leucomalacia periventricular tuvieron latencias mayores de 96.70, 160.44 y 253.47 ms ($p= 0.279$, 0.410 y 0.165) respectivamente con amplitud mayor de 32.16 μ V ($p= 0.654$). Con estimulación binocular con patrón reverso de 15', 7 niños sanos (63.63%) y 3 enfermos (15.78%) presentaron respuesta ($p=0.0116$). Se concluye que los niños con leucomalacia periventricular tienden a tener un retardo en la conducción de las vías visuales genículo-calcarinas con ausencia de potenciales en el tamaño de patrón de 15'.

Palabras clave: Daño cerebral perinatal, Leucomalacia periventricular, Potenciales evocados visuales, Vía visual.

SUMMARY

Periventricular leukomalacia is characterized by necrosis of cerebral white matter in lateral and dorsal portions of the lateral ventricles at external angles, that cause motor, sensory and cognitive deficits. Visual evoked potentials allow for the assessment of visual pathway conduction characteristics. The aim of this study was to analyze the conduction characteristics of the visual pathways of children with periventricular leukomalacia using visual evoked potentials in order to make a comparison to group of healthy controls. We studied 11 healthy children and 19 children diagnosed with periventricular leukomalacia (17 diffuse type and two focal type). Pattern-reversal stimuli were presented in three different sizes 120', 60' and 15' and also light-emitting diodes with Fz-Oz, Fz-O1 y Fz-O2 derivations were recorded. In Fz-Oz derivation with binocular pattern-reversal stimuli of 120', healthy children had latencies in N75, P100 and N135 of 84.45, 143.46 and 222.98 ms, and amplitudes in N75-P100 of 31.20 μ V respectively. Children with periventricular leukomalacia had larger latencies of 92.32, 159.51 and 265.05 ms ($p=0.059$, 0.230 y 0.0509), respectively, with shorter amplitudes of 24.86 μ V respectively ($p=0.604$). With 60' binocular pattern-reversal stimuli healthy children had latencies of 91.31, 148.59 and 227.74 ms and an amplitude of 27.83 μ V. Children with periventricular leukomalacia had larger latencies of 96.70, 160.44 and 253.47 ms ($p= 0.279$, 0.410 and 0.165), respectively, with higher amplitudes of 32.16 μ V ($p= 0.654$). With binocular pattern-reversal stimuli of 15', 7 (63.63%), healthy children and 3 (15.78%) children with periventricular leukomalacia presented visual evoked potentials ($p = 0.0116$). We conclude that children with periventricular leukomalacia tend to have delays in geniculo-calcarine visual pathway conduction presenting with the absence of visual evoked potentials in pattern-reversal size of 15'.

Key words: Perinatal brain injury, Periventricular leukomalacia, Visual evoked potentials, Visual pathway.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme ser una de sus alumnas y ser partícipe de su esfuerzo por mejorar nuestro país a través de la educación.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por otorgarme su apoyo para sostener mis estudios. Becario No. 220969.

A la Dirección General de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme brindado la oportunidad de formar parte de la Maestría en Ciencias (Neurobiología). Becario No. 509003168.

Al Instituto de Neurobiología por permitirme ser alumna y contribuir a mi formación, en especial a la Dra. Thalía Harmony Baillet por brindarme todas las facilidades para realizar este trabajo.

Al Dr. Efraín Santiago Rodríguez por su paciente guía durante mi inicio en la investigación, su disposición para compartir conocimiento, su amistad y confianza.

A los doctores Sofía Díaz Miranda, Carlos Manuel Valverde Rodríguez, Héctor Adrián Poblano Luna, Gloria A. Otero Ojeda, Gerardo Rojas Piloni y Luis Concha por asesorar mi trabajo y orientarme en el desarrollo del mismo.

A la M. en C. Leonor Casanova Rico por su ayuda durante toda mi estancia.

Al Dr. Antonio Fernández Bouzas y al técnico David Ávila de la Unidad de Resonancia Magnética por su apoyo en la toma y procesamiento de las imágenes.

A la Lic. Ma. de Lourdes Lara Ayala por su apoyo en la Unidad de Videoconferencia.

A la M. en C. Lauren Cychk, a Teresa Álvarez Vázquez, al Ing. Héctor Belmont, a la Lic. Paulina Álvarez García y al laboratorista Oscar González Rosas por su apoyo a este proyecto.

A Fabián mi compañero de vida, mis padres, mis hermanas y a toda mi familia por el apoyo recibido.

A mis amigos por ser parte de este periodo de formación.

A los niños que ingresaron al estudio y a sus padres por su paciencia y esfuerzo.

DEDICATORIAS

Dedico este trabajo a mi hijo Pablo, a Fabián, y a mis padres.

Índice

RESUMEN	iii
SUMMARY	iv
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.2 DAÑO CEREBRAL PERINATAL	3
2.3 LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR	4
2.2.1 Concepto	4
2.2.2 Incidencia	4
2.2.3 Patogénesis	5
2.2.4 Diagnóstico	10
2.3 FUNCIÓN VISUAL	14
2.4 POTENCIALES EVOCADOS VISUALES	21
2.4.1 Potenciales evocados visuales y el diagnóstico temprano de alteraciones visuales en bebés	25
2.4.2 Potenciales evocados visuales en bebés con leucomalacia periventricular	26
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	29
5. HIPÓTESIS	29
6. OBJETIVOS	30
7. MÉTODO	30
7.1 DISEÑO DE ESTUDIO	30
7.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	30
7.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	30
7.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	31

7.5 PROCEDIMIENTO	31
7.6 ANÁLISIS DE RESULTADOS	33
8. RESULTADOS	35
8.1 IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA	35
8.2 POTENCIALES EVOCADOS VISUALES	40
8.2.1 Patrón reverso. Latencias y amplitudes	40
8.2.2 Diodos emisores de luz. Latencias y amplitudes	46
9. DISCUSIÓN	52
9.1 IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA	52
9.2 POTENCIALES EVOCADOS VISUALES	56
10. CONCLUSIONES	61
11. REFERENCIAS	62
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	63

1. INTRODUCCIÓN

Gracias al desarrollo de los cuidados intensivos neonatales la mortalidad por prematuridad y bajo peso al nacer ha disminuido considerablemente. Sin embargo, los niños que sobreviven manifiestan diversas alteraciones en el funcionamiento cerebral. Se ha definido al daño cerebral perinatal como el conjunto de alteraciones que ocurre entre las 20 semanas de gestación y los 28 días después del nacimiento, que altera la función y la estructura del sistema nervioso (Folkerth, 2007).

Las entidades nosológicas más frecuentemente asociadas al daño cerebral perinatal son la encefalopatía hipóxico-isquémica, la necrosis neuronal selectiva, el *status marmoratus*, los infartos cerebrales parasagitales y el infarto cerebral isquémico focal y multifocal. En niños prematuros son frecuentes la hemorragia de la matriz germinal y la leucomalacia periventricular. La asociación encefalopatía hipóxica-isquémica, prematuridad e infecciones intrauterinas actúan en forma sinérgica para provocar la leucomalacia periventricular (Volpe, 2000).

La leucomalacia periventricular es una enfermedad que afecta principalmente a prematuros que cursan con encefalopatía hipóxico-isquémica, produce necrosis de la sustancia blanca en una distribución dorsal y lateral a los ángulos externos de los ventrículos laterales de forma difusa o focal (Volpe, 2005). En Estados Unidos aproximadamente entre el 60 y el 90% de los bebés con leucomalacia periventricular desarrollan meses o años después parálisis cerebral infantil como principal secuela. La leucomalacia periventricular cursa con alteraciones en el movimiento y la postura, aunque también puede presentar alteraciones auditivas, visuales, cognitivas, de lenguaje y epilepsia. Por lo anterior, la leucomalacia periventricular se considera una de las entidades más frecuentes del daño cerebral perinatal y un problema de salud pública a nivel mundial (Volpe, 2001).

La visión es de gran importancia en la percepción del medio externo de un individuo. Gran parte de la información que se procesa a nivel cerebral se ha obtenido por esta vía. La visión juega un papel crucial en el desarrollo temprano de las habilidades motoras y cognitivas (Cioni et al., 2000). El procesamiento de los estímulos visuales es sumamente complejo e involucra a

muchos elementos del sistema nervioso central. La vía visual comienza en la retina con los fotorreceptores y tres capas más de células. Los axones de las células ganglionares forman el nervio óptico y un porcentaje de sus fibras se decusan en el quiasma óptico formando las cintillas ópticas. El primer relevo sináptico se lleva a cabo en el núcleo geniculado lateral. La información llega hasta la corteza visual primaria a través de la vía parvocelular y magnocelular. La corteza visual primaria establece conexiones sinápticas con el área visual secundaria o extra estriada hasta la vía dorsal o la vía ventral dependiendo del tipo de información visual. El procesamiento de la información obtenida requiere del reconocimiento de determinados elementos del medio como el movimiento, la profundidad, la forma y el color. El tiempo de conducción y la calidad de la imagen que el individuo obtiene, dependen de la integridad ocular, de las vías visuales y de las diferentes áreas corticales visuales (Kandel y Wurtz, 2000).

El registro de los potenciales evocados visuales es una técnica neurofisiológica que permite analizar la actividad eléctrica de algunas estructuras visuales ante un estímulo visual sincrónico. Esta técnica se ha utilizado como recurso diagnóstico en el análisis de diversos procesos de percepción visual, en la detección de lesiones de las vías visuales y de las áreas corticales visuales, en enfermedades como la neuritis óptica y la esclerosis múltiple entre otras (Chiappa, 1997).

La leucomalacia periventricular es una entidad que frecuentemente afecta a la sustancia blanca en forma difusa o focal y que se ha reconocido produce alteraciones motoras, visuales, auditivas y cognitivas. Los potenciales evocados visuales han demostrado ser una técnica muy útil en el análisis de los procesos visuales en enfermedades de adultos que afectan a las vías visuales como la esclerosis múltiple. Sin embargo, hasta el momento son escasos los estudios reportados sobre las alteraciones visuales en niños con leucomalacia periventricular. Consecuentemente, el objetivo del presente estudio es analizar los procesos visuales por medio de potenciales evocados visuales en un grupo de niños con leucomalacia periventricular focal y difusa. Lo anterior contribuirá a realizar de forma temprana el diagnóstico y tratamiento de los déficits sensoriales en niños con daño cerebral perinatal y en especial de los afectados por leucomalacia periventricular.

2. ANTECEDENTES

2.1 DAÑO CEREBRAL PERINATAL

El daño cerebral perinatal es aquel que ocurre entre las 20 semanas de gestación y los 28 días después del nacimiento, altera la función y la estructura del sistema nervioso central (Folkerth, 2007). Entre los principales factores de riesgo para el daño cerebral perinatal se han identificado la asfixia perinatal, el retraso del crecimiento intrauterino, productos de embarazos múltiples, enfermedad hemorrágica del recién nacido, bajo peso al nacer, prematuridad e infección neonatal. En su mayoría, los factores de riesgo desencadenan rutas citotóxicas en cascada que concluyen en la muerte neuronal o de las células de la glía. Cuando el daño es secundario a procesos hipóxico-isquémicos, que es la causa más común, predomina la muerte apoptótica o programada (Plessis y Volpe, 2002).

Las principales entidades nosológicas del daño cerebral perinatal son la encefalopatía hipóxico-isquémica y encefalopatías metabólicas (hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, hiperamonemia). Los datos clínicos que arroja la encefalopatía hipóxico-isquémica dependen del grado de prematuridad. Predominantemente, en niños a término se observa necrosis neuronal selectiva, status marmoratus, daño cerebral parasagital y daño cerebral isquémico focal y multifocal y en niños prematuros infarto hemorrágico periventricular y leucomalacia periventricular (Volpe, 2000).

Es necesario realizar un diagnóstico temprano del daño cerebral perinatal. Esto es difícil en los recién nacidos puesto que los signos o síntomas son muy sutiles y pasan desapercibidos aún con un examen neurológico exhaustivo. Algunas de las secuelas del daño cerebral perinatal son la parálisis cerebral infantil, alteraciones sensoriales, retraso mental, alteraciones del lenguaje o aprendizaje y epilepsia (Volpe, 2000).

Los dos factores de riesgo más frecuentes para la instalación del daño cerebral perinatal son la prematuridad y la hipoxia. La alta frecuencia de estos factores hace que la leucomalacia periventricular sea una de las entidades más importantes y frecuentes del daño cerebral perinatal. Además, se considera que la leucomalacia periventricular es en muchos casos el antecedente de la parálisis cerebral infantil (Rosenbaum, 2006).

2.2 LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR

2.2.1 Concepto

La leucomalacia periventricular es una enfermedad que afecta principalmente a prematuros con el antecedente de encefalopatía hipóxico-isquémica y que produce necrosis de la sustancia blanca en una distribución dorsal y lateral a los ángulos externos de los ventrículos laterales (Volpe, 2000).

Little describió en 1853 uno de los primeros casos de leucomalacia periventricular, la denominó diplegia espástica y la relacionó con la asfixia y un nacimiento prematuro. En 1867 en estudios post-mortem Virchow describió áreas de sustancia blanca blandas alrededor de los ventrículos laterales y la llamo "Encefalomiелitis Congénita". Relacionó las lesiones con inflamación e infección en las madres, observó que el niño desarrolla diplegia y retraso mental (Para revisión ver Blumenthal, 2004).

Más adelante, en 1877 Parrot llamó a este padecimiento "Esteatosis Intersticial Difusa" y propuso que las áreas afectadas se encontraban lejanas al suministro de sangre, por lo que estableció que la causa era la isquemia. Observó que las lesiones se localizaban principalmente en la sustancia blanca inmadura y por tanto la más vulnerable a factores circulatorios y nutricionales. Finalmente, en 1962 Banker y Larroche usaron el término "Leucomalacia Periventricular" para describir una serie de cambios en el tejido de la sustancia blanca de niños prematuros. Estos autores describieron que la leucomalacia periventricular inicia con necrosis cerebral, coagulación y licuefacción, seguido por una alta actividad de los macrófagos y dos semanas después desarrollo de zonas quísticas (Blumenthal, 2004).

2.2.2 Incidencia

El daño a la sustancia blanca es la forma más común de daño del cerebro pretérmino (Khwaja y Volpe, 2008). Se refiere que el 50% de los niños que nacen con un bajo peso (entre 500g y 1500g) desarrollan alguna deficiencia cognitiva. Entre el 3 y 15% de niños con bajo peso desarrollan leucomalacia periventricular, este número aumenta en niños prematuros. Aproximadamente el 10% de los niños con muy bajo peso al nacimiento desarrollan parálisis cerebral infantil; la cual en el 90% de los casos es secundaria a leucomalacia periventricular (Volpe, 2000). En niños a término, la

leucomalacia periventricular se manifiesta por retraso del desarrollo, anormalidades neurológicas y en algunos casos diplegia espástica (Blumenthal, 2004).

2.2.3 Patogénesis

Los recién nacidos prematuros tienen características cerebrales que los predisponen a presentar leucomalacia periventricular. Entre las más importantes se encuentran la vascularización deficiente, la falta de regulación del flujo sanguíneo cerebral y la constitución de la sustancia blanca por preoligodendrocitos. Ante un evento de hipoxia-isquemia estas características facilitan el daño a la sustancia blanca y en consecuencia el deterioro del proceso de mielinización (Khwaja y Volpe, 2008) (Figura 1).

Los factores patogénéticos primarios de la leucomalacia periventricular son la hipoxia-isquemia y la inflamación-infección. Los secundarios, la excitotoxicidad y el ataque de radicales libres.

Mecanismos Primarios. Por razones fisiológicas y vasculares la hipoxia-isquemia es un factor patogénético muy importante en niños prematuros. Los vasos sanguíneos que están en la superficie pial llegan hasta la sustancia blanca profunda y sus terminaciones que forman el campo distal arterial son más sensibles a las fallas de la perfusión cerebral. Estos vasos sanguíneos se desarrollan en las últimas 16 semanas de gestación, por lo que en niños prematuros una isquemia ligera puede causar lesiones necróticas focales. El desarrollo de vasos sanguíneos periféricos penetrantes que consisten en arterias penetrantes largas y cortas ocurren hasta el último trimestre del embarazo, de tal forma que en prematuros se observa una disminución en la perfusión de las zonas terminales y limítrofes, muy vulnerables a la isquemia, dando lugar a la leucomalacia periventricular difusa (Khwaja y Volpe, 2008).

Normalmente el flujo sanguíneo cerebral es independiente de la presión sanguínea por diversos mecanismos de autorregulación. En la autorregulación cerebrovascular normal el flujo cerebral sanguíneo se mantiene constante en un rango amplio de presión sanguínea gracias a la acción de las arteriolas cerebrales. Las arteriolas se dilatan o contraen dependiendo de si la presión

Niño pretérmino enfermo (menor de 32 semanas)

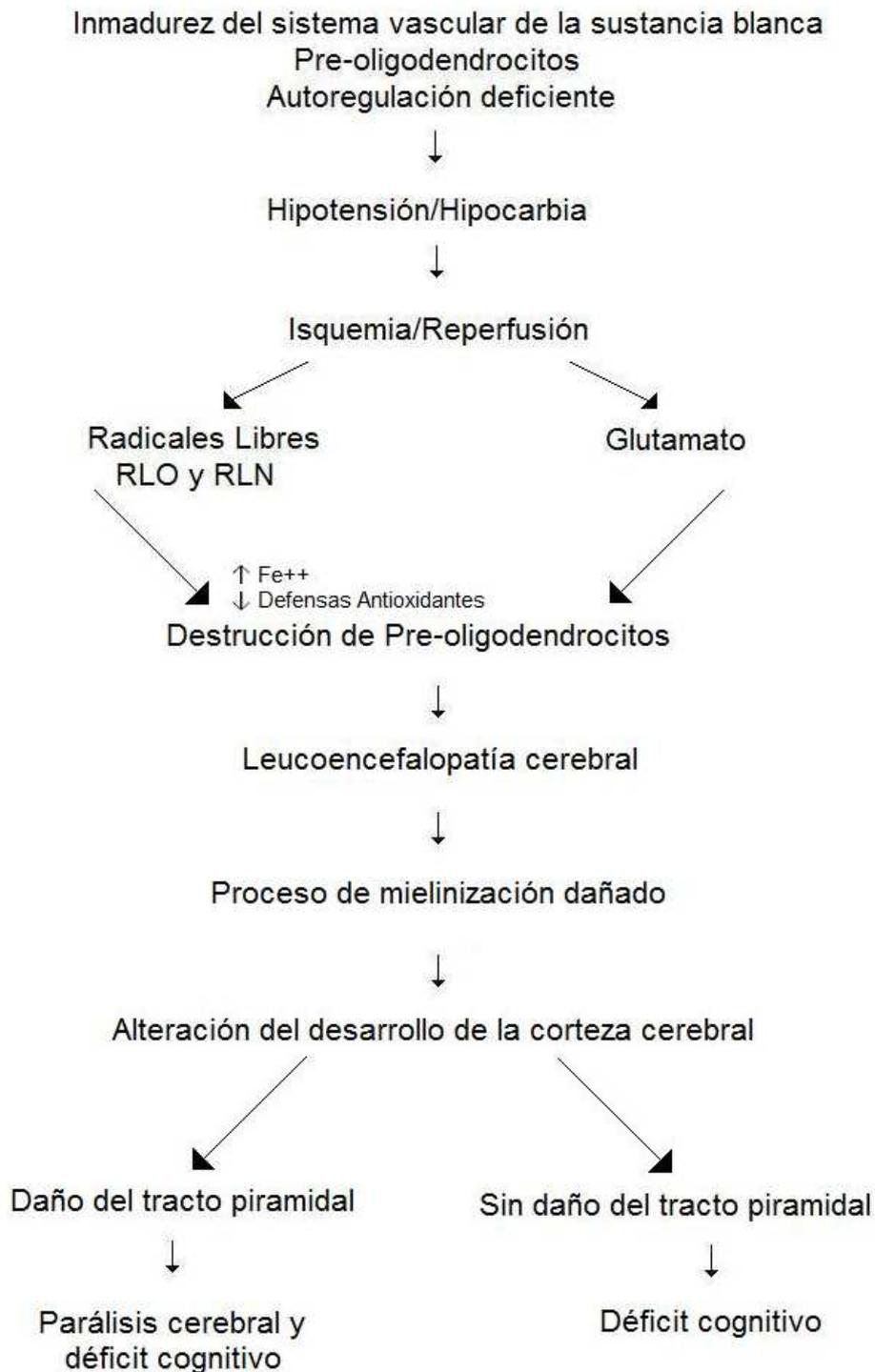


Figura 1. Fisiopatología de la Leucomalacia Periventricular. Características del recién nacido prematuro, mecanismos primarios y secundarios que actuando sinérgicamente dañan el proceso de mielinización. Modificado de Blumenthal, 2004.

sanguínea disminuye o aumenta respectivamente (Boylan et al., 2000).

El tono vascular depende de un balance entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores y está regulado por varios mecanismos entre los que se encuentran los factores endoteliales. Uno de los mecanismos endoteliales consiste en la liberación de factores vasoactivos (óxido nítrico, prostaciclina y factores hiperpolarizantes derivados del endotelio o endotelina) que afectan la musculatura vascular subyacente. En estados fisiopatológicos como la hipoxia, la liberación de estos factores puede estar alterada (Faraci y Heistad, 1998). En los niños con leucomalacia periventricular estos mecanismos no funcionan adecuadamente, por lo que la circulación cerebral se convierte en pasiva. Un pequeño decremento de la presión sanguínea provoca fácilmente disminución en el flujo sanguíneo cerebral y por lo tanto necrosis celular en áreas de la sustancia blanca (Volpe, 2001). Fukuda et al. (2006) midieron la velocidad del flujo sanguíneo cerebral en las distintas arterias que perfunden al cerebro, (arterias cerebrales anteriores, medias y posteriores, arterias carótidas internas y arteria basilar) en recién nacidos prematuros de muy bajo peso con y sin leucomalacia periventricular quística. Encontraron que el flujo sanguíneo cerebral total está disminuido en casos de leucomalacia periventricular quística y que esta disminución se da principalmente en las primeras horas después del nacimiento.

En los últimos años, se ha reportado que los oligodendrocitos son especialmente sensibles y vulnerables al daño cerebral en los niños prematuros. Skoff et al. (2001) describieron que existe una regulación a la baja de los productos del gen de mielina en zonas subventriculares y de sustancia blanca adyacente después del daño isquémico cerebral. En la ontogenia de los oligodendrocitos se reconocen cuatro etapas, el progenitor de oligodendrocito, el preoligodendrocito, el oligodendrocito inmaduro y el oligodendrocito maduro. La maduración de estas células es paralela a su proceso de migración. Tanto la migración como la diferenciación dependen de diversos factores tales como el factor del crecimiento de fibroblastos básico, la neurotrofina-3, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, los factores del crecimiento parecidos a la insulina, la neurregulina, miembros de la familia de la interleucina 6, y hormona tiroidea. Las primeras dos etapas son premielinizantes, las segundas mielinizantes. Entre las 24 y las 32 semanas de

gestación predominan los preoligodendrocitos. Al estar en una fase de pre-mielinización se ven altamente afectados por la leucomalacia periventricular influyendo directamente en el incremento de volumen de la sustancia blanca y en el desarrollo axonal (Volpe, 2009).

Se sabe que las hormonas tiroideas juegan un papel importante en la proliferación y diferenciación de las células gliales. Los oligodendrocitos tienen acarreadores membranales y receptores nucleares a hormonas tiroideas y en los casos de hipotiroidismo congénito se observa retraso mental profundo y otras anomalías neurológicas. En etapas tempranas de mielinización las hormonas tiroideas facilitan la expresión de las glicoproteínas asociadas a la mielina afectando la estabilidad de nuevos ARNm. En modelos experimentales de hipotiroidismo los oligodendrocitos expresan menor ARNm de las principales proteínas de mielina como la proteína básica de mielina y la glicoproteína asociada a la mielina. Más recientemente se mostró que las hormonas tiroideas participan en el mecanismo de detención del ciclo de los oligodendrocitos mielinizadores lo que ha resultado de gran importancia en la investigación de enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple en las que la administración de T4 acelera y mejora la remielinización (García-Segura et al., 1996; Fernández M et al., 2004).

Uno o dos días después del daño por hipoxia-isquemia se observa incremento de la ecogenicidad en el ultrasonido que si persiste después de una semana, evoluciona en quistes periventriculares. Las zonas quísticas se absorben y desaparecen en los siguientes 2 o 3 meses, en ocasiones sólo queda ventriculomegalia como secuela. Más de la mitad de los casos desarrollan parálisis cerebral infantil. Cuando las lesiones quísticas afectan la parte medial del tracto córticoespinal suele presentarse diplegia espástica. La manifestación clínica de parálisis cerebral infantil está altamente influenciada por la extensión y el sitio donde aparecen las lesiones. Las lesiones de la región parieto-occipital suelen tener el peor pronóstico; por el contrario si se manifiestan aisladas en la zona frontal el pronóstico parece ser mejor (Staudt et al., 2003).

El daño por Infección/inflamación es el segundo mecanismo en importancia que desencadena el daño de la sustancia blanca. La infección fetal o intrauterina activa la respuesta inmune que incrementa el número de

citocinas en la sangre. Las principales formas de infección son: infección de la decidua, del líquido amniótico, la placenta y corioamnionitis. La infección postnatal se presenta con mayor frecuencia en niños con bajo peso al nacer. Existe una alta relación entre infección y el desarrollo de leucomalacia periventricular (Khwaja y Volpe, 2008). La infección puede incrementar la vulnerabilidad del cerebro al daño hipóxico-isquémico. (Plessis y Volpe, 2002).

Mecanismos Secundarios. Daño por Citocinas. El daño que causan las citocinas puede ser por tres vías, la primera inhibiendo la diferenciación de los precursores de oligodendrocitos, la segunda estimulando su apoptosis y la tercera causando degeneración de las vacuolas de la mielina. Recientemente se ha observado que la toxicidad de las citocinas puede estar mediada por cambios en el transporte del glutamato. Cuando las citocinas proinflamatorias atacan a los astrocitos, que actúan como transportadores y recapturadores de glutamato, este queda libre en proporciones mayores, y se potencia el estrés oxidativo mediado por glutamato. Lo anterior sugiere que la neurotoxicidad de la citocina está causada, al menos en menor parte, por el daño astrocítico. Las citocinas pueden liberarse por un proceso infeccioso, ya sea de la madre, del feto o del recién nacido aunque también por hipoxia-isquemia (Plessis y Volpe, 2002).

Las citocinas encontradas en la leucomalacia periventricular son principalmente interferon γ y el factor de necrosis tumoral α . Los receptores de interferon γ se encuentran en la superficie de los preoligodendrocitos. El efecto de toxicidad de interferon γ está potenciado por el factor de necrosis tumoral α y es principalmente la producción de óxido nítrico lo que desencadena la producción de especies tóxicas (Khwaja y Volpe, 2008).

Daño por Radicales Libres. Los radicales libres responsables de la muerte de los preoligodendrocitos son las especies reactivas de oxígeno y las especies reactivas de nitrógeno. La vulnerabilidad de los preoligodendrocitos a los radicales libres depende de su maduración. Durante la maduración se da el desarrollo de la enzima catalasa y el incremento de defensas antioxidantes como la superóxido dismutasa y la adquisición de hierro (Khwaja y Volpe, 2008).

Los astrocitos suelen ser fuentes claves de óxido nítrico, lo cual incrementa potencialmente el daño por estrés nitrativo. El otro componente necesario para la formación de especies reactivas a nitrógeno es el peroxinitrito, que proporcionan la microglía activada y los preoligodendrocitos.

La microglía juega un papel central en la producción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, rol que es potenciado por la combinación de hipoxia-isquemia e infección/inflamación. En el componente difuso de la leucomalacia periventricular se ha encontrado microgliosis como respuesta del sistema inmune, lo que incrementa la secreción de especies tóxicas y como consecuencia, el daño a los preoligodendrocitos. Algunos estudios describen que la cantidad de microglía está aumentada en la sustancia blanca en el periodo más vulnerable a leucomalacia periventricular, lo cual favorecería el daño por activación de esta población celular (Billiard et al., 2006).

Excitotoxicidad. La inmadurez hace a los preoligodendrocitos vulnerables a la excitotoxicidad por glutamato. El incremento extracelular de este neurotransmisor está mediado principalmente por los transportadores de glutamato y los axones. El incremento de glutamato más notable ocurre horas después del daño a la sustancia blanca. Los preoligodendrocitos contienen receptores a glutamato como el AMPA/kainato. Una activación excesiva lleva a la muerte celular. En el periodo crítico de vulnerabilidad los preoligodendrocitos sobreexpresan receptores AMPA/kainato y a otros neurotransmisores. En el proceso de toxicidad mediada por receptores también la permeabilidad al calcio aumenta a través de los receptores NMDA. La administración de un antagonista del receptor AMPA/kainato como el 6-nitro-7-sulfamoylbenzo(f)quinoxaline-2,3-dione (NBQX), puede prevenir el daño en la sustancia blanca de crías de ratas (Follet et al., 2000).

2.2.4 Diagnóstico

Es importante realizar un diagnóstico temprano de la leucomalacia periventricular que permita mayores posibilidades de intervención. El diagnóstico debe constar de un examen neurológico y un examen de Indicadores metabólicos (glucosa, calcio, oxígeno y creatinina) (Nadgyman et al., 2001).

Los datos clínicos que arroja la leucomalacia periventricular son sutiles. En la presencia de necrosis focales se observa durante el periodo neonatal

debilidad de las extremidades inferiores y a largo plazo diplejía espástica, déficit intelectuales y déficit visuales. Las manifestaciones clínicas dependen en gran medida de la topografía de las necrosis.

Las técnicas de neuroimagen son muy útiles en el diagnóstico de leucomalacia periventricular. El ultrasonido, la tomografía computarizada y la imagen por resonancia magnética son técnicas bien establecidas para el diagnóstico de esta enfermedad. Recientemente otras técnicas derivadas de la imagen por resonancia magnética como las imágenes en T2, imágenes del tensor de difusión y la resonancia magnética sensible a difusión han mostrado ser óptimas para detectar alteraciones en el proceso de la mielinización (Counsell et al., 2003B. Inder et al., 1999B).

En la fase aguda de la leucomalacia periventricular las imágenes obtenidas por ultrasonido se caracterizan por zonas con hiperecogenicidades bilaterales nodulares periventriculares.

Durante el periodo neonatal temprano en la imagen por resonancia magnética se observan zonas de hipointensidad en las regiones periventriculares en imágenes T1 e hiperintensidad en imágenes T2. Generalmente estas áreas evolucionarán a quistes y dilatación de los ventrículos laterales, especialmente en la región de la sustancia blanca parietal posterior adyacente al cuerno occipital. También se observan hipointensidades en imágenes T1 e hiperintensidades en imágenes T2 cercanas a las áreas quísticas, lo que podría representar el componente difuso del daño a la sustancia blanca. Cuando el estudio se hace a una edad equivalente de 40 semanas de edad gestacional, se encuentran lesiones quísticas incorporadas a los ventrículos laterales, lo que se observa como dilataciones de las astas posteriores (Counsell et al., 2003A).

El volumen de la sustancia gris y la sustancia blanca se encuentran afectados en la leucomalacia periventricular. Inder et al. (1999A) compararon la cantidad de sustancia gris cortical en tres grupos. El primer grupo estaba formado por niños prematuros que presentaron leucomalacia periventricular, el segundo por niños prematuros sin leucomalacia periventricular y el último por niños nacidos a término. Se encontró que la cantidad de sustancia gris cortical era menor en los niños prematuros con leucomalacia periventricular (175.5 ml)

en comparación con los niños prematuros sin leucomalacia periventricular (211.7 ml) y con los niños sanos (218.8 ml).

La leucomalacia periventricular puede clasificarse en dos tipos. El tipo difuso se observa en los niños extremadamente prematuros. El tipo focal en los niños que nacen con más de 26 semanas de gestación. Cada uno manifiesta distintos datos clínicos (Figura 2).

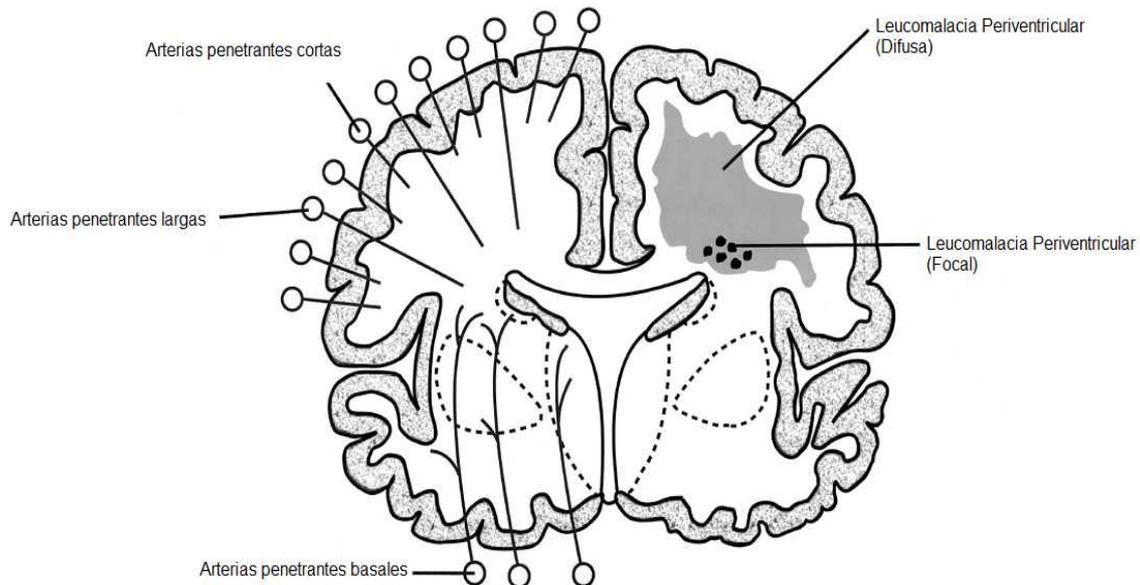


Figura 2. Localización de la Leucomalacia Periventricular y vascularización. Representación esquemática de un corte coronal del cerebro. En un hemisferio se muestran los dos tipos de leucomalacia periventricular en el otro la vascularización cerebral. Modificado de Volpe, 2001.

El tipo difuso consiste en daño de la sustancia blanca central sin formación de necrosis focales. Es debido a la pérdida de los oligodendrocitos premielinizadores, astrogliosis, infiltración microglial, atrofia de la sustancia blanca, ventriculomegalia, inmadurez en las circunvoluciones y espacios subaracnoideos ampliados. (Inder et al., 2003). La leucomalacia periventricular difusa es la forma más leve y común de daño en la sustancia blanca, compromete de menor manera el desarrollo de sintomatología clínica posterior (Volpe, 2003).

El componente difuso no se detecta en estudios ultrasonográficos por lo que es necesario utilizar imagen por resonancia magnética. A través de imágenes T2 de resonancia magnética se observa hiperintensidad difusa excesiva que representa una anomalía de la sustancia blanca encontrada

en el 75% de los niños prematuros (Counsell et al., 2003B). Existen distintos grados de hiperintensidad en la sustancia blanca pero se puede decir que se presenta hiperintensidad difusa excesiva cuando se observan áreas generalizadas con una intensidad cercana a la que presenta el líquido cefalorraquídeo (Maalouf et al., 2001). Se encuentran características tales como incremento del espacio extracelular, disminución del diámetro de los axones y retraso de la maduración (Blumenthal et al., 2004). La expresión de hiperintensidad difusa excesiva en la sustancia blanca está altamente relacionada a un bajo coeficiente de desarrollo y su etiología aún no está clara. (Dyet et al., 2006).

Mediante la técnica de tensores de difusión se obtiene la tractografía. Gracias a esta, podemos conocer el grado de anisotropía y la orientación de cada pixel lo que permite la reconstrucción de tractos de sustancia blanca. La tractografía puede evaluar lesiones focales de la leucomalacia periventricular focal. En un estudio reciente se utilizó la tractografía por difusión para conocer los valores de anisotropía fraccional de las radiaciones geniculocalcarinas de niños prematuros (Bassi et al., 2008). Simultáneamente se realizó una evaluación de la función visual. Los valores obtenidos en la evaluación visual se correlacionaban con los valores de anisotropía fraccional de las radiaciones geniculocalcarinas y no con los valores de otras zonas de sustancia blanca.

Los niños con edad gestacional por arriba de las 26 semanas desarrollan el tipo focal, en su mayoría con formación de quistes (Blumenthal, 2004). Este segundo tipo se caracteriza por presentarse en la sustancia blanca profunda y produce pérdida de todos los elementos celulares. Puede desarrollarse una forma quística, en la que las necrosis focales son macroscópicas y evolucionan a formaciones quísticas o puede desarrollarse una forma no quística, las necrosis focales son microscópicas y evolucionan en cicatrices gliales. Las formas de daño focal son las más relacionadas con el desarrollo de diplegia espástica, déficit neurológico y con el surgimiento de alteraciones cognitivas. Son además las formas más graves de daño a la sustancia blanca, presentándose de forma más común la forma no quística (Khwaja y Volpe, 2008) (Figura 3).

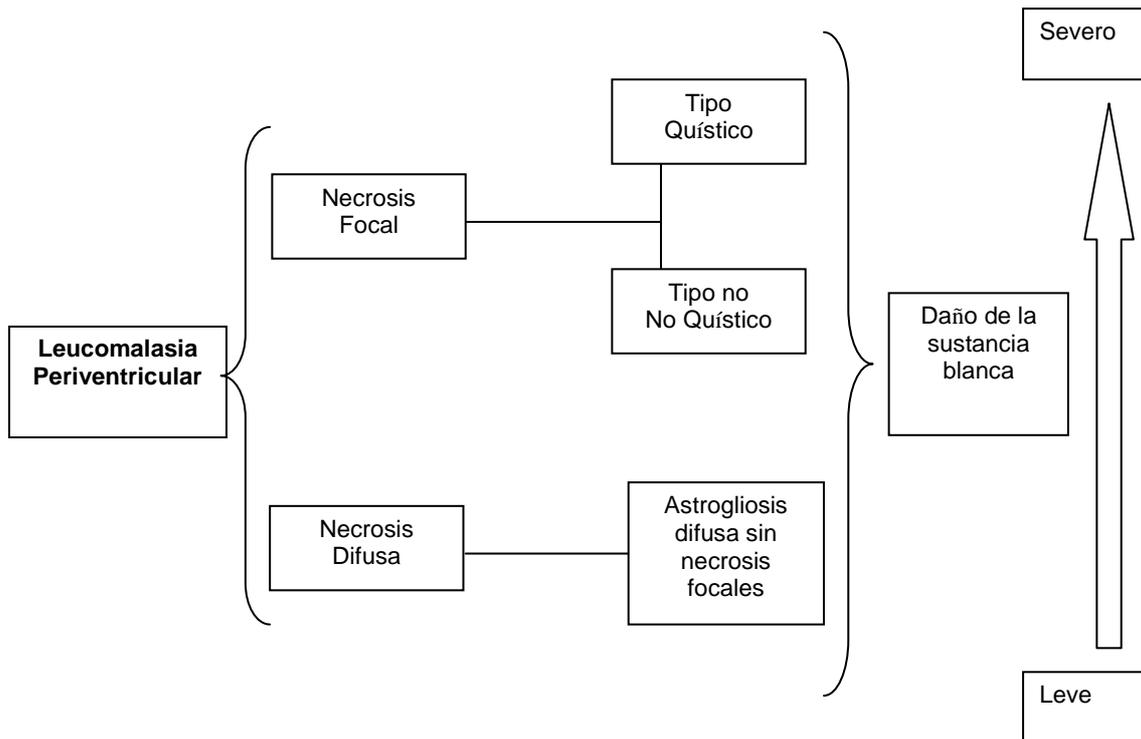


Figura 3. Clasificación de la Leucomalacia Periventricular. Existen dos tipos de leucomalacia periventricular: la focal y la difusa. El tipo focal con formación de quistes es la forma más grave de daño, el tipo difuso es la forma menos severa.

2.3 FUNCIÓN VISUAL

La función visual permite reconocer forma, movimiento, profundidad y color. Transforma patrones luminosos que llegan a la retina en una imagen clara y precisa del medio exterior.

El sistema visual es el sistema perceptivo más complejo. El proceso de la información visual no es exclusiva de una área cortical, sino que distintas áreas contribuyen de forma diferente al procesamiento de la movilidad, forma, color y profundidad. El daño en un área cortical específica causará alteración de una función perceptiva específica.

La percepción visual se ha descrito en dos etapas. La primera etapa inicia con la entrada de estímulos luminosos a la córnea que son proyectados hacia atrás donde son convertidos en una señal eléctrica por la retina, un órgano sensorial especializado. La segunda comprende el envío de la señal eléctrica a través del nervio óptico hacia la corteza visual primaria para su procesamiento (Wurtz y Kandel, 2000).

El ojo es un dispositivo que permite focalizar la imagen visual en la retina con la mínima distorsión óptica. La luz es enfocada por el cristalino y atraviesa

el humor vítreo que llena la cavidad del ojo antes de ser absorbida por los fotorreceptores. La retina está por delante del epitelio pigmentado. El epitelio pigmentado reviste la parte posterior del ojo donde absorbe la luz que no es captada por la retina.

La retina, que es parte del sistema nervioso central, contiene 5 clases de neuronas unidas en un complejo patrón de conexiones ordenadas por capas. Las neuronas de la retina especializadas en convertir la luz en señal eléctrica se llaman fotorreceptores, de esta manera la luz tiene que viajar a través de las capas anteriores de neuronas en la retina antes de llegar a los fotorreceptores. Por lo que estas capas de células son relativamente transparentes. En la fóvea los cuerpos de las neuronas más próximas de la retina han sido desplazados a un lado permitiendo que los fotorreceptores reciban la imagen visual de la mejor forma. Cerca de la fóvea se encuentra la papila óptica donde las fibras de las células ganglionares salen de la retina para formar el nervio óptico. Esta región no tiene fotorreceptores, por lo que se encuentra un punto ciego en el campo visual (Tessier-Lavigne, 2000).

Existen dos tipos de fotorreceptores: los bastones y los conos. Los conos proveen mayor agudeza visual y mejor resolución en cambios rápidos en la imagen visual tanto espacial como temporal. También son los encargados de mediar la visión a color. La mejor resolución de estas neuronas se debe a que están concentradas en la fóvea, especialmente en la foveola, donde la imagen visual es de mejor resolución. Por su parte los bastones son más sensibles a la luz por su mayor cantidad de pigmento visual que les permite capturar más luz y amplificar las señales en mayor medida que los conos. Los bastones son acromáticos y son más capaces de captar luz tenue debido a que las señales que envían a las células bipolares se reúnen y se potencian entre sí permitiendo que el encéfalo detecte señales luminosas de baja intensidad.

Los fotorreceptores no disparan potenciales de acción, responden a la luz con cambios graduales de los potenciales de membrana. La respuesta de los bastones es lenta en comparación con la de los conos. Tienen tres regiones funcionales fundamentales el segmento externo, el segmento interno y la terminal sináptica. Los segmentos externos de los bastones y los conos están ocupados por los pigmentos visuales que absorben la luz. Las moléculas de pigmento (rodopsinas) están formadas por una proteína transmembranal y una

pequeña molécula que absorbe la luz. La luz es convertida en señal eléctrica por una cascada bioquímica de tres fases que se lleva a cabo en los fotorreceptores. Primero, la luz activa los pigmentos visuales. Segundo, se estimula la guanosín monofosfato cíclico fosfodiesterasa reduciendo la concentración de guanosín monofosfato cíclico en el citoplasma. Tercero, los canales de Na dependientes de guanosín monofosfato cíclico son cerrados hiperpolarizando al fotorreceptor. Los fotorreceptores se adaptan lentamente a los cambios de la intensidad de la luz recuperando el potencial de membrana y desensibilizándose.

Las eferencias de la retina son transportadas por las células ganglionares. Las señales de los fotorreceptores viajan a través de las interneuronas para llegar a las células ganglionares. Existen tres tipos de interneuronas las horizontales, las bipolares y las amácrinas. Las células ganglionares están especializadas en la detección de contrastes y cambios rápidos de la imagen visual. Su campo perceptivo tiene un centro y una periferia antagonistas. Existen dos clases de células ganglionares las conectadas por el centro y las desconectadas por el centro. El número de unas y de otras es aproximadamente igual. Cada fotorreceptor envía sus eferencias a ambos tipos de células ganglionares por lo que proporcionan dos vías paralelas para el procesamiento de la información visual (Tessier-Lavigne, 2000).

La superficie de la retina se divide en dos: nasal y temporal. Estas mitades se dividen a su vez en dorsal y ventral. La imagen refractada en la retina es una inversión del campo visual. Los axones de las células ganglionares de la retina atraviesan la papila óptica y más adelante en el quiasma óptico, las fibras de la mitad nasal de cada retina se cruzan a lado opuesto del encéfalo. Sin embargo, los axones de las células ganglionares de las hemirretinas temporales no se cruzan. Las fibras del quiasma óptico de ambas retinas se reúnen en las cintillas ópticas izquierda y derecha respectivamente. Los axones procedentes de la mitad izquierda de cada retina se proyectan en la cintilla óptica izquierda con la representación completa del hemicampo derecho de la visión y viceversa. Esto no cambia hasta los núcleos visuales subcorticales.

Los haces de la cintilla óptica de cada lado se proyectan en tres localizaciones subcorticales principales, el tubérculo cuadrigémino superior que controla los movimientos sacádicos oculares, el pretecho del mesencéfalo que controla los reflejos pupilares y el núcleo geniculado lateral que es el lugar principal en donde terminan los impulsos dirigidos a la corteza visual.

El núcleo geniculado lateral contiene seis capas de cuerpos celulares separados por capas intralaminares de axones y dendritas. Las dos capas más ventrales se denominan magnocelulares y las cuatro dorsales se denominan parvocelulares (Martín, 1988).

La información que se obtiene en la retina se transporta a través de vías visuales en forma paralela. La vía parvocelular está compuesta de las células ganglionares pequeñas de la retina y la vía magnocelular de las grandes. Los axones de las células ganglionares grandes se proyectan a las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral, y los axones de las células ganglionares pequeñas a las capas parvocelulares del mismo. Cada capa recibe aferencias procedentes de un solo ojo. Las capas 1, 4 y 6 tienen contacto con las fibras de la hemirretina nasal contralateral y las capas 2, 3 y 5 con las fibras de la hemirretina temporal homolateral. La mayor parte de las células de la vía parvocelular tienen un centro-alrededor con color-color opuesto. Las células de la vía magnocelular por su parte, son de banda ancha porque su campo en el centro y alrededor reciben aferencias del mismo tipo de conos. Las células de la vía parvocelular tienen mayor resolución espacial, menor sensibilidad al contraste, menor velocidad de conducción, y mayor respuesta sostenida que las células de la vía magnocelular (Wurtz y Kandel, 2000).

Las áreas subcorticales como el núcleo geniculado lateral, las conexiones vía tálamo y los ganglios basales son necesarias para funciones como la fijación, el seguimiento de un estímulo visual o la mirada preferencial consideradas como tareas simples, mientras que las vías corticales de la percepción visual se encargan de respuestas visuales complejas. Sus capacidades aumentan conforme el individuo madura. En un niño pequeño, predominan las habilidades que son mediadas por el sistema visual subcortical (Bassi et al., 2008).

La corteza visual primaria y secundaria tienen dos subdivisiones: las manchas y las barras. Estas se tiñen intensamente con la enzima citocromo oxidasa. En la corteza visual primaria, las regiones que se tiñen mucho forman un diseño puntiforme de gotas separadas por regiones no teñidas. En la corteza visual secundaria las regiones muy teñidas forman dos tipos de barras oscuras, gruesas y finas, separadas por regiones pálidas intercaladas (Callaway, 1998).

La corteza visual primaria o corteza estriada (V1), está formada por seis capas de células. La capa 4 es la que recibe más conexiones del núcleo geniculado lateral y se subdivide en 4A, 4B, 4C α (donde terminan las células de la vía magnocelular), 4C β (donde terminan las células de la vía parvocelular) (Lund, 1988). Esta división se da por el tipo de información que lleva cada tipo de célula. Las células de la vía magnocelular llegan a las bandas gruesas de la corteza visual secundaria o extraestriada (V2) y hasta el área temporal media. Las células de la vía parvocelular llegan a las manchas e intermanchas de la corteza visual primaria y se proyectan hasta bandas finas e interbandas en corteza visual secundaria respectivamente. Las manchas, a través de bandas delgadas procesan el color. Las intermanchas a través de las interbandas procesan la forma y la capa 4B a través de bandas gruesas media el movimiento y la profundidad. Los últimos estudios demuestran que existen conexiones entre las distintas capas, lo que sugiere que estos circuitos son más complejos y comprenden la combinación de la información de entrada. Así mismo se ha encontrado que varias capas se proyectan en cada tipo de banda y que las proyecciones son bipartitas (y no tripartitas como se había pensado), con manchas conectando hacia las bandas finas y las intermanchas conectando hacia ambas interbandas y banda gruesa. Esto implica que las interbandas y las bandas gruesas reciben la misma información de entrada de la corteza visual primaria más que mensajes específicos respecto a movimiento y forma (Douglas y Martin, 2004).

La corteza visual primaria y secundaria se encuentran ligadas íntimamente en muchos niveles. La corteza visual primaria envía la mayor parte de sus proyecciones a la corteza visual secundaria y recibe retroalimentación de esta área. La corteza visual secundaria también obtiene información del núcleo pulvinar. El núcleo pulvinar considerado un elemento de alto orden,

recibe información de la corteza primaria y la envía de regreso a la corteza. Las cortezas visuales primaria y secundaria contienen mapas de la retina similares y áreas parecidas. Sin embargo, cada una envía una firma metabólica única (Sincich y Horton, 2005) (Figura 4).

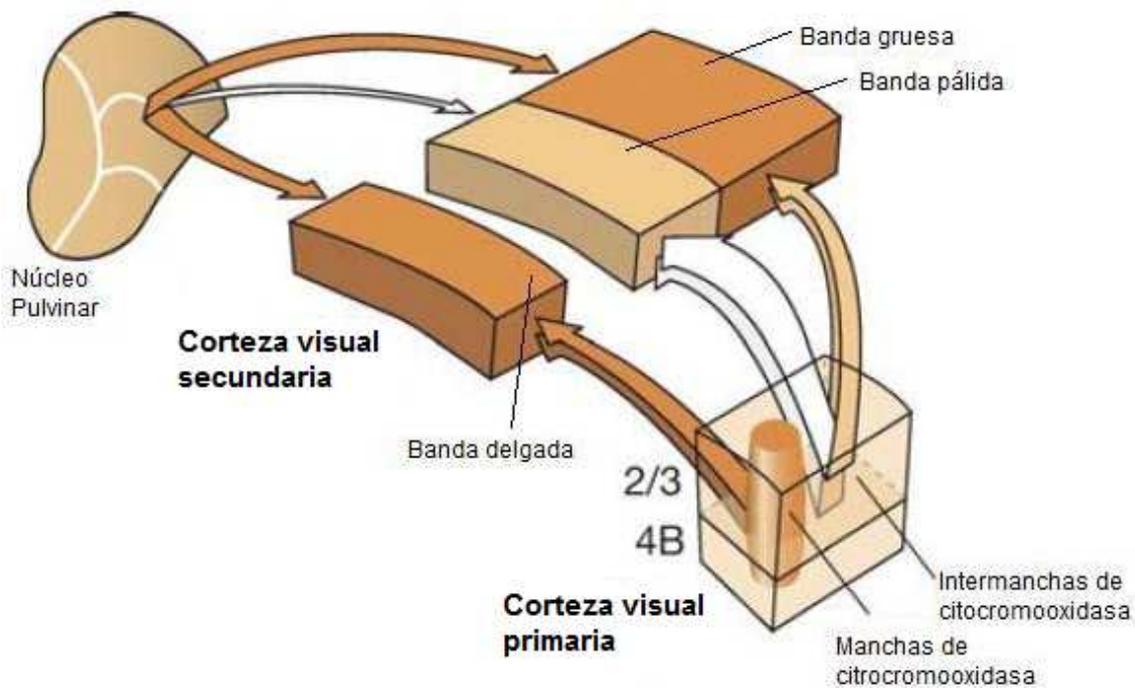


Figura 4. Organización de la corteza visual. Se esquematizan las conexiones entre la corteza visual primaria y secundaria. Relación entre manchas e intermanchas con bandas anchas, bandas delgadas e interbandas. Modificada de Sincich y Horton, 2005.

La jerarquía de las capas celulares observada en la corteza visual primaria es la que presenta el resto de la corteza visual. La corteza visual primaria organiza las aferencias de la retina aisladas formando bloques de imágenes visuales. Cuando las fibras procedentes del núcleo geniculado lateral penetran en la corteza visual primaria, la información va desde una capa cortical a otra, comenzando en células estrelladas espinosas de la capa 4. Estas células distribuyen las aferencias procedentes del núcleo geniculado lateral por la corteza y las células piramidales proporcionan axones colaterales que se dirigen hacia arriba y abajo para integrar la actividad de todas las capas. La mayoría de las eferencias de la corteza visual primaria se dirigen a otras áreas corticales (Wurtz y Kandel, 2000).

Las células por encima y por debajo de la capa IV responden mejor a estímulos complejos. Las células simples y complejas descomponen la imagen visual en segmentos lineales de diferentes orientaciones. Las células simples, de la corteza visual primaria responden mejor a una barra de luz que tenga una orientación específica. El campo receptivo de las células complejas es más grande que el de las células simples. Aunque en las células complejas la orientación del estímulo luminoso también es importante, la posición exacta no lo es tanto.

Un grupo de neuronas de la retina activa a una neurona del núcleo geniculado lateral, un grupo de neuronas del núcleo geniculado lateral activan a una neurona simple y un grupo de neuronas simples activan a una neurona compleja. Conforme va avanzando de nivel la vía aferente, las propiedades del estímulo activador son más específicas. Las neuronas ganglionares retinianas y las del núcleo geniculado lateral responden sobre todo al contraste. En seguida, las neuronas simples y complejas de la corteza transforman esta información en segmentos lineales aunque la funcionalidad de cada neurona está definida desde el nacimiento, esta funcionalidad puede modificarse con la entrada sensorial (Hubel y Wiesel, 1965).

Los sistemas que atraviesan verticalmente las capas de la corteza visual son en primer lugar, las columnas de orientación, formadas por las neuronas que responden de forma selectiva a barras de luz con ejes de orientación específicos. En segundo lugar las manchas, que son parches en las capas superiores de células que intervienen más en la percepción del color que en la orientación. También están las columnas de predominio ocular que reciben información de uno u otro ojo y que son determinantes en la visión binocular. Estas unidades se organizan a su vez en hipercolumnas que controlan pequeñas zonas del campo visual. Ciertas conexiones horizontales permiten la comunicación entre estas columnas dentro de cada capa e integran la información a lo largo de la corteza (Wurtz y Kandel, 2000).

El movimiento se procesa en diferentes áreas dependiendo de las características que este implique la velocidad, el sentido, etc. Las zonas más involucradas son el área temporal media, el área temporal superior medial y la V3a. Las células de cada área están especializadas en un tipo de estímulo. Las células del área temporal media son selectivas a la dirección y la forma o el

color del estímulo que se mueve, detectan contrastes de luminancia. Sin embargo, el área temporal superior medial también responde al movimiento visual. Se encarga del llamado flujo óptico, importante para los movimientos propios de la persona en relación con su entorno (Grill-Spector y Mallach, 2004).

La característica de profundidad se obtiene con las claves monoculares, que en general se aprenden con la experiencia y que se encargan del campo lejano, de las claves estereoscópicas que se encargan del campo cercano y de la disparidad binocular.

La forma la obtenemos con el contorno de la figura y se debe a la vía ventral al lóbulo temporal inferior. En específico, son las neuronas de la V4, las que responden a la forma. Existen ciertas formas en las que se especializan ciertas áreas. Sin embargo, son muchas las áreas que responden cuando la profundidad del estímulo visual cambia. Se cree que están implicadas la corteza visual primaria, secundaria, V3, V3a y el área temporal media principalmente.

Aunque la visión del color requiere por los menos dos tipos de fotorreceptores, el ojo humano cuenta con tres tipos. Los fotorreceptores S captan longitudes de onda corta de unos 420 nm, los fotorreceptores M captan longitudes de onda mediana de unos 530 nm y los fotorreceptores L captan longitudes de onda largas de 560 nm aproximadamente. Esto permite enviar distintos tipos de señales a la corteza visual primaria dependiendo de la composición espectral de la luz que penetra en el ojo. La información sobre el color viaja casi exclusivamente por el sistema parvocelular hasta el lóbulo temporal. Se ha supuesto que existe un área encargada del color ya que cuando el área ventral occipitotemporal se daña, la percepción del color está alterada. (Grill-Spector y Mallach, 2004).

2.4 POTENCIALES EVOCADOS VISUALES

Los potenciales evocados visuales son una técnica neurofisiológica que provee una medida objetiva y sensible del funcionamiento de la vía visual. Su base biológica es la manifestación eléctrica de la recepción y la respuesta a un estímulo externo. Los potenciales evocados visuales se conocen desde los

años cincuentas, sin embargo, no fue sino hasta 1972 que Halliday comenzó a utilizarlos en estudios con humanos (Chiappa, 1997).

Los potenciales evocados visuales se obtienen por medio de la estimulación visual que genera actividad eléctrica cerebral susceptible de registrar con electrodos colocados sobre el cuero cabelludo de la región occipital. Se colocan electrodos en las derivaciones O1, Oz y O2 referidas a Fz según el sistema internacional 10/20. La actividad eléctrica cerebral registrada en la superficie es de muy baja amplitud, de tal forma que tiene que ser amplificada y promediada para registrar las ondas características de los potenciales evocados visuales, la N75, la P100 y la N135. La letra indica la polaridad de la onda y el número la latencia en que se presenta (Chiappa y Hill, 1997).

Los generadores neurales de las tres ondas que componen los potenciales evocados visuales aún son controversiales. Se ha aceptado que las activaciones más representativas siguen el orden jerárquico de las áreas corticales. En estudios más recientes se ha propuesto que son varias las áreas que contribuyen a cada una de las ondas puesto que su activación es simultánea (Vanni et al., 2004).

La primera onda negativa (N75) se ha atribuido en la mayoría de los estudios a la activación de la corteza estriada o corteza visual primaria, específicamente dentro del área de la fisura calcarina (Di Russo et al., 2005). Se ha descrito que la primera onda positiva (P100) se genera de la activación tanto de la corteza estriada como de la corteza extraestriada por las descargas tálamo-corticales subsecuentes a la activación primaria (Chiappa y Hill, 1997). También se ha planteado que la P100 temprana está generada por áreas dorsales de la corteza extraestriada occipital mientras que la P100 tardía está generada por áreas ventrales (Di Russo et al., 2002). La segunda onda negativa (N135) ha sido menos estudiada que los componentes anteriores y se cree que es generada por la corteza extraestriada aunque hay trabajos que concluyen que también se genera en corteza visual primaria (Di Russo et al., 2005). Activaciones intermedias a estas tres ondas han sido descritas en áreas corticales de asociación tales como el área temporal media y la unión occipito-temporal (Vanni et al., 2004). Por otro lado la vía parvocelular del sistema visual parece contribuir con la generación de la primer onda negativa mientras

que la vía magnocelular permite la generación de la primer onda positiva (Hammarrenger et al., 2007).

Las características de amplitud y latencia de la onda P100 pueden alterarse en sujetos sanos por la edad, la agudeza visual, el género, las diferencias del campo visual dominante, el consumo de fármacos o la hiperventilación. La interpretación clínica de los potenciales evocados visuales está basada sobre todo en la latencia y amplitud de la N75 y la P100. Regularmente la punta de la onda P100 tiene una forma aguda que permite determinar con exactitud la latencia de dicha onda. La amplitud se mide de la línea de base hasta la punta o desde la punta de la onda negativa anterior hasta la punta de la P100. La duración se mide entre las dos pendientes de la P100 al nivel de la línea de base (Figura 5).

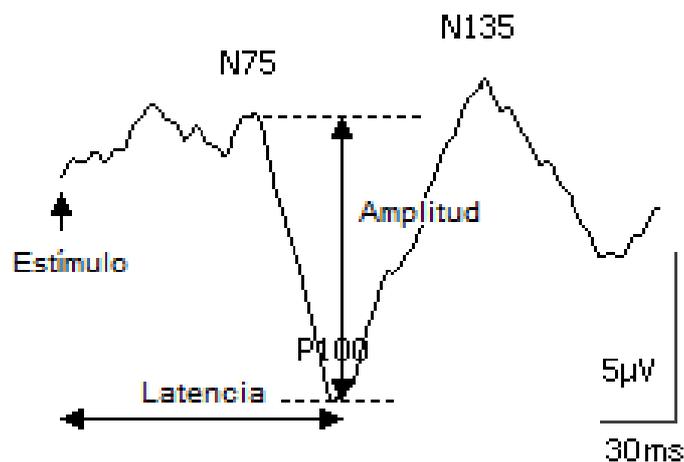


Figura 5. Potenciales Evocados Visuales. Se ilustra la medición de la latencia de la onda P100 y la amplitud N75-P100.

Los potenciales evocados visuales han sido utilizados en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades en adultos tales como la esclerosis múltiple, la neuritis óptica y desordenes de las vías visuales posteriores (Chiappa, 1997).

Existen tres tipos de estímulos visuales para generar los potenciales evocados visuales el flash de luz estroboscópica, los diodos emisores de luz y el patrón reverso. Las dimensiones y características del estímulo, la distancia entre el sujeto y el estímulo, la iluminación ambiental, la fijación del sujeto y el ángulo visual pueden modificar los resultados de los potenciales evocados visuales, por lo que deben establecerse antes de realizar el estudio.

El ángulo visual está en función de la distancia entre el ojo del sujeto y el estímulo y el tamaño del estímulo. El ángulo visual puede ser calculado a partir de la fórmula

$$a=2[(h/2d) \cdot \tan]$$

donde h es el tamaño del estímulo y d es la distancia ojo-estímulo. El ángulo visual se expresa comúnmente en minutos de arco ($'$) (Figura 6).

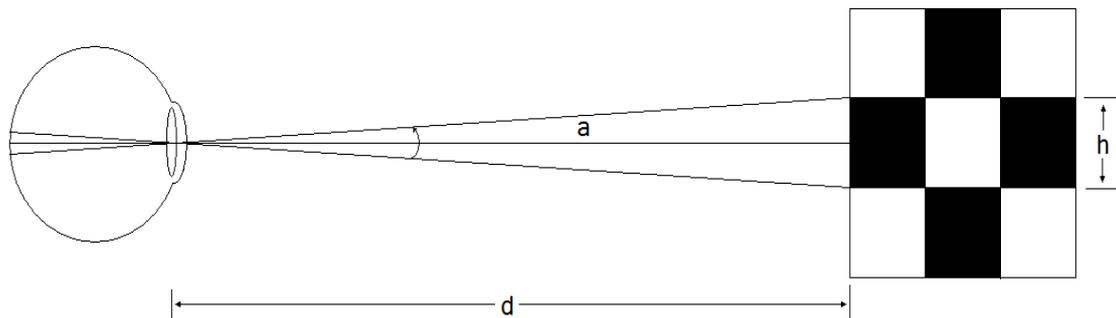


Figura 6. Ángulo visual. El ángulo visual está en función de la distancia ojo-estímulo y del tamaño del estímulo. Modificado de Palmer, 1999.

El estímulo más utilizado es el patrón reverso. El patrón reverso consiste de un tablero de ajedrez que invierte el color de sus cuadros. Este cambio se realiza en una frecuencia aproximada de 2 Hz. El patrón reverso puede ser de diferentes tamaños. El más utilizado tiene ocho cuadros de izquierda a derecha y seis cuadros de arriba hacia abajo y mide alrededor de 28 por 21 centímetros, ofrece un ángulo de 120' si el sujeto se encuentra a 75 cm de la pantalla en que se proyecta el tablero. Chiappa (1997) afirma que los tableros de 15' revelan más fácilmente las anomalías en comparación con tableros con ángulos más grandes, aunque la interpretación puede afectarse por problemas de agudeza visual. Así mismo se sabe que las latencias para tamaños de cuadros más pequeños son mayores que en tableros con cuadros grandes.

La estimulación por flash de luz estroboscópica, tiene utilidad cuando queremos saber si al menos una parte de la ruta visual se encuentra intacta, y cuando el paciente es incapaz de cooperar lo suficiente para una adecuada

fijación visual. Ambos tipos de estímulos tienen suficiente sensibilidad para registrar la respuesta eléctrica.

Los potenciales evocados visuales se han utilizado en la caracterización de enfermedades en el adulto. En la esclerosis múltiple han sido ampliamente documentados. Holder (2004) encontró que el 93% de los pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple tenían resultados anormales en los potenciales evocados visuales. La principal anomalía fue el retraso de la latencia de la onda P100 y es característica de las enfermedades que implican la desmielinización del sistema nervioso y en específico de los elementos que constituyen la vía visual. Al igual que la esclerosis múltiple, la leucomalacia periventricular tiene alteraciones en la mielinización, por lo que la caracterización de los potenciales visuales en esta enfermedad tienen relevancia.

2.4.1 Potenciales evocados visuales y el diagnóstico temprano de alteraciones visuales en bebés.

Los potenciales evocados visuales han sido descritos en niños sanos pequeños. McCulloch y Scarf (1991) analizaron potenciales evocados visuales por patrón reverso a 161 niños entre las tres semanas y los dos años de edad. Utilizaron cinco tamaños de patrón reverso 120', 60', 30', 15' y 7.5' monocular y binocularmente y obtuvieron las latencias y las amplitudes en cada mes de edad. Describieron que la latencia de la P100 disminuye rápidamente en las primeras semanas de vida y es visible en los niños más pequeños solo con los estímulos más grandes. El 50% de los niños presentaron respuestas binoculares con el estímulo de 30' entre las tres y seis semanas de edad. Entre ocho y once semanas de edad con el estímulo de 15' y entre doce y dieciséis semanas al estímulo de 7.5'. Concluyeron que los principales cambios en las latencias suceden en los primeros seis meses de edad en donde el valor de la media es cercano al valor obtenido por adultos.

Existen pocos estudios de potenciales evocados visuales en niños con daño cerebral perinatal. Mirabella et al. (2006) estudiaron el desarrollo de la función visual de 21 niños pretérmino con muy bajo peso (<1500g) comparándolo con el desarrollo de la función visual de 22 niños a término a través de los valores obtenidos por potenciales evocados visuales de barrido.

Los potenciales evocados visuales de barrido permiten el registro electrofisiológico de la respuesta a un estímulo visual en pocos segundos pues la estimulación se hace a una alta frecuencia temporal (10 a 100 Hz). En su estudio Mirabella et al. excluyeron a niños con patologías retinianas determinadas por revisión oftalmológica y a niños con hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular determinado por ultrasonido. El objetivo de su estudio fue determinar si la prematurez por sí misma contribuye significativamente a las alteraciones en el desarrollo visual. Encontró medidas muy similares en ambos grupos. Los autores concluyen que la prematurez en sí misma no contribuye a la alteración del desarrollo de la vía visual.

Muttit et al. (1991) estudiaron los potenciales de niños que sufrieron asfixia perinatal. Clasificó a 36 niños en tres niveles de asfixia. En el primer nivel se clasificaron a dos niños, en el segundo nivel veinte y en el tercer nivel catorce. Se realizaron potenciales evocados visuales de manera serial hasta los dieciocho meses. Se observó una relación alta entre la clasificación del grado de asfixia y las anomalías en los potenciales evocados visuales. Lo anterior sugiere la capacidad de los potenciales evocados visuales para determinar el grado de daño por asfixia.

2.4.2 Potenciales evocados visuales en bebés con leucomalacia periventricular.

Los potenciales evocados visuales han sido poco utilizados en niños con leucomalacia periventricular. Kato et al. (2005) utilizaron los potenciales evocados visuales de flash para conocer los cambios cronológicos en 14 niños con leucomalacia periventricular quística. Clasificaron los resultados en normales, anormales y ausentes. Se clasificaron a los potenciales evocados visuales como normales cuando se registraron ondas negativas N300 y N500 aunque con pequeños cambios respecto a la amplitud y a la forma de la onda. Dichas latencias podrían corresponder a la N75 y N135 de los registros en adultos sanos y fueron clasificadas como normales para esta población por el grado de prematurez y el diagnóstico del leucomalacia periventricular quística. Los resultados anormales fueron aquellos que presentaron una sola onda. Los potenciales evocados visuales se clasificaron como ausentes cuando no se observó ninguna onda. Realizaron en promedio cuatro registros a cada niño

que se incluyó en la muestra durante las tres primeras semanas de vida. Los autores observaron que todos los niños con leucomalacia periventricular presentaron potenciales evocados visuales anormales aunque de forma transitoria. La anomalía más común fue la ausencia de potenciales evocados visuales que encontraron en por lo menos uno de los registros de trece niños. Encontraron latencias retrasadas en dos niños y anomalía de la forma en uno. En cuatro de los niños, los potenciales evocados visuales fueron siempre anormales, y en 10 transitoriamente normales. Este estudio nos muestra la naturaleza cambiante en el tiempo de los potenciales evocados visuales en niños muy pequeños y los posibles componentes de los potenciales evocados visuales en niños con leucomalacia periventricular.

Eken et al. (1995) realizaron un estudio con el objetivo de encontrar una combinación de pruebas que permitiera predecir tempranamente el daño cerebral visual en lactantes con leucomalacia quística extensiva. El daño cerebral visual se refiere a la pérdida visual severa que no puede atribuirse a anomalías oculares. Se diagnosticó leucomalacia quística extensiva en 65 niños a través de ultrasonido y daño cerebral visual en nueve de ellos a través del procedimiento de cartas de agudeza visual. A los nueve lactantes se les sometió a exploración neurológica, imagen por resonancia magnética, tomografía computarizada y potenciales evocados visuales de flash. Describieron una correlación alta entre el ultrasonido, la imagen por resonancia magnética y la tomografía computarizada para diagnosticar la presencia de quistes en la zona periventricular. Los potenciales evocados visuales fueron menos específicos. En los cinco lactantes a término los potenciales fueron anormales o ausentes al inicio del estudio, mostraron una onda negativa seguida de una positiva en latencias muy variables alrededor de los tres meses que pronto desaparecía nuevamente en cuatro de los bebés. Los autores reportaron que los potenciales evocados visuales fueron menos predictivos en los cuatro lactantes prematuros. En tres de estos fueron inicialmente ausentes o de respuesta pobre y alrededor de los seis meses mostraron una respuesta consistente sólo con latencias ligeramente retrasadas. Los autores concluyeron que un lactante de 35 semanas de gestación o más con leucomalacia periventricular quística diagnosticada por ultrasonido y que no muestra

respuesta ante las cartas de agudeza visual en la edad a término y a los tres meses, desarrollará daño cerebral visual severo.

Por su parte, Tinelli et al. (2008) analizaron la visión de niños con leucomalacia periventricular por medio de potenciales evocados visuales y por cartas de agudeza visual. Su objetivo fue conocer que concordancia existe entre una prueba electrofisiológica y una conductual al valorar la agudeza visual. De esta forma realizaron las dos pruebas a 29 niños diagnosticados con leucomalacia periventricular y encontraron una alta correlación entre los resultados. Los resultados fueron ligeramente mejores para las cartas de agudeza visual. Con las cartas de agudeza visual 6 niños obtuvieron valores anormales, 12 niños valores limítrofes y 11 niños valores normales. Con los potenciales evocados visuales de barrido, 11 niños obtuvieron valores anormales, 10 niños valores limítrofes y 7 niños valores normales. Los autores relacionaron la medida obtenida de la puntuación en los potenciales evocados visuales entre la puntuación en las cartas de agudeza visual y encontró que se relacionaba con el adelgazamiento de la parte posterior del cuerpo calloso lo que atribuyó a los mecanismos compensatorios que el sistema nervioso central lleva a cabo posterior al daño.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen diferentes factores de riesgo para el daño cerebral perinatal. Una de las consecuencias más frecuentes e importantes en niños prematuros es la leucomalacia periventricular. Esta entidad afecta a la sustancia blanca y tiene como principal secuela a la parálisis cerebral; sin embargo, se sabe poco de la alteración de las vías visuales y auditivas. Las vías visuales son una de las más importantes en el desarrollo cognitivo posterior. Los potenciales evocados visuales han mostrado ser una técnica eficaz para conocer la integridad de la vía visual. Aunque existen estudios de potenciales evocados visuales en niños con leucomalacia periventricular focal no se sabe que características tienen en niños con leucomalacia periventricular difusa.

4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1 ¿Los niños con leucomalacia periventricular tienen alteraciones en la conducción de las vías visuales evaluadas por medio de potenciales evocados visuales?

1a ¿Los niños con leucomalacia periventricular difusa tienen alteraciones en la amplitud, latencias y morfología de los potenciales evocados visuales?

1b ¿Los niños con leucomalacia periventricular focal tienen alteraciones en la amplitud, latencias y morfología de los potenciales evocados visuales, y estas son diferentes al tipo difuso?

5. HIPÓTESIS

1. Los niños con leucomalacia periventricular tendrán alteraciones en la conducción de las vías visuales evaluadas por medio de potenciales evocados visuales.

1a. Los niños con leucomalacia periventricular difusa presentarán potenciales evocados visuales con incremento en las latencias y amplitud normal de la N75, P100 y N135.

1b. Los niños con leucomalacia periventricular focal, en los que las lesiones involucren a las radiciones genículo-calcarinas presentarán potenciales

evocados visuales con latencias normales y amplitud disminuida de la N75, P100 y N135.

6. OBJETIVOS

1. Analizar las características de la conducción de las vías visuales en niños con leucomalacia periventricular por medio de potenciales evocados visuales y compararlas con un grupo de niños sin daño cerebral perinatal.
2. Determinar las alteraciones de la amplitud, latencias y morfología de los potenciales evocados visuales en niños con leucomalacia periventricular difusa.
3. Determinar las alteraciones de la amplitud, latencias y morfología de los potenciales evocados visuales en niños con leucomalacia periventricular focal.

7. MÉTODO

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio transversal, comparativo de tres grupos. La población se obtuvo de los niños que ingresaron a la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo “Dr. Augusto Fernández Guardiola” del Instituto de Neurobiología, UNAM. Se formaron dos grupos. Uno constituido por niños con factores de riesgo para daño cerebral perinatal y otro constituido por niños sin factores de riesgo para daño cerebral perinatal. En todos los niños se realizó historia clínica, examen neurológico, evaluación cognitiva, examen oftalmológico e imagen por resonancia magnética. En base a dichos estudios los niños se integraron en tres grupos: con leucomalacia periventricular focal, con leucomalacia periventricular difusa y sin daño cerebral perinatal.

Se realizaron potenciales evocados visuales antes de los seis meses de edad con estimulación binocular y monocular con tres tamaños diferentes de patrón reverso (120', 60' y 15') y con diodos emisores de luz. Se midieron las latencias y amplitudes de la N75, P100 y N135 y se compararon entre el grupo de niños sanos y el grupo de niños con leucomalacia periventricular difusa.

En las imágenes por resonancia magnética se obtuvieron los índices de intensidad de la sustancia blanca periventricular de cada niño y se compararon entre grupos. Se hicieron correlaciones entre la edad corregida al momento del

estudio de imagen por resonancia magnética y la diferencia de intensidad entre las astas de los ventrículos laterales y la sustancia blanca adyacente y entre la edad corregida al momento del registro de los potenciales evocados visuales y la latencia obtenida en la onda P100. Se calculó la sensibilidad y especificidad diagnóstica de los potenciales evocados visuales en niños con leucomalacia periventricular.

7.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Edad menor a los seis meses.
2. Diagnóstico de leucomalacia periventricular difusa o focal por medio de imagen por resonancia magnética.

7.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Tener otro tipo de daño cerebral perinatal asociado.
2. Presentar alteraciones visuales no asociadas con la vía visual.

7.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Abandono del estudio.
2. Desarrollo de otro tipo de daño cerebral perinatal durante el estudio.

7.5 PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Con los niños que ingresaron a la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo “Dr. Augusto Fernández Guardiola” se conformaron dos grupos. Un grupo con factores de riesgo para daño cerebral perinatal y otro sin factores de riesgo. A ambos se les realizó una historia clínica, un examen neurológico, un examen oftalmológico y una evaluación cognitiva. En el examen neurológico se exploraron los nervios craneales, el sistema motor, la sensibilidad, el funcionamiento cerebelo-vestibular y las funciones cognitivas. En el examen oftalmológico se exploraron la agudeza visual, la coloración de la córnea, la motilidad ocular, reflejos pupilares y fondo de ojo. En la evaluación cognitiva se utilizó la Escala Bayley de Desarrollo Infantil explorando las tres escalas que conforman la prueba: escala mental, escala motriz y escala conductual. Se realizó una resonancia magnética para evaluar las diferencias

de intensidad entre ventrículos laterales y la sustancia blanca y la localización de hiperintensidades o lesiones focales.

Los potenciales evocados visuales se realizaron con estimulación con patrón reverso y diodos emisores de luz. La estimulación con patrón reverso se realizó con el niño en estado de vigilia al que se le presentaron monocular y binocularmente tres tamaños diferentes de patrón reverso 120', 60' y 15'. El estímulo fue proyectado en dos ensayos con una frecuencia de 2 Hz en una pantalla de 11 x 8 pulgadas a 75 cm del paciente con una resolución de 1024 x 768 pixeles y brillo y contraste de 27 y 100 respectivamente. Se colocaron electrodos activos en las posiciones O1, Oz y O2, un electrodo de referencia en Fz y un electrodo tierra en M1 de acuerdo con el sistema internacional 10/20. La actividad eléctrica captada por los electrodos se amplificó con una ganancia de 10 000 y promedió con el equipo de potenciales evocados visuales Neuronica 4 (Neuronic Mexicana S.A.) Se utilizó un filtro de frecuencias bajas de .5 a altas de 100 Hz. La impedancia se mantuvo menor a los 5 k Ω en todos los electrodos. Se realizó un registro de 400 ms posteriores al estímulo con 100 promediaciones. La estimulación por diodos emisores de luz se realizó con el niño en estado de sueño. El estímulo se presentó con una frecuencia de 2.1 Hz monocularmente. Los electrodos utilizados, el tiempo de registro y el número de promediaciones fueron similares a los utilizados con el patrón reverso (Figura 7).

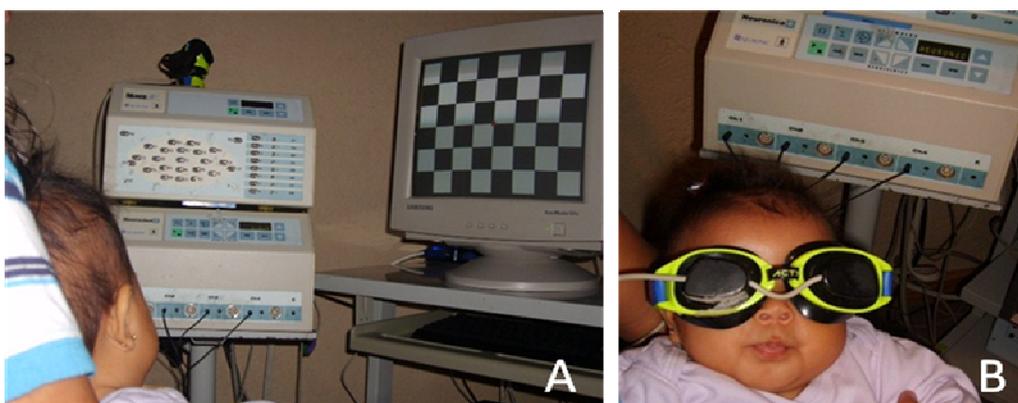


Figura 7. Potenciales evocados visuales. A. con estimulación con patrón reverso y B con estimulación con diodos emisores de luz.

En los registros obtenidos se midieron las latencias y las amplitudes de las ondas N75, P100 y N135, las latencias interondas N75-P100 y P100-N135 y

las amplitudes N75-P100 y P100-N135 a través del software Sense Witness potenciales evocados versión 3.0, Neuronic S.A.

La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de los potenciales evocados visuales se obtuvieron con base en el estándar de oro: imagen por resonancia magnética. La sensibilidad se define como la proporción de verdaderos positivos que son correctamente identificados por el test, la especificidad como la proporción de verdaderos negativos que son correctamente identificados por el test (Altman y Bland, 1994B). El valor predictivo positivo es la proporción de pacientes con un resultado positivo del test que está correctamente diagnosticado y el valor predictivo negativo la proporción de pacientes con un resultado negativo en el test que está correctamente diagnosticado (Altman y Bland, 1994A) (Figura 8).

		IRM (Prueba de referencia)	
		+	-
PEV	+	a	b
	-	c	d

Sensibilidad= $a / a + c$

Especificidad= $d / b + d$

Valor predictivo positivo= $a / a + b$

Valor predictivo negativo= $d / c + d$

Figura 8. Pruebas de utilidad diagnóstica. Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo y Valor predictivo negativo.

Se tomó la latencia de la onda P100 en el registro binocular con estimulación con patrón reverso de 120', 60' y 15'. La latencia fue calificada como anormal cuando era diferente a los valores normativos publicados por McCulloch y Skarf (1991).

Se realizó un estudio de resonancia magnética a los niños sanos. Se realizaron dos estudios de resonancia magnética a los niños con leucomalacia periventricular el primero cercano a su ingreso y el segundo, en promedio, cinco meses después.

La resonancia magnética se realizó en un equipo Phillips modelo Intera de 1 T. Se realizaron secuencias T1 en planos axial, coronal y sagital con tiempo de repetición/tiempo de eco de 25/6.9 ms con cortes de 2 mm de grosor con una matriz de reconstrucción de 256x256 pixeles para hacer una reconstrucción tridimensional.

Se realizaron secuencias T2 en planos axial y coronal con tiempo de repetición/tiempo de eco de 2688/150 ms en cortes de 5 mm con una matriz de reconstrucción de 256x256 píxeles para el análisis de las lesiones de la sustancia blanca. Las unidades de intensidad fueron medidas manualmente por medio del programa IMagic en el espacio subaracnoideo, astas frontales y occipitales de los ventrículos laterales, sustancia blanca frontal y occipital y cisterna magna en plano axial y coronal. Se calcularon los índices de intensidad dividiendo los valores de intensidad de la sustancia blanca entre los valores de los ventrículos laterales.

7.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESULTADOS

Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para realizar el análisis de las diferencias entre las latencias y amplitudes con estimulación con patrón de 120´ y 60´. Se sometieron a análisis estadístico las latencias de los potenciales evocados visuales N75, P100 y N135, las amplitudes N75-P100 y P100-N135 en registros monoculares y binoculares en las derivaciones Fz-Oz, Fz-O1 y Fz-O2 con estimulación con patrón de 120´ y 60´. Se utilizó el modelo lineal general para comparar los índices de intensidad de la sustancia blanca entre el grupo control de niños sanos y el de niños con leucomalacia periventricular teniendo como covariable la edad corregida. Se utilizó la prueba de probabilidad exacta de Fisher para conocer la diferencia entre el grupo de niños sanos y el de niños con leucomalacia periventricular respecto al número de niños con respuesta al patrón de 15´. Se consideró un nivel de significancia de $p < 0.05$.

8. RESULTADOS

Se estudiaron 30 niños (20 hombres y 10 mujeres) que conformaron dos grupos, el primero de niños sanos, sin factores de riesgo para daño cerebral perinatal y el segundo de niños con factores de riesgo para daño cerebral perinatal.

El grupo de niños sanos incluyó 11 niños con una edad media de 3.34 ± 1.35 meses con 39.02 ± 1.03 semanas de gestación. Nueve fueron del sexo masculino y dos del sexo femenino. Ninguno fue prematuro ni presentaron asfixia perinatal, sepsis neonatal o alteraciones en el tono muscular. En todos la exploración neurológica, la revisión oftalmológica y la imagen por resonancia magnética fueron normales. Todos tuvieron una evaluación cognitiva dentro de los límites normales, excepto uno que obtuvo “no óptimo” en la escala conductual”. El grupo de leucomalacia periventricular se integró con 19 lactantes, 17 con leucomalacia periventricular difusa (ocho del sexo femenino y nueve del masculino) y dos con leucomalacia periventricular focal quística. La edad corregida de los lactantes con leucomalacia periventricular difusa fue de 2.96 ± 0.85 meses y una edad gestacional de 31.94 ± 3.19 semanas. Con excepción de uno, todos los niños con leucomalacia periventricular fueron prematuros, todos presentaron asfixia perinatal y todos tuvieron alteraciones del tono muscular, seis hipertonía, 10 hipotonía y tres con trastorno mixto del tono. El 84.21% tuvo sepsis neonatal y en el 42.10% alguna escala de la evaluación cognitiva resultó fuera de límites normales (seis en escala mental, cinco en escala motriz y cinco en escala conductual). Todos los niños con leucomalacia periventricular tuvieron revisión oftalmológica normal. Ver tabla 1.

8.1 IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA.

Los estudios de imagen por resonancia magnética de 17 pacientes fueron característicos de leucomalacia periventricular difusa y dos característicos de leucomalacia periventricular focal quística (Figura 9). La edad promedio en que se obtuvo la primer imagen por resonancia magnética de los niños sanos fue 2.61 ± 0.53 meses y la de los niños con leucomalacia

NO.	Grupo	Sexo	SDG	Edad Corregida	Prematurez	Asfixia	Sepsis neonatal	Intensidad sustancia blanca	Evaluación del tono	Evaluación cognitiva		
										EM	EMz	C
1	Sanos	M	38	1.9	NO	NO	NO	Normal	Normotonía	LN	LN	LN
2	Sanos	M	37.7	1.93	NO	NO	NO	Normal	Normotonía	LN	LN	LN
3	Sanos	M	39	4.16	NO	NO	NO	Normal	Normotonía	DA	LN	NO
4	Sanos	M	39	6.43	NO	NO	NO	Normal	Normotonía	LN	LN	LN
5	Sanos	M	39	2.93	NO	NO	NO	Normal	Normotonía			
6	Sanos	M	37.6	3.36	NO	NO	NO	Normal	Normotonía	LN	LN	LN
7	Sanos	M	40	2.88	NO	NO	NO	Normal	Normotonía	LN	LN	LN
8	Sanos	M	40	2.77	NO	NO	NO	Normal	Normotonía	LN	LN	LN
9	Sanos	M	41	2.45	NO	NO	NO	Normal	Normotonía			
10	Sanos	F	39	3.04	NO	NO	NO	Normal	Normotonía	LN	LN	LN
11	Sanos	F	39	4.9	NO	NO	NO	Normal	Normotonía	LN	LN	LN
Total		9M 2F	39.02 ± 1.03	3.34 ± 1.35	0	0	0					
1	LPV difusa	M	34	4.66	SI	SI	SI	Hiperintensidad General	Hipertonía hemisférica	RL	RL	CU
2	LPV difusa	F	33	2.3	SI	SI	NO	Hiperintensidad Occipital	Hipertonía generalizada	LN	LN	LN
3	LPV difusa	F	34	3.95	SI	SI	SI	Hiperintensidad General	Hipotonía generalizada	RL	LN	LN
4	LPV difusa	M	34	2.75	SI	SI	SI	Hiperintensidad Occipital	Hipotonía generalizada	RL	RL	LN
5	LPV difusa	F	34	2.87	SI	SI	NO	Hiperintensidad Occipital	Hipotonía troncal	LN	LN	LN
6	LPV difusa	M	32	2.15	SI	SI	SI	Hiperintensidad General	Trastorno mixto del tono	LN	LN	LN
7	LPV difusa	F	38	3.95	NO	SI	NO	Hiperintensidad General	Hipotonía	LN	LN	LN
8	LPV difusa	M	31	2.51	SI	SI	SI	Hiperintensidad General	Hipotonía generalizada	LN	LN	LN
9	LPV difusa	F	25	3.76	SI	SI	SI	Hiperintensidad General	Hipotonía global	LN	LN	NO
10	LPV difusa	M	32	3.43	SI	SI	SI	Hiperintensidad General	Hipertonía axial	LN	RL	CU
11	LPV difusa	M	34	2.91	SI	SI	SI	Hiperintensidad General	Hipertonía generalizada	LN	LN	LN
12	LPV difusa	F	27	1.54	SI	SI	SI	Hiperintensidad General	Hipotonía global	LN	LN	LN
13	LPV difusa	M	34	3.08	SI	SI	SI	Hiperintensidad General	Trastorno mixto del tono	RL	LN	NO
14	LPV difusa	F	29	1.91	SI	SI	SI	Hiperintensidad General	Hipotonía global	LN	RL	LN
15	LPV difusa	M	31	2.19	SI	SI	SI	Hiperintensidad General	Trastorno mixto del tono	LN	LN	LN
16	LPV difusa	M	28	2.6	SI	SI	SI	Hiperintensidad General	Hipotonía global	LN	LN	LN
17	LPV difusa	F	33	3.73	SI	SI	SI	Hiperintensidad Occipital	Hipotonía troncal	RL	RL	CU
Total		9M 8F	31.94 ± 3.19	2.96 ± 0.85	16	17	14	13 General 4 Occipital				
1	LPV focal	M	32	4.8	SI	SI	SI	Lesiones quísticas	Hipertonía	LN	LN	LN
2	LPV focal	M	29	4.48	SI	SI	SI	Lesiones quísticas	Hipertonía	RL	LN	LN

Tabla 1. Características de la población estudiada. SDG: semanas de gestación, LPV: leucomalacia periventricular, EM: escala mental, EMz: escala motriz, C: escala conductual, LN: límites normales, RL: retraso ligero, RS: retraso significativo, DA: desarrollo acelerado, CU: cuestionable, NO: no óptimo.

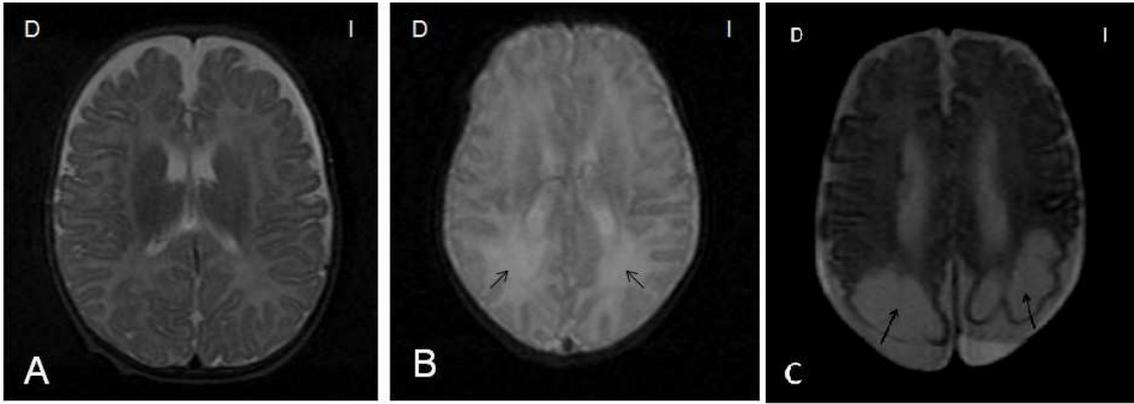


Figura 9. Imagen por Resonancia Magnética. Plano axial secuencia T2 de un niño sano (A), de un niño con leucomalacia periventricular difusa de predominio occipital (B) en donde se señalan con flechas las zonas hiperintensas y de un niño con leucomalacia periventricular focal quística (C) en donde se señalan con flechas zonas quísticas en región occipital.

periventricular difusa fue 0.60 ± 0.74 meses de edad corregida, esta diferencia fue significativa ($p=0.00007$).

En el grupo de niños sanos el índice de intensidad de la sustancia blanca frontal fue de 0.71 ± 0.03 en el hemisferio derecho y 0.71 ± 0.03 en el izquierdo. El índice de la sustancia blanca occipital fue de 0.74 ± 0.03 en el hemisferio derecho y de 0.76 ± 0.02 en el izquierdo.

En el grupo de niños con leucomalacia periventricular difusa el índice de intensidad de la sustancia blanca frontal fue de 0.91 ± 0.07 en el hemisferio derecho y 0.89 ± 0.06 en el izquierdo. El índice de intensidad de la sustancia blanca occipital fue de 0.92 ± 0.05 en el hemisferio derecho y de 0.94 ± 0.06 en el izquierdo.

Al comparar los índices de intensidad de la sustancia blanca entre los niños sanos y con leucomalacia periventricular difusa se observaron índices de intensidad mayores en los niños con leucomalacia periventricular difusa. En la región frontal derecha ($p=0.021$), izquierda ($p=0.037$), en la región occipital derecha ($p=0.001$) e izquierda ($p=0.012$) (Figura 10). Se asumió que este índice mayor significa una intensidad mayor (hiperintensidad) de la sustancia blanca periventricular.

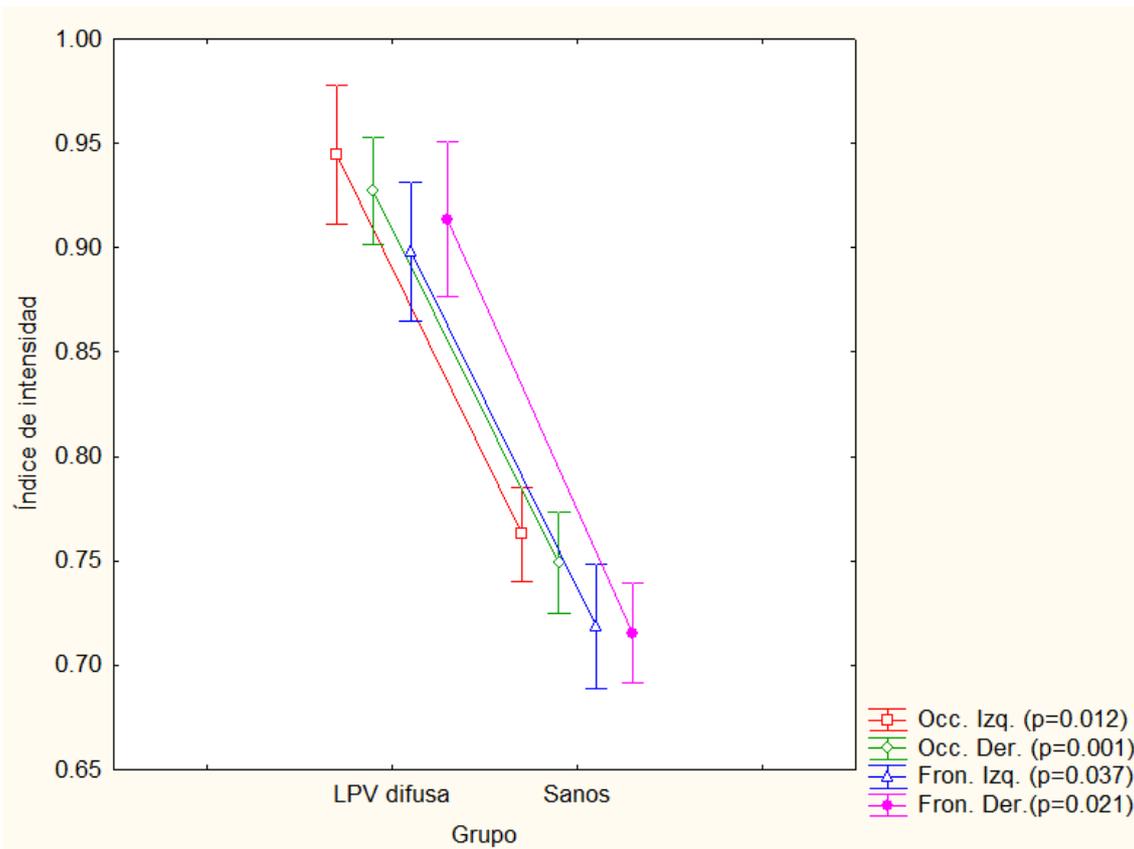


Figura 10. Diferencia en el índice de intensidad de la sustancia blanca entre niños sanos y con leucomalacia periventricular (LPV) difusa. Región occipital (Occ.) y frontal (Fron.) en hemisferio derecho (Der.) e izquierdo (Izq.). (*) $p < 0.05$.

En el grupo de niños con leucomalacia periventricular difusa, 13 casos (76.47%) tuvieron hiperintensidades generalizadas y en cuatro casos (23.53%) predominaron en las regiones occipitales. Ver tabla 2.

Se analizaron las imágenes por resonancia magnética del segundo estudio de once niños que conformaron el grupo de leucomalacia periventricular difusa (cinco mujeres y seis hombres). La edad media al momento de la resonancia magnética fue de 5.96 ± 1.56 meses y se midieron las intensidades en las mismas regiones que en el primer estudio de resonancia magnética. El índice de intensidad de la sustancia blanca frontal fue de 0.61 ± 0.08 en el hemisferio derecho y de 0.64 ± 0.07 en el hemisferio izquierdo. El índice de intensidad de la sustancia blanca occipital fue de 0.63 ± 0.09 en el hemisferio derecho y de 0.65 ± 0.08 en el izquierdo.

El índice de intensidad de la sustancia blanca fue menor en la segunda imagen por resonancia magnética de los niños con leucomalacia periventricular difusa

NO.	Grupo	Intensidad de las estructuras evaluadas										Tasas			
		ESA		AF		AO		SBF		SBO		AF-SBF		AO-SBO	
		D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I
1	Sano	414	412	435	442	426	418	304	328	327	341	0.70	0.74	0.77	0.82
2	Sano	332	393	395	403	386	400	273	276	286	299	0.69	0.68	0.74	0.75
3	Sano	392	414	399	434	430	417	309	305	324	312	0.77	0.70	0.75	0.75
4	Sano	377	414	424	430	416	410	292	286	295	303	0.69	0.67	0.71	0.74
5	Sano	354	389	404	403	433	418	303	306	310	307	0.75	0.76	0.72	0.73
6	Sano	385	411	439	423	410	405	315	309	323	321	0.72	0.73	0.79	0.79
7	Sano	420	424	453	454	456	446	321	340	360	330	0.71	0.75	0.79	0.74
8	Sano	352	384	387	401	361	391	263	269	257	295	0.68	0.67	0.71	0.75
9	Sano	435	418	427	434	460	453	312	332	353	359	0.73	0.76	0.77	0.79
	media	384.5	406.5	418.1	424.8	419.7	417.5	299.1	305.6	315.0	318.5	0.72	0.72	0.75	0.76
	DE	34.5	14.1	22.6	18.9	31.5	20.2	19.5	24.9	32.3	21.3	0.03	0.04	0.03	0.03
1	Difusa	403	434	427	420	422	424	306	317	338	340	0.72	0.75	0.80	0.80
2	Difusa	388	399	402	404	428	400	381	396	394	407	0.95	0.98	0.92	1.02
3	Difusa	465	459	472	481	480	470	392	377	408	395	0.83	0.78	0.85	0.84
4	Difusa	418	448	461	497	487	473	414	403	456	435	0.90	0.81	0.94	0.92
5	Difusa	349	492	458	460	489	473	431	437	432	423	0.94	0.95	0.88	0.89
6	Difusa	485	463	466	458	497	454	423	431	455	445	0.91	0.94	0.92	0.98
7	Difusa	385	421	454	460	451	442	413	415	463	454	0.91	0.90	1.03	1.03
8	Difusa	451	430	460	477	506	490	445	444	471	473	0.97	0.93	0.93	0.97
9	Difusa	487	459	493	502	477	478	422	435	450	460	0.86	0.87	0.94	0.96
10	Difusa	365	405	469	463	501	492	417	445	487	484	0.89	0.96	0.97	0.98
11	Difusa	412	522	465	493	493	473	429	437	452	443	0.92	0.89	0.92	0.94
12	Difusa	459	418	430	512	487	496	460	460	451	450	1.07	0.90	0.93	0.91
13	Difusa	237	352	411	429	465	396	383	402	424	381	0.93	0.94	0.91	0.96
14	Difusa	434	442	459	450	472	477	435	399	458	423	0.95	0.89	0.97	0.89
15	Difusa	426	453	450	441	460	453	419	431	440	442	0.93	0.98	0.96	0.98
16	Difusa	494	482	469	496	481	487	445	440	460	462	0.95	0.89	0.96	0.95
17	Difusa	359	355	391	394	407	384	359	360	384	402	0.92	0.91	0.94	1.05
	media	412.7	437.2	449.2	461.0	470.7	456.5	410.2	413.4	436.6	430.5	0.91	0.90	0.93	0.94
	DE	64.1	44.3	27.5	34.8	28.7	35.4	37.1	36.4	37.1	36.5	0.07	0.06	0.05	0.06
1	Focal	416	429	411	437	401	416	323	339	418	417	0.79	0.78	1.04	1.00
2	Focal	418	464	471	470	478	482	427	422	441	483	0.91	0.90	0.92	1.00

Tabla 2. Unidades de intensidad en Imágenes por Resonancia Magnética. Secuencias T2 del grupo de niños sanos, niños con leucomalacia periventricular difusa y niños con leucomalacia periventricular focal. LPV: leucomalacia periventricular, ESA: espacio subaracnoideo, AF: astas frontales, AO: astas occipitales, SBF: sustancia blanca frontal, SBO: sustancia blanca occipital, D: derecha, I: izquierda.

en comparación con el índice de intensidad de las imágenes por resonancia magnética de los niños sanos y con los índices de intensidad de la primera imagen por resonancia magnética de los niños con leucomalacia periventricular difusa (Figura 11).

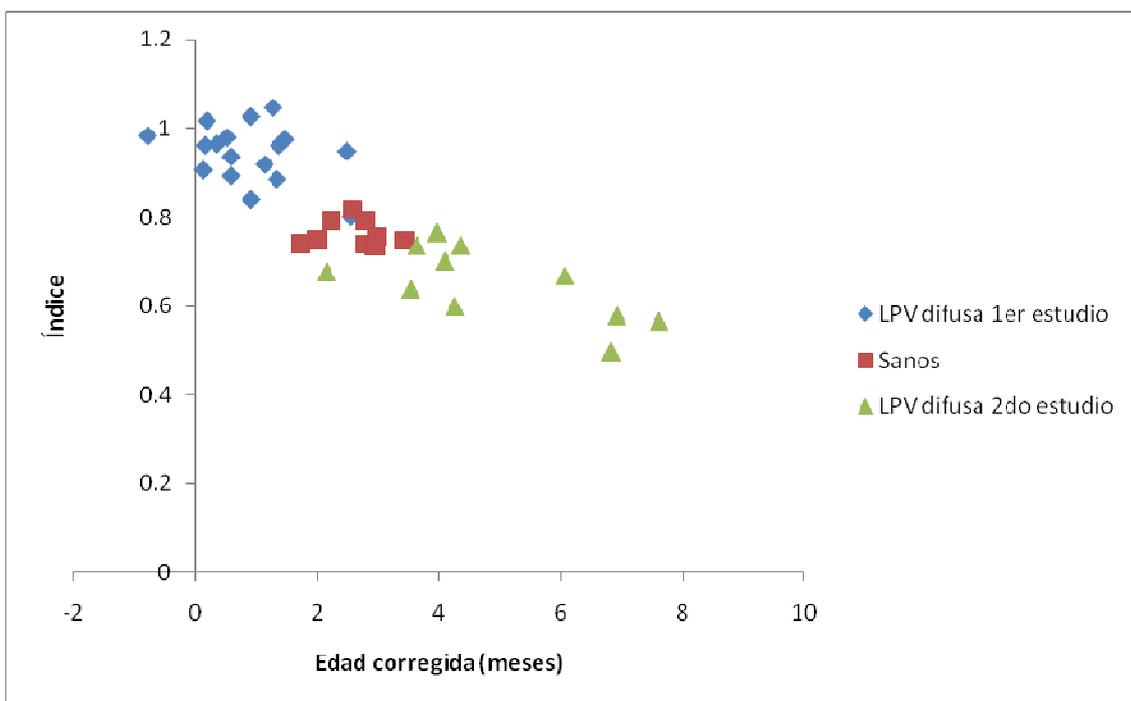


Figura 11. Índice de intensidad de la sustancia blanca en niños sanos, niños con leucomalacia periventricular (LPV) difusa primer y segundo estudio.

8.2 POTENCIALES EVOCADOS VISUALES

Los potenciales evocados visuales se realizaron por medio de estimulación con patrón reverso y con diodos emisores de luz. Se evaluó la latencia y amplitud de las ondas N75, P100 y N135. A continuación se describen los resultados obtenidos en los grupos de lactantes sanos y con leucomalacia periventricular.

8.2.1 Potenciales evocados visuales con estimulación con patrón reverso. Latencias y amplitudes.

Los potenciales evocados visuales se obtuvieron con estimulación de patrón reverso en tres diferentes tamaños 120', 60', y 15', los cuales se describen a continuación.

Estimulación con patrón reverso de 120'.

En el grupo de niños sanos los potenciales evocados visuales en la derivación Fz-Oz con estimulación binocular tuvieron latencias de la N75, P100 y N135 de 84.45 ± 5.87 , 143.46 ± 30.60 y 222.98 ± 40.46 ms respectivamente y amplitudes N75-P100 de 31.20 ± 19.71 μ V y P100-N135 de 37.69 ± 22.70 μ V. Con estimulación monocular del ojo izquierdo los potenciales evocados visuales tuvieron latencias de 89.11 ± 15.46 , 143.31 ± 29.57 y 215.74 ± 40.10 ms y amplitudes de 19.82 ± 16.45 y 26.92 ± 17.54 μ V, con estimulación del ojo derecho latencias de 90.71 ± 14.73 , 148.02 ± 31.26 y 222.43 ± 44.34 ms y amplitudes de 14.47 ± 7.21 y 22.20 ± 18.01 μ V.

El grupo de niños con leucomalacia periventricular tuvo latencias con tendencia a ser mayores y amplitudes similares que el grupo de niños sanos. Con estimulación binocular tuvieron latencias de 92.32 ± 15.39 , 159.51 ± 37.61 y 265.05 ± 60.37 ms y amplitudes de 24.86 ± 9.74 y 32.76 ± 15.66 μ V. Con estimulación monocular del ojo izquierdo los potenciales evocados visuales tuvieron latencias de 86.55 ± 21.8 , 158.14 ± 35.92 y 251.93 ± 57.40 ms y amplitudes de 15.35 ± 6.48 y 23.52 ± 12.92 μ V y con estimulación del ojo derecho latencias de 97.36 ± 17.3 , 160.82 ± 34.54 y 263.30 ± 57.27 ms y amplitudes de 18.94 ± 8.48 y 29.98 ± 14.34 μ V. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$) (Figuras 12 y 14).

También en las derivaciones Fz-O1 y Fz-O2 el grupo de niños con leucomalacia periventricular difusa tuvo latencias tendientes a ser mayores y amplitudes similares que el grupo de niños sanos. Las diferencias solo fueron significativas en la latencia de la N75 en el registro binocular de la derivación Fz-O1 ($p = 0.0058$).

Los dos niños con leucomalacia periventricular focal tuvieron latencias mayores que las de los niños sanos pero menores que las de los niños con leucomalacia periventricular difusa y amplitudes menores que los niños sanos y niños con leucomalacia periventricular. Ver tablas 3 y 4.

Algunos registros representativos de los potenciales evocados visuales con estimulación con patrón de 120' se pueden observar en las figuras 13A, 13D y 13G.

Estimulación con patrón reverso de 60'.

En el grupo de niños sanos los potenciales evocados visuales en la derivación Fz-Oz con estimulación binocular tuvieron latencias de la N75, P100

y N135 de 91.31 ± 16.99 , 148.59 ± 31.86 y 227.74 ± 44.69 ms respectivamente y amplitudes N75-P100 de 27.83 ± 10.16 μV y P100-N135 de 32.96 ± 18.74 μV .

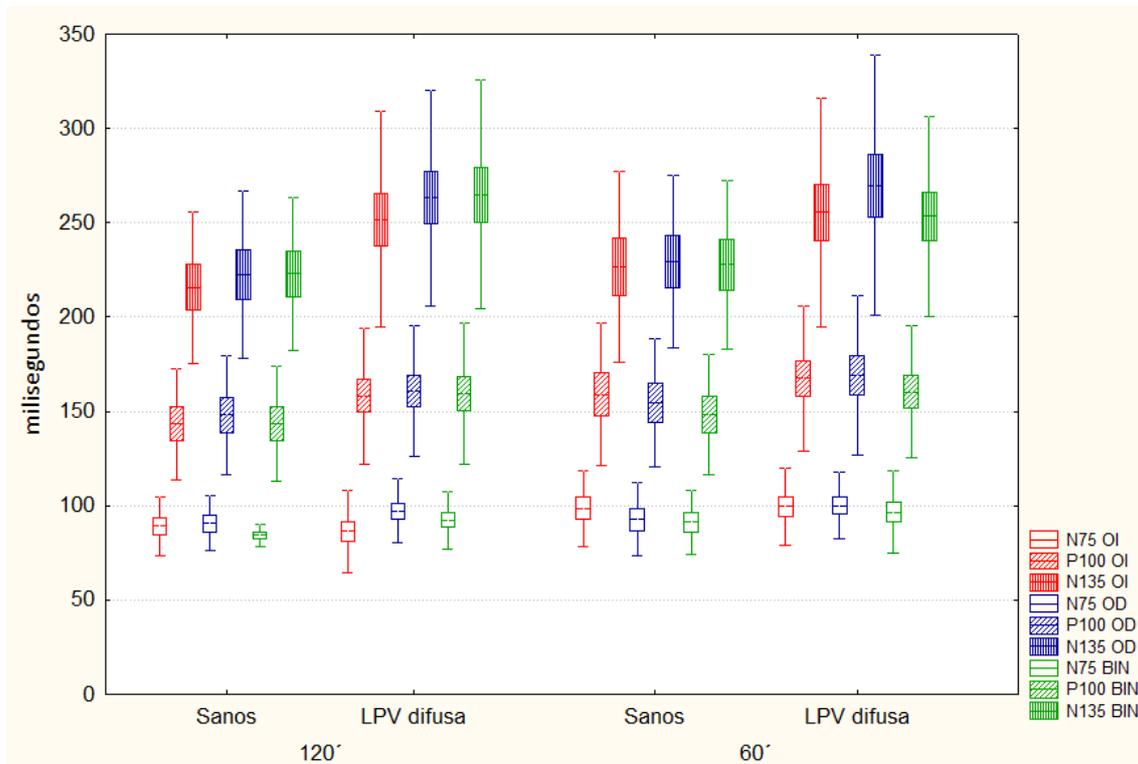


Figura 12. Potenciales evocados visuales latencias de la N75, P100 y N135 con estimulación con patrón reverso de 120° y 60° en la derivación Fz-Oz en niños sanos y niños con leucomalacia periventricular (LPV) difusa. OI: ojo izquierdo, OD: ojo derecho, BIN: binocular. Las diferencias entre grupos no fueron significativas ($p > 0.05$).

Con estimulación monocular del ojo izquierdo los potenciales evocados visuales tuvieron latencias de 98.70 ± 20.07 , 158.95 ± 37.91 y 226.77 ± 50.47 ms y amplitudes de 14.93 ± 7.87 μV y 17.24 ± 7.74 μV y con estimulación del ojo derecho latencias de 92.67 ± 19.34 , 154.62 ± 33.72 y 229.29 ± 45.70 ms y amplitudes de 15.14 ± 6.88 μV y 18.91 ± 9.52 μV .

El grupo de niños con leucomalacia periventricular tuvo latencias con tendencia a ser mayores y amplitudes similares que el grupo de niños sanos. Con estimulación binocular tuvieron latencias de la N75, P100 y N135 de 96.70 ± 21.67 , 160.44 ± 34.99 y 253.47 ± 53.17 ms respectivamente y amplitudes N75-P100 de 32.16 ± 16.40 y P100-N135 de 36 ± 19.92 μV . Con estimulación monocular del ojo izquierdo los potenciales evocados visuales tuvieron latencias de 99.57 ± 20.42 , 167.69 ± 38.52 y 255.48 ± 60.61 ms y amplitudes

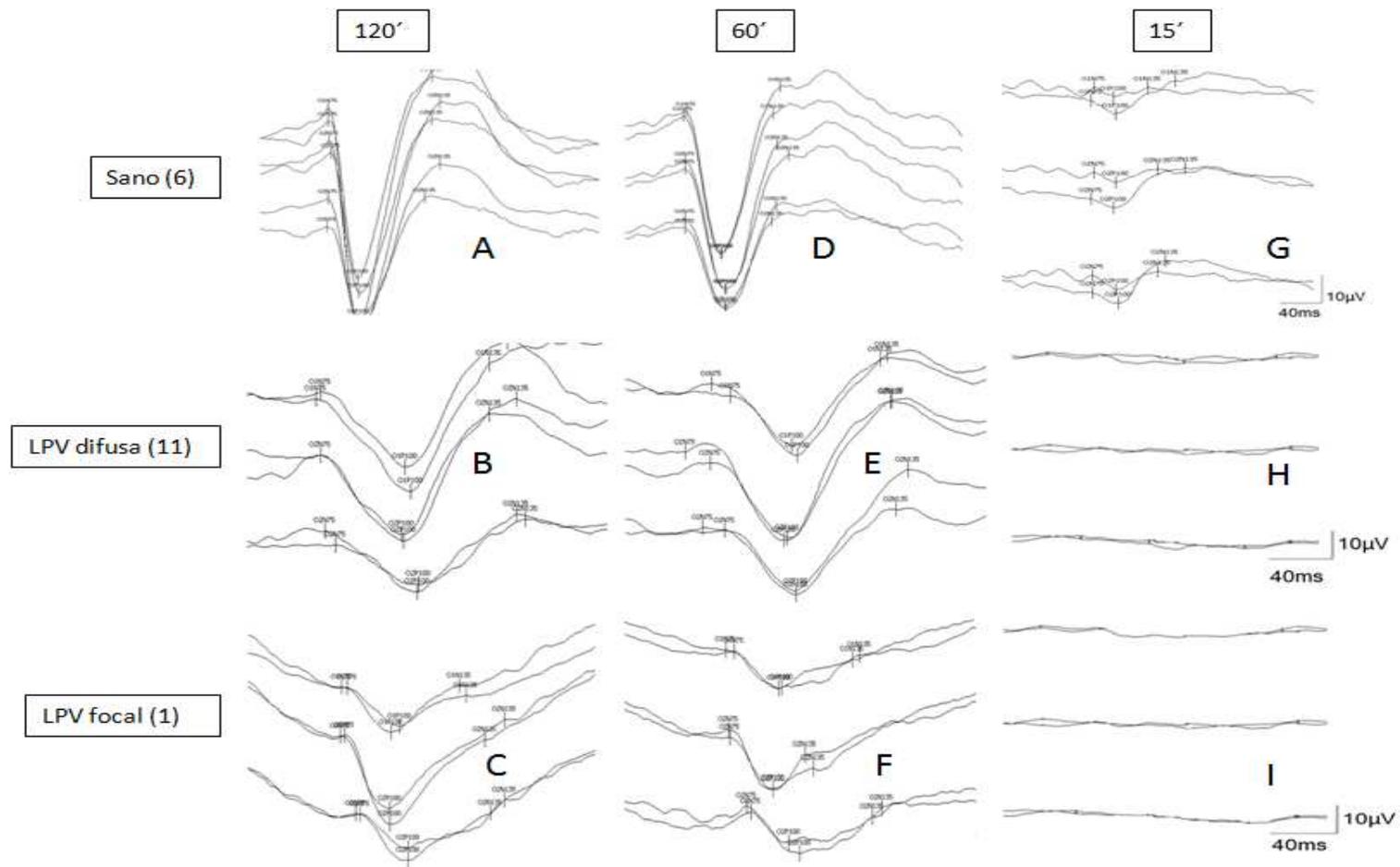


Figura 13. Registros representativos de potenciales evocados visuales. Potenciales evocados visuales de un caso de cada grupo: niños sanos, niños con leucomalacia periventricular (LPV) difusa y focal. En las filas se encuentran los grupos y en las columnas se encuentran los tamaños de patrón reverso utilizados (120°, 60° y 15°).

de 16.22 ± 8.15 y 22.23 ± 15.13 μV y con estimulación del ojo derecho latencias de 100.14 ± 17.62 , 169.24 ± 42.44 y 269.89 ± 68.78 ms y amplitud de 16.15 ± 6.55 μV y 22.42 ± 11.71 μV . Las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$) (Figuras 12 y 14).

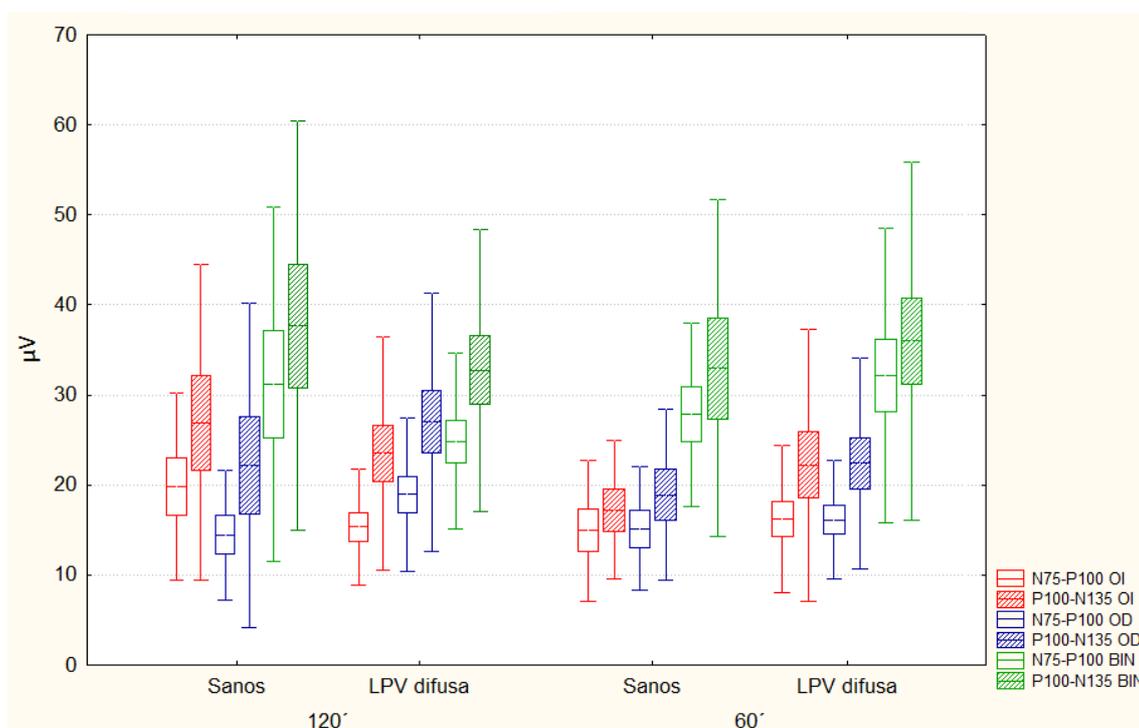


Figura 14. Potenciales evocados visuales amplitudes N75-P100 y P100-N135 con estimulación con patrón reverso de 120' y 60' en la derivación Fz-Oz en niños sanos y niños con leucomalacia periventricular (LPV) difusa. OI: ojo izquierdo, OD: ojo derecho, BIN: binocular. Las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$).

En las derivaciones Fz-O1 y Fz-O2 los niños sanos y con leucomalacia periventricular tuvieron latencias y amplitudes similares a la derivación Fz-Oz sin diferencias significativas entre los dos grupos ($p > 0.05$).

Los dos niños con leucomalacia periventricular focal tuvieron latencias y amplitudes menores que los niños sanos y los niños con leucomalacia periventricular difusa. Registros representativos pueden verse en las figuras 13B, 13E y 13H. Ver tablas 3 y 4.

Estimulación con patrón reverso de 15'.

En el grupo de niños sanos con registro binocular siete de 11 niños (63.63%) presentaron potenciales evocados visuales a la estimulación con patrón de 15' y con registro monocular sólo tres. En los siete niños sanos los

potenciales evocados visuales tuvieron las latencias de la N75, P100 y N135 de 109.92 ± 22.39 , 154.42 ± 18.69 y 219.69 ± 29.34 ms respectivamente y amplitudes N75-P100 9.14 ± 3.47 μ V y P100-N135 11.38 ± 3.26 μ V.

En el grupo de niños con leucomalacia periventricular el número de niños con respuesta a este tamaño de patrón fue menor. En el registro binocular solo tres de los 19 niños (15.78%) presentaron respuesta a este tamaño de estímulo ($p=0.0116$) y con registro monocular solo uno ($p=0.1246$) (Figura 15). Registros representativos pueden verse en las figuras 12C, 12F y 12I. Tablas 3.y 4.

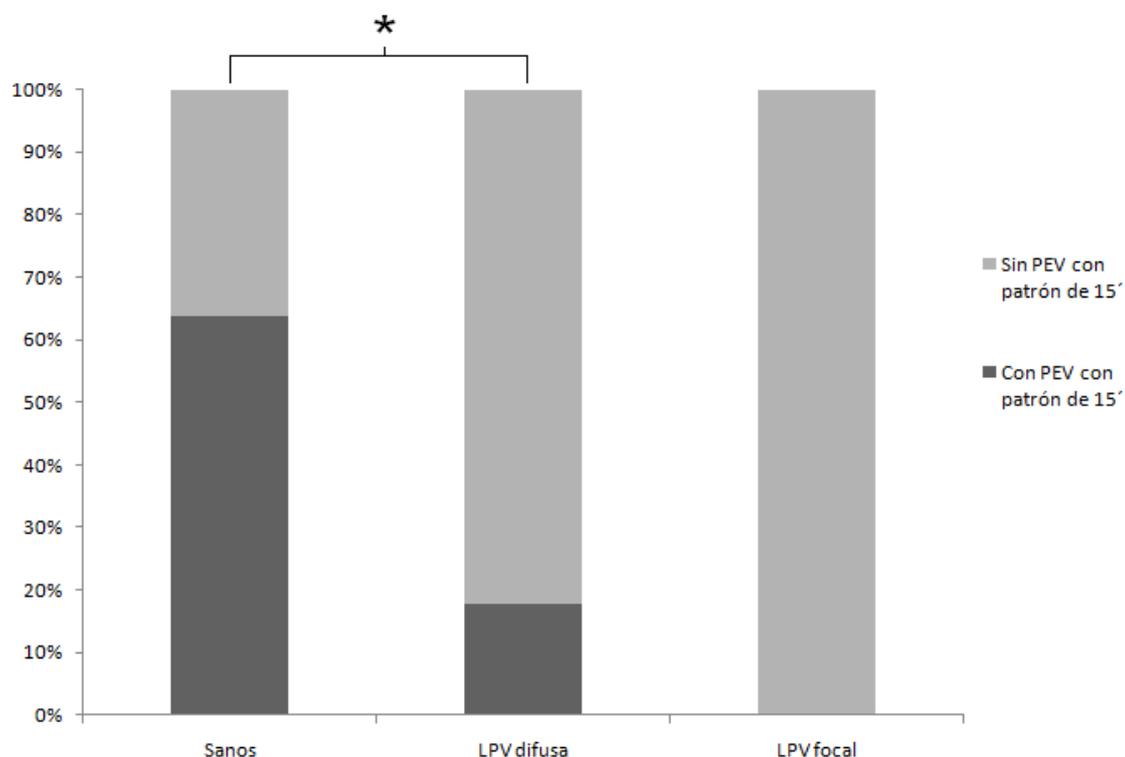


Figura 15. Porcentaje de niños con y sin potenciales evocados visuales (PEV) con estimulación binocular con patrón de 15' en el grupo de niños sanos, niños con leucomalacia periventricular (LPV) difusa y niños con leucomalacia periventricular focal. * ($p=0.0116$).

Para determinar la relación entre la latencia de la onda P100 y la edad se efectuó un coeficiente de correlación. En el grupo de niños sanos se encontró una correlación negativa. Patrón reverso de 120' ($R^2= 0.665$ $p= 0.002$) y patrón reverso de 60' ($R^2= 0.635$ $p= 0.003$). La tasa de decremento de la latencia fue de 0.61 ms por día con estimulación de patrón de 120' y de 0.62 ms por día con estimulación de patrón de 60'. En el grupo de niños con

leucomalacia periventricular también hubo una correlación negativa. Patrón reverso de 120' ($R^2= 0.549$ $p= 0.0002$) y patrón reverso de 60' ($R^2= 0.591$ $p=0.0001$). La tasa de decremento de la latencia fue de 0.94 ms y 0.90 ms por día con estimulación de patrón de 120'y 60' respectivamente (Figura 16 y Figura 17).

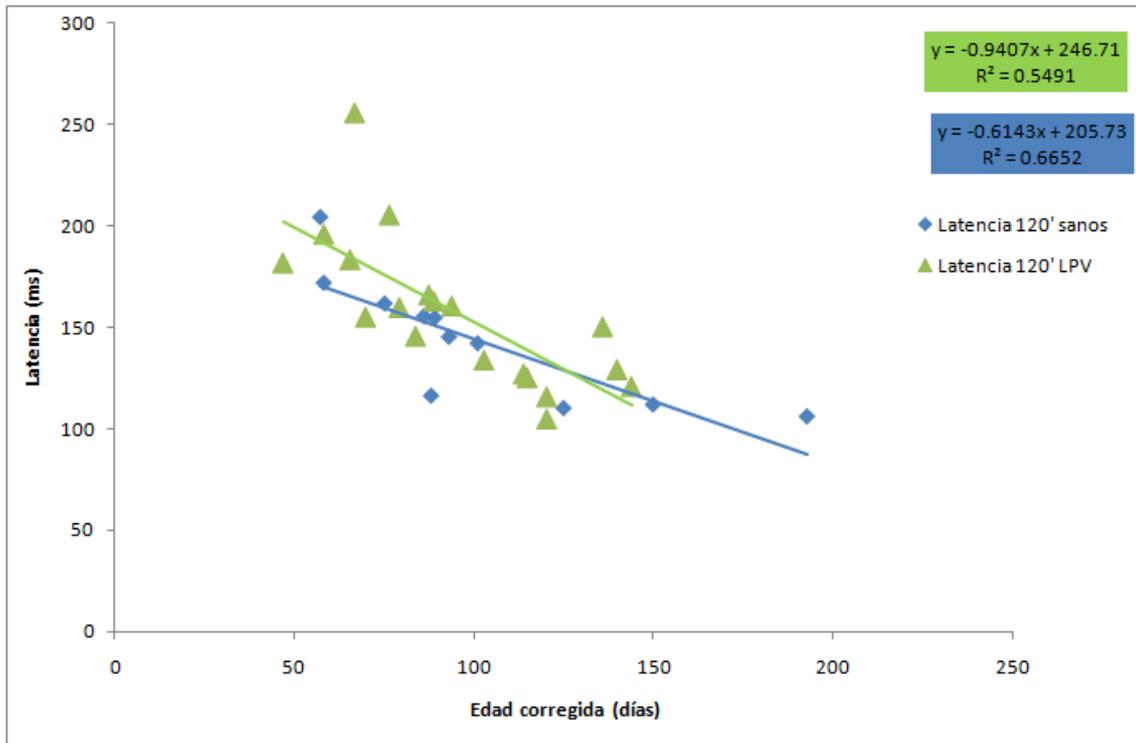


Figura 16. Relación entre la latencia de la onda P100 y la edad con estimulación con patrón de 120'. Niños sanos ($R^2= 0.665$ $p= 0.002$) y con leucomalacia periventricular (LPV) ($R^2= 0.549$ $p= 0.0002$).

4.2.2 Potenciales evocados visuales con estimulación con diodos emisores de luz. Latencias y amplitudes.

En el grupo de niños sanos los potenciales evocados visuales en la derivación Fz-Oz con estimulación del ojo izquierdo tuvieron latencias de la N75, P100 y N135 de 104.92 ± 36.53 , 188.17 ± 28.67 y 270.62 ± 45.39 ms respectivamente y amplitudes N75-P100 de 13.53 ± 8.43 μV y P100-N135 de 12.70 ± 11.30 μV . Con estimulación monocular del ojo derecho tuvieron latencias de 107.86 ± 36.58 , 193.95 ± 41.40 y 271.73 ± 53.28 ms y amplitudes de 11.94 ± 9.35 μV y 18.89 ± 16.79 μV .

El grupo de niños con leucomalacia periventricular los potenciales evocados visuales tuvieron latencias y amplitudes similares a los niños sanos.

Con estimulación del ojo izquierdo tuvieron latencias de la N75, P100 y N135 de 109.25 ± 50.08 , 192.20 ± 48.64 y 278.48 ± 59.86 ms respectivamente y amplitudes N75-P100 de 12.27 ± 9.91 μ V y P100-N135 de 17.88 ± 17.47 μ V. Con estimulación del ojo derecho latencias de 129.41 ± 52.55 , 201.15 ± 56.36 y 297.00 ± 55.95 ms y amplitudes de 9.41 ± 8.95 μ V y 18.50 ± 16.17 μ V. Las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$) (Figura 18 y Tabla 5).

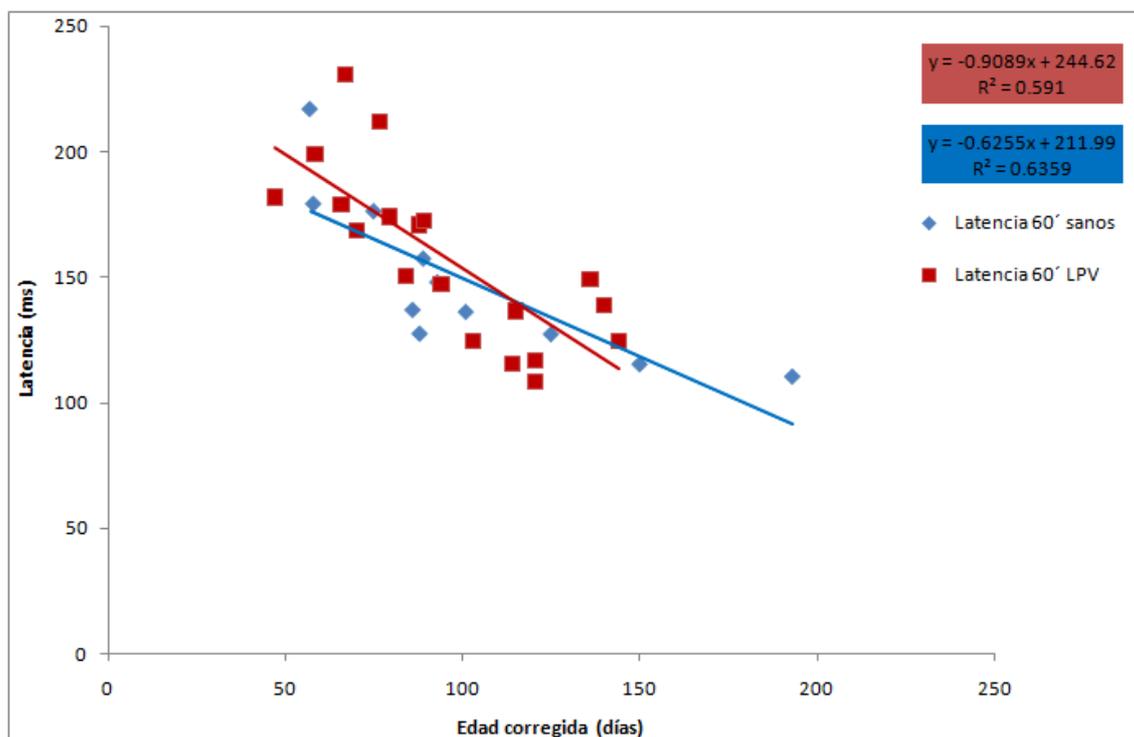


Figura 17. Relación entre la latencia de la onda P100 con estimulación con patrón de 60' y la edad. Niños sanos ($R^2 = 0.635$ $p = 0.003$) y niños con leucomalacia periventricular (LPV) ($R^2 = 0.591$ $p = 0.0001$).

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los potenciales evocados visuales para la leucomalacia periventricular. Con estimulación con patrón de 120' de 19 niños que fueron diagnosticados con leucomalacia periventricular por resonancia magnética seis (31.57%) tuvieron potenciales evocados visuales con latencias anormales y 13 (68.42%) normales. De los 11 niños diagnosticados como sanos 11 (100%) tuvieron potenciales evocados visuales con latencias normales y ninguno tuvo latencias anormales. La sensibilidad de los potenciales evocados visuales con estimulación con este tamaño de patrón fue de 31.57%, la especificidad fue de 100%, el valor predictivo positivo fue de 100% y el valor predictivo negativo fue

de 45.83%. Con estimulación con patrón de 60', ocho (42.10%) niños con leucomalacia periventricular tuvieron latencias anormales y 11 (57.89%) latencias normales. De los 11 niños sanos dos (18.19%) tuvieron latencias anormales y nueve (81.81%) latencias normales. La sensibilidad de los potenciales evocados visuales con estimulación con este tamaño de patrón fue de 42.10%, la especificidad fue de 81.81%, el valor predictivo positivo fue de 80% y el valor predictivo negativo fue de 45%. Con estimulación con patrón de 15', 16 (84.21%) niños con leucomalacia periventricular tuvieron potenciales evocados visuales ausentes o con latencias anormales y tres (15.78%) normales. De los 11 niños sanos cuatro (36.36%) tuvieron potenciales evocados visuales ausentes o con latencias anormales y siete (63.63%) normales. La sensibilidad de los potenciales evocados visuales con estimulación binocular con este tamaño de patrón fue de 84.21%, la especificidad fue de 63.63%, el valor predictivo positivo fue de 80% y el valor predictivo negativo fue de 70%.

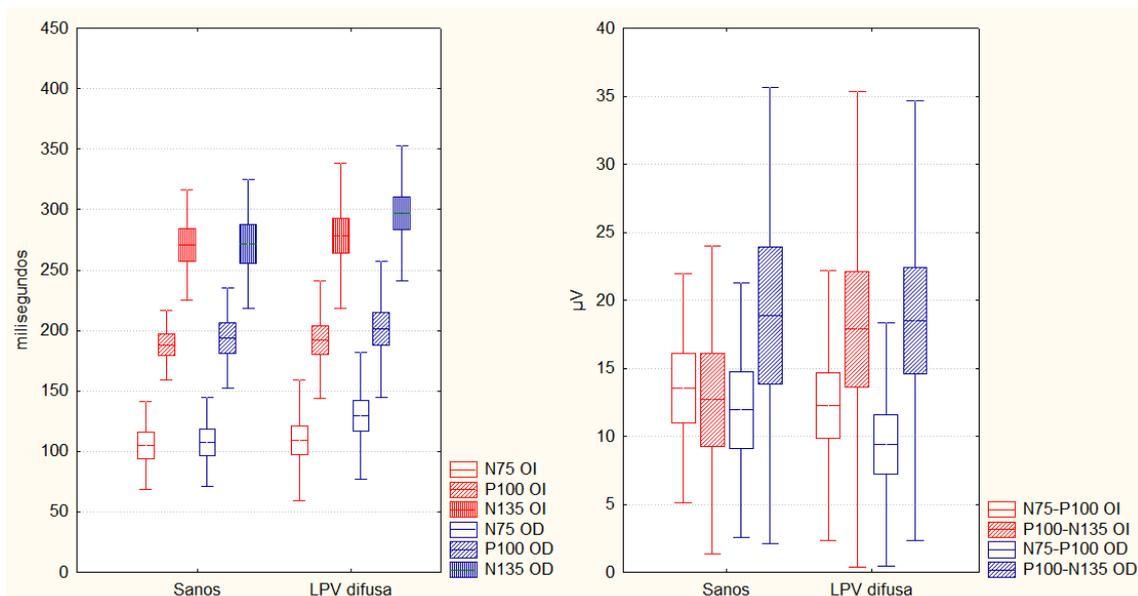


Figura 18. Potenciales evocados visuales latencias y amplitudes con estimulación de diodos emisores de luz en la derivación Fz-Oz en niños sanos y con leucomalacia periventricular (LPV) difusa. Las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$). OI: ojo izquierdo OD: ojo derecho.

BINOCULAR					
	120'				
	Latencia (ms)			Amplitud (μ V)	
Fz-Oz	N75	P100	N135	N75-P100	P100-N135
Sanos	84.45 \pm 5.87	143.46 \pm 30.60	222.98 \pm 40.46	31.20 \pm 19.71	37.69 \pm 22.70
LPV difusa	92.32 \pm 15.39	159.51 \pm 37.61	265.05 \pm 60.37	24.86 \pm 9.74	32.76 \pm 15.66
LPV focal	81.76-100.93	121.18-150.5	189.02-208.23	7.81-25.74	9.91-24.6
Fz-O1					
Sanos	84.41 \pm 7.58	142.02 \pm 28.83	217.77 \pm 46.77	23.26 \pm 23.07	29.61 \pm 26.79
LPV difusa	100.72 \pm 19.07	167.22 \pm 36.24	253.34 \pm 54.06	15.91 \pm 12.53	21.57 \pm 17.32
LPV focal	83.53-100.39	125.88-151.37	181.76-186.67	4.75-11.25	2.55-13.58
Fz-O2					
Sanos	90.93 \pm 18.71	146.60 \pm 37.32	218.47 \pm 45.47	22.58 \pm 12.19	25.97 \pm 15.39
LPV difusa	96.28 \pm 13.10	164.48 \pm 35.86	254.17 \pm 57.66	19.54 \pm 9.69	25.42 \pm 13.27
LPV focal	94.97-97.25	136.47-154.51	184.31-210.59	6.6-13.05	3.65-27.07
Fz-Oz	60'				
Sanos	91.31 \pm 16.99	148.59 \pm 31.86	227.74 \pm 44.69	27.83 \pm 10.16	32.96 \pm 18.74
LPV difusa	96.70 \pm 21.67	160.44 \pm 34.99	253.47 \pm 53.17	32.16 \pm 16.40	36.0 \pm 19.92
LPV focal	87.65-109.8	124.71-149.01	155.29-194.51	5.78-16.56	5.14-5.25
Fz-O1					
Sanos	93.53 \pm 16.06	147.30 \pm 33.59	217.97 \pm 50.09	22.30 \pm 12.25	25.44 \pm 16.53
LPV difusa	102.24 \pm 19.78	171.34 \pm 36.13	259.71 \pm 47.71	19.55 \pm 12.45	23.96 \pm 18.22
LPV focal	88.23-109.02	130.58-166.27	194.7-195.79	6.76-10.38	2.62-9.13
Fz-O2					
Sanos	97.08 \pm 22.43	152.60 \pm 34.02	220.6 \pm 47.78	17.52 \pm 7.87	20.66 \pm 17.75
LPV difusa	106.19 \pm 22.54	167.03 \pm 36.21	258.21 \pm 55.55	23.86 \pm 10.92	28.52 \pm 16.62
LPV focal	101.17-104.11	142.35-159.21	184.31-212.35	4.04-8.44	3.84-4.3
Fz-Oz	15'				
Sanos	109.92 \pm 22.39	154.42 \pm 18.69	219.69 \pm 29.34	9.14 \pm 3.47	11.83 \pm 3.26
LPV difusa	96.08-127.06	144.31-236.86	174.326.27	10.53-13.58	3.99-7.07
Fz-O1					
Sanos	114.21 \pm 15.70	162.77 \pm 24.96	220.96 \pm 36.43	8.13 \pm 2.84	8.02 \pm 4.76
LPV difusa	96.08-128.63	132.55-230.59	170.19-324.71	6.32-14.75	2.4-11.68
Fz-O2					
Sanos	112.45 \pm 23.59	156.30 \pm 13.57	211.65 \pm 29.51	6.54 \pm 4.34	8.51 \pm 4.9
LPV difusa	90.2-123.92	133.33-219.61	174.12-272.94	8.4-13.38	4.74-6.06

Tabla 3. Latencias y amplitudes de los potenciales evocados visuales con estimulación binocular con patrón reverso. Niños sanos, niños con leucomalacia periventricular (LPV) difusa y focal, tamaños de patrón 120', 60' y 15' en derivaciones Fz-Oz, Fz-O1 y Fz-O2. El valor con formato **negrita** es diferente significativamente ($p=0.0058$).

Nota: Con estimulación con patrón reverso de 15' sólo siete niños sanos y tres con leucomalacia periventricular tuvieron potenciales evocados visuales.

	OI					OD				
	120'									
	Latencia (ms)			Amplitud (μ V)		Latencia (ms)			Amplitud (μ V)	
Fz-Oz	N75	P100	N135	N75-P100	P100-N135	N75	P100	N135	N75-P100	P100-N135
Sanos	89.11 \pm 15.46	143.31 \pm 29.57	215.74 \pm 40.10	19.82 \pm 10.45	26.92 \pm 17.54	90.71 \pm 14.73	148.02 \pm 31.26	222.43 \pm 44.34	14.47 \pm 7.21	22.20 \pm 18.01
LPV difusa	86.55 \pm 21.8	158.14 \pm 35.92	251.93 \pm 57.40	15.35 \pm 6.48	23.52 \pm 12.92	97.36 \pm 17.30	160.82 \pm 34.54	263.30 \pm 57.27	18.94 \pm 8.48	26.98 \pm 14.34
LPV focal	86.27-96.47	130.59-149.8	171.76-222.74	7.83-9.43	4.82-9.75	92.35-105.88	122.35-213.33	167.64-292.55	4.37-6.51	4.78-12.64
Fz-O1										
Sanos	86.38 \pm 16.24	141.62 \pm 32.98	217.95 \pm 46.95	15.88 \pm 9.09	17.31 \pm 7.95	90.12 \pm 15.52	143.99 \pm 29.71	219.99 \pm 47.29	13.64 \pm 8.23	18.98 \pm 12.39
LPV difusa	93.96 \pm 24.95	166.07 \pm 41.99	249.42 \pm 57.60	11.44 \pm 5	16.21 \pm 10.57	97.40 \pm 22.78	166.13 \pm 34.72	257.98 \pm 62.46	14.71 \pm 9.85	21.18 \pm 18.31
LPV focal	92.94-103.53	132.94-150.59	148.24-192.94	5.24-10.8	3.43-3.82	92.35-112.94	122.35-218.82	167.64-259.61	1.81-5.3	1.14-5.02
Fz-O2										
Sanos	93.97 \pm 16.01	148.75 \pm 32.43	220.37 \pm 50.92	13.08 \pm 7.12	17.10 \pm 8.01	92.03 \pm 16.52	151.08 \pm 32.99	216.66 \pm 44.62	10.73 \pm 5.03	12.97 \pm 9.65
LPV difusa	88.25 \pm 18.21	159.35 \pm 33.76	257.95 \pm 48.61	14.95 \pm 8.57	20.79 \pm 12.09	97.06 \pm 18.60	174.85 \pm 31.26	273.60 \pm 46.52	12.81 \pm 5.66	16.61 \pm 8.57
LPV focal	94.12-103.53	13.59-155.29	174.12-206.27	8.02-8.42	4.62-17.79	92.35-167.05	122.35-214.9	167.64-290.98	3.76-8.05	2.44-13.36
Fz-Oz	60'									
Sanos	98.70 \pm 20.07	158.95 \pm 37.91	226.77 \pm 50.47	14.93 \pm 7.87	17.24 \pm 7.74	92.67 \pm 19.34	154.62 \pm 33.72	229.29 \pm 45.70	15.14 \pm 6.88	18.91 \pm 9.52
LPV difusa	99.57 \pm 20.42	167.69 \pm 38.52	255.48 \pm 60.61	16.22 \pm 8.15	22.23 \pm 15.13	100.14 \pm 17.62	169.24 \pm 42.44	269.89 \pm 68.78	16.15 \pm 6.55	22.42 \pm 11.71
LPV focal	95.29-111.37	130.59-154.51	171.76-194.51	7.92-13.47	2.52-15.2	88.23-98.82	132.94-141.17	190.58-239.4	3.97-7.45	3.14-7.68
Fz-O1										
Sanos	100.98 \pm 20.60	156.11 \pm 42.81	221.31 \pm 50.0	11.46 \pm 8.66	11.86 \pm 8.11	94.46 \pm 20.21	154.79 \pm 31.38	226.24 \pm 47.28	12.85 \pm 7.32	16.11 \pm 9.13
LPV difusa	104.76 \pm 24.35	174.03 \pm 38.49	265.82 \pm 64.62	12.85 \pm 6.22	18.84 \pm 13.44	103.56 \pm 21.57	180.03 \pm 52.70	270.20 \pm 71.23	12.90 \pm 7.93	16.87 \pm 10.87
LPV focal	9.29-112.94	138.23-163.92	155.29-194.51	5.31-5.8	1.53-4.67	75.29-105.88	156.86-162.35	190.59-227.64	3.17-5.91	1.69-3.91
Fz-O2										
Sanos	89.74 \pm 32.53	157.93 \pm 35.79	224.88 \pm 53.06	12.18 \pm 6.43	11.61 \pm 6.35	97.50 \pm 19.15	156.30 \pm 37.17	224.18 \pm 46.20	12.17 \pm 5.97	13.97 \pm 7.10
LPV difusa	99.74 \pm 15.51	172.08 \pm 34.55	257 \pm 52.47	15.22 \pm 4.79	19.71 \pm 10.84	106.35 \pm 21.04	177.66 \pm 35.67	274.11 \pm 56.94	12.76 \pm 6.27	16.61 \pm 6.66
LPV focal	97.05-103.53	134.12-167.84	170.58-189.8	8.68-12.54	1.76-17.93	94.7-104.31	133.53-143.53	183.53-224.7	2.36-5.46	2.24-5.71
Fz-Oz	15'									
Sanos	101.96 - 108.23	122.35 - 150.59	144.31 - 197.69	.57 - 8.0	1 - 9.15	80 - 120	119.22 - 159.41	169.4 - 196.47	4.61 - 10.61	11.2 - 14.91
LPV difusa	114.51	156.07	197.65	21.3	13.19	75.29	152.16	188.24	11.48	5.83
Fz-O1										
Sanos	110.39 - 1166.47	119.22 - 154.7	145.88 - 180.39	1.89 - 7.8	1.27 - 7.6	86.27 - 122.35	117.65 - 155.88	166.27 - 200.78	5.24 - 14.95	6.91 - 14.41
LPV difusa	113.72	149.8	193.73	25.15	13.58	96.47	145.88	184.31	12.47	5.75
Fz-O2										
Sanos	100.39 - 112.94	125.49 - 155.88	144.31 - 196.47	2.28 - 5.51	.66 - 6.73	86.27 - 128.24	141.18 - 156.86	169.41 - 204.71	2.89 - 4.81	7.04 - 10.79
LPV difusa	116.08	152.94	196.86	16.7	9.55	97.25	137.25	190.59	6.38	5.64

Tabla 4. Latencias y amplitudes de los potenciales evocados visuales con estimulación monocular con patrón reverso. Niños sanos, niños con leucomalacia periventricular (LPV) difusa y focal, tamaños de patrón .120',60' y 15' en derivaciones Fz-Oz, Fz-O1 y Fz-O2. Los valores con formato **negrita** son diferentes significativamente ($p < 0.05$).

	LEDs									
	OI					OD				
	Latencia (ms)			Amplitud (μ V)		Latencia (ms)			Amplitud (μ V)	
Fz-Oz	N75	P100	N135	N75-P100	P100-N135	N75	P100	N135	N75-P100	P100-N135
Sanos	104.92 \pm 36.53	188.17 \pm 28.67	270.62 \pm 45.39	13.53 \pm 8.43	12.70 \pm 11.30	107.86 \pm 36.58	193.95 \pm 41.40	271.73 \pm 53.28	11.94 \pm 9.35	18.89 \pm 16.79
LPV difusa	109.25 \pm 50.08	192.20 \pm 48.64	278.48 \pm 59.86	12.27 \pm 9.91	17.88 \pm 17.47	129.41 \pm 52.55	201.15 \pm 56.36	297.00 \pm 55.95	9.41 \pm 8.95	18.50 \pm 16.17
LPV focal	113.53 \pm 5.82	165.09 \pm 9.42	221.17 \pm 23.29	7.69 \pm 2.78	8.87 \pm 3.29	164.51 \pm 77.92	225.68 \pm 81.24	282.84 \pm 108	9.82 \pm 3.50	5.09 \pm 6.69
Fz-O1										
Sanos	106.56 \pm 37.21	190.26 \pm 27.18	269.0 \pm 42.81	14.11 \pm 9.83	12.07 \pm 8.44	111.81 \pm 33.40	193.69 \pm 36.92	268.34 \pm 61.92	12.13 \pm 7.39	14.54 \pm 12.91
LPV difusa	115.57 \pm 47.93	186.73 \pm 47.0	279.17 \pm 58.27	11.55 \pm 10.20	16.39 \pm 14.27	132.77 \pm 47.33	205.49 \pm 58.87	296.70 \pm 57.08	9.67 \pm 8.49	12.92 \pm 11.71
LPV focal	112.35 \pm 4.15	163.33 \pm 6.93	200.39 \pm 7.21	7.64 \pm 0.47	6.96 \pm 3.64	144.9 \pm 60.17	235.97 \pm 63.36	291.57 \pm 81.24	4.87 \pm 3.05	4.28 \pm 4.92
Fz-O2										
Sanos	106.41 \pm 35.73	185.31 \pm 31.66	267.05 \pm 44.58	8.48 \pm 5.87	8.99 \pm 10.15	118.85 \pm 35.76	191.19 \pm 37.73	266.69 \pm 56.26	7.59 \pm 7.32	10.98 \pm 10.88
LPV difusa	113.12 \pm 49.38	201.26 \pm 60.63	279.07 \pm 68.12	10.31 \pm 7.54	11.99 \pm 10.40	134.59 \pm 53.48	208.88 \pm 60.64	294.52 \pm 55.41	9.74 \pm 8.52	16.13 \pm 15.16
LPV focal	121.37 \pm 0.27	163.72 \pm 6.38	210.98 \pm 7.76	4.99 \pm 4.15	6.42 \pm 1.01	157.35 \pm 63.63	219.41 \pm 92.33	280.29 \pm 112.71	9.03 \pm 5.21	6.26 \pm 2.94

Tabla 5. Latencias y amplitudes de los potenciales evocados visuales con estimulación con diodos emisores de luz. Niños sanos, niños con leucomalacia periventricular (LPV) difusa y focal con estimulación de LEDs en derivaciones Fz-Oz, Fz-O1 y Fz-O2.

9. DISCUSIÓN.

El objetivo del presente trabajo fue analizar las diferencias en la conducción de las vías visuales de niños con leucomalacia periventricular a través de potenciales evocados. El principal resultado fue que las latencias fueron consistentemente mayores en los niños con leucomalacia periventricular en comparación con los niños sanos, y que utilizando patrón de 15' la mayoría de los niños con leucomalacia periventricular no tuvieron potenciales evocados visuales en tanto que los niños sanos sí.

En nuestra población de niños con factores de riesgo para daño cerebral perinatal predominó la presencia de prematuridad, eventos hipóxicos cercanos al nacimiento y sepsis neonatal. La hipoxia-isquemia y la infección-inflamación son los mecanismos primarios de la leucomalacia periventricular (Khawaja y Volpe, 2008) lo que indica que estos niños estuvieron expuestos a las principales situaciones que la causan. Además, en la exploración neurológica todos los niños con leucomalacia periventricular tuvieron alguna alteración del tono muscular, lo que representa la manifestación clínica más frecuente de la leucomalacia periventricular (Volpe, 2000). En la evaluación cognitiva 8 (42.10%) niños con leucomalacia periventricular obtuvieron puntajes fuera de los límites normales en alguna de las escalas lo que puede representar el primer indicio de que esta enfermedad cursa con alteraciones cognitivas como la atención, la memoria, el aprendizaje y la regulación emocional (Volpe, 2009).

9.1 IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA

En el presente estudio, se utilizó la resonancia magnética como técnica de neuroimagen para la detección del daño de la sustancia blanca, lo que permitió la detección de los dos tipos de leucomalacia periventricular. Esto representa una ventaja frente a los estudios en los que el diagnóstico clínico fue corroborado por imágenes de ultrasonido en donde sólo se detecta la presencia de la leucomalacia periventricular quística (Kato et al., 2005; McCulloch et al., 1991).

Los 19 niños diagnosticados por la exploración neurológica e imagen por resonancia magnética con leucomalacia periventricular tuvieron hiperintensidades en la sustancia blanca periventricular en el estudio de imagen por resonancia magnética en secuencia T2. Esto implica que la señal de intensidad de la sustancia blanca es muy cercana a la señal de intensidad de los ventrículos laterales, lo que representa la principal característica en imágenes por resonancia magnética de la leucomalacia periventricular (Volpe, 2000). La imagen por resonancia magnética obtiene señal principalmente de los átomos de hidrógeno que se encuentran en el sujeto de estudio, si la distribución de estos átomos en la sustancia blanca se parece más a la distribución que toman en los ventrículos laterales se asume que existe un cambio en la proporción tejido-agua respecto a la proporción normal (Mandeville y Rosen, 2002).

La disminución de la intensidad de señal en las secuencias T2 está relacionada con la disminución del contenido de agua (Counsell et al., 2003B). Se sabe que los valores del coeficiente de difusión aparente que suelen estar directamente relacionados con los de la señal en secuencias T2 muestran una disminución cuando el movimiento del agua en el tejido disminuye. Esto se ha atribuido a una disminución del espacio extracelular y del espacio entre estructuras como las membranas celulares lo que puede deberse al aumento de procesos de los oligodendrocitos mielinizadores (Counsell et al., 2003A). En este sentido un aumento en la señal de la sustancia blanca en secuencias T2 estaría mostrando un problema de mielinización.

El 89.47% de los niños con leucomalacia periventricular desarrollaron el tipo difuso no quístico. La prevalencia de cada tipo de leucomalacia periventricular fue descrita por Volpe (2003). Este autor refiere que alrededor del 75% de los niños con muy bajo peso al nacer tienen imágenes por resonancia magnética con hiperintensidad difusa y excesiva y solo el 5% leucomalacia periventricular de tipo focal. Lo anterior también explica el escaso número de pacientes con leucomalacia periventricular quística observado en nuestra muestra.

Los índices de intensidad fueron mayores en los niños con leucomalacia periventricular en comparación con los niños sanos, esta diferencia entre grupos es significativa. La diferencia de edad entre los grupos también explica

las diferencias entre los índices de intensidad por lo que sería conveniente realizar este estudio a la misma edad en ambos grupos.

Para analizar las modificaciones que ocurren en la intensidad de la sustancia blanca con el curso del tiempo se analizaron las imágenes por resonancia magnética obtenidas en el segundo estudio de los niños con leucomalacia periventricular. Se observó que los índices de intensidad habían disminuído en comparación con las encontradas en el primer estudio e incluso eran menores que las de los estudios de los niños sanos. Lo anterior se traduce en un decremento en la intensidad de la sustancia blanca. Esto puede deberse al proceso de mielinización que se lleva a cabo por la diferenciación de los preoligodendrocitos en oligodendrocitos maduros mielinizadores. Además se encontró una correlación negativa entre la edad en que se obtuvo la imagen por resonancia magnética de los niños sanos y los niños con leucomalacia periventricular en su primer y segundo estudio y la hiperintensidad en la sustancia blanca periventricular. Lo anterior indica que postnatalmente las intensidades de la sustancia blanca disminuyen con el paso del tiempo y quizá esto se debe a que la sustancia blanca muestra un proceso natural de meilinizaci3n (Maalouf et al., 1999; Volpe, 2000).

La evoluci3n de la hiperintensidad de la sustancia blanca ha sido estudiada en trabajos anteriores. Maalouf et al. (1999) analizaron las anomalías presentes en las imágenes por resonancia magnética de 41 prematuros en un estudio a los pocos días de nacimiento y en otro en la edad correspondiente al término de la gestaci3n. Estos autores observaron que la hiperintesidad difusa y excesiva de la sustancia blanca no se presentó en un primer estudio en ninguno de los niños efectuado antes de las 28 semanas de gestaci3n. En cambio, esta característica se volvió más frecuente según aumentaba la edad gestacional, así que en el segundo estudio de los mismos niños fue la anomalía más común. Los autores sugirieron que las hiperintensidades fueran una característica normal del desarrollo de la sustancia blanca. Dicha hipótesis no pudo aceptarse del todo por la ausencia de esta característica en los casos controles y por la asociaci3n que guarda con la posterior dilataci3n de los ventrículos laterales. Con un procedimiento muy parecido Dyet et al. (2006) encontraron que la hiperintensidad difusa y excesiva de la sustancia blanca no está presente o está presente en menos

niños (alrededor del 20% de los prematuros) en el primer estudio en comparación con lo encontrado en la resonancia magnética tomada en la edad de término en la que la hiperintensidad difusa y excesiva puede encontrarse hasta en un 80% de los prematuros. En este estudio se sugirió que la hiperintensidad difusa y excesiva de la sustancia blanca era un dato anormal que podía ser secundaria a daño o un retraso en el desarrollo.

Por su parte, Counsell et al. (2003B) compararon el coeficiente de difusión aparente en imágenes de 50 niños prematuros. Estos niños prematuros estaban divididos por las características de sus imágenes por resonancia magnética en tres grupos: con hiperintensidades, con patología manifiesta de la sustancia blanca y con imágenes normales. Así encontraron que el coeficiente de difusión aparente obtenido a través de imágenes por resonancia magnética sensibles a difusión era significativamente mayor en las imágenes con patologías manifiestas de la sustancia blanca y en las imágenes con hiperintensidad difusa y excesiva en comparación con los niños con imágenes normales. De esta manera concluyeron que la hiperintensidad difusa y excesiva de la sustancia blanca implicaba una anomalía de la sustancia blanca y no un proceso de desarrollo. El coeficiente de difusión aparente es un indicador de la difusión del agua. El hecho de que estuviera aumentado en los niños con patologías manifiestas de la sustancia blanca y en niños con hiperintensidad difusa y excesiva implica que comparten las características de difusión, lo que puede deberse a un mayor contenido de agua y una disminución en la restricción del movimiento de la misma (Counsell et al., 2003A).

Nuestros hallazgos en conjunto con estos estudios muestran que las hiperintensidades difusas y excesivas tienen una evolución característica a lo largo del tiempo. Su presencia es evidente en pocos niños alrededor de las 30 semanas de gestación y en la mayoría de los niños en la edad de término. Esta característica se mantiene alrededor de 4 semanas y comienza a disminuir hasta desaparecer. Su presencia en la imagen por resonancia magnética está asociada con un desarrollo anormal. Es importante recalcar, que sin el uso de una medida como el coeficiente de difusión aparente, las inconsistencias y errores de medición del observador puede influir en el diagnóstico de la hiperintensidad difusa y excesiva.

9.2 POTENCIALES EVOCADOS VISUALES

Las latencias de los potenciales evocados visuales con estimulación con patrón reverso en niños con leucomalacia periventricular aunque mayores, no fueron significativamente distintas en comparación con las de los niños sanos. Sin embargo, en el tamaño de patrón reverso más pequeño (15') la mayor parte de los niños con leucomalacia periventricular no presentaron potenciales evocados visuales en tanto que los niños sanos sí y esta diferencia entre grupos fue significativa.

Los potenciales evocados visuales con tamaños de patrón reverso de 120' y 60' de los niños con leucomalacia periventricular tuvieron una marcada tendencia a tener latencias mayores al grupo de niños sanos en aproximadamente 20 ms. Este resultado fue consistente en los dos tamaños de patrón utilizados y en las tres derivaciones registradas. Puesto que la latencia de los potenciales evocados visuales refleja la velocidad de conducción del estímulo, nuestros resultados indican que las alteraciones en la velocidad de conducción de la vía visual en los niños con leucomalacia periventricular son sutiles y pueden no verse reflejadas para que la diferencia entre los dos grupos sea significativa con nuestro tamaño de muestra.

Otros estudios han analizado las latencias de los potenciales evocados visuales con estimulación por patrón reverso. McCulloch et al. (1991) compararon las latencias de niños con antecedente de asfixia con las latencias de niños sanos y no encontraron diferencias. Sin embargo, no se determinó el tipo de lesión cerebral que existía a consecuencia de la asfixia perinatal. Además los niños que formaron la población tenían entre 2.5 y 4.5 años de edad.

En este trabajo mostramos que las latencias de los potenciales evocados visuales fueron mayores con estimulación con patrón de 60' en comparación con la estimulación con patrón de 120'. El aumento en la latencia de los potenciales evocados visuales con tamaños de patrón reverso más pequeños se ha atribuido al aumento de la frecuencia espacial, lo que explica el hallazgo en nuestra población.

Estos resultados fueron consistentes en los dos tamaños de patrón más grandes, de 120' y 60' y las tres derivaciones registradas, sin embargo, en el

tamaño de patrón más pequeño de 15', se observó que solo el 18.75% de los niños con leucomalacia periventricular tuvieron potenciales evocados mientras que el 63.63% de los niños sanos presentaron respuesta. Esta diferencia fue significativa.

Los potenciales evocados visuales con estimulación con patrón reverso de 15' están asociados a la estimulación de los fotoreceptores que conforman la fóvea a diferencia de los tamaños de patrón más grandes que suelen estimular la periferia (Chiappa, 1997). Los fotoreceptores y células ganglionares en la fóvea son el inicio de la vía parvocelular y son sensibles a la frecuencia espacial del estímulo. La vía parvocelular que conforma alrededor de la mitad de la masa celular del núcleo geniculado lateral y de la corteza visual primaria requiere de una discriminación y conducción propias de un sistema visual sin daño. Por lo anterior creemos que con este tamaño de patrón, los potenciales evocados visuales pueden ser más sensibles a detectar un daño en la vía visual y muestran con más facilidad diferencias entre los niños sanos y los niños con leucomalacia periventricular (Pressler et al., 2003).

La latencia de los potenciales evocados visuales tanto de niños sanos como de niños con leucomalacia periventricular mostró una correlación negativa con la edad. Se encontró una tasa de decremento de 0.78 ms por día con estimulación con patrón de 120'. La correlación negativa indica que la mielinización postnatal permite la maduración funcional de la vía visual, aún cuando esta ha sufrido algún daño como sucede durante la leucomalacia periventricular. El decremento de la latencia por efecto de la edad también fue analizado en el estudio publicado por McCulloch y Scarf (1991) quienes calcularon una tasa de decremento de latencia de 10 ms por semana en potenciales evocados visuales y vieron que esta tasa no era diferente significativamente entre los diferentes tamaños de patrón.

Los niños con leucomalacia periventricular difusa no tuvieron diferencias significativas en las amplitudes N75-P100 y P100-N135 en comparación con los niños sanos con estimulación con patrón reverso. Las amplitudes, a diferencia de las latencias, tuvieron una variación considerable y fueron mayores o menores en el grupo de niños con leucomalacia periventricular. La amplitud de los potenciales evocados visuales pueden representar el número de neuronas que participan durante el procesamiento del estímulo o la

sincronía con que lo hacen. Si los potenciales evocados visuales presentan un decremento en la amplitud, el daño implicaría pérdida axonal o cambios en los potenciales de acción que se desplazan por los axones. En este sentido el patrón de 15' puede ser más sensible que los tamaños de patrón más grandes ante una disminución en la sincronía de llegada del estímulo.

Las latencias de los potenciales evocados visuales con estimulación con diodos emisores de luz roja en niños con leucomalacia periventricular registrados en este estudio no fueron significativamente diferentes en comparación con las de los niños sanos. Sin embargo, al igual que con la estimulación con patrón reverso, se encontró una tendencia del grupo de niños con leucomalacia periventricular a tener latencias mayores. Este resultado fue consistente en las tres derivaciones registradas. Lo que coincide con el estudio realizado por Kato y colaboradores (2005) en el cual describieron que los potenciales evocados visuales con latencias prolongadas sólo se encontraron en dos de los 14 niños con leucomalacia periventricular que habían estudiado. Además, describieron que la principal característica de los potenciales evocados visuales de niños con leucomalacia periventricular era la ausencia de los mismos. El estudio de Kato et al. difiere del presente en que su población estuvo formada solo por niños con leucomalacia periventricular quística. Los registros se realizaron durante las primeras tres semanas de vida y la latencia fue descrita por los autores como prolongada cuando la primer onda negativa superaba los 330 ms y no por comparación con otro grupo.

Por su parte Eken et al. (1995) estudiaron a nueve sujetos con leucomalacia quística subcortical y periventricular. Clasificaron a seis niños con potenciales evocados visuales con latencias prolongadas comparados con la norma publicada por Taylor en 1987 para neonatos y niños. Las diferencias pueden deberse a la inclusión de niños con otros tipos de daño cerebral perinatal.

Los niños con leucomalacia periventricular quística incluidos en nuestro estudio tienen latencias mayores que los niños con leucomalacia periventricular difusa y que los niños sanos. Además las amplitudes tienen una marcada tendencia ser menores que los otros dos grupos. Este tipo de leucomalacia periventricular incluye necrosis focales en las que se ven afectados todos los componentes celulares, es decir, oligodendrocitos mielinizadores y axones

(Blumenthal, 2004; Volpe 2003; Khwaja y Volpe, 2008). La mayor parte de los estudios de potenciales evocados visuales en leucomalacia periventricular han incluido sujetos con este tipo de la enfermedad (Eken et al. 1995; Kato et al. 2005). Las principales características encontradas son la ausencia de cualquier componente de los potenciales evocados visuales y cambios importantes en la morfología de los mismos.

Los potenciales evocados visuales con estimulación con patrón reverso de 15' tuvieron la sensibilidad más alta de los tres tamaños de patrón reverso utilizados en este estudio (84.21%). Lo anterior significa que en niños con leucomalacia periventricular la proporción de potenciales evocados visuales anormales aumenta conforme disminuye el tamaño del patrón utilizado en la estimulación. Este hecho apoya que el patrón de 15' es el más sensible en la detección de las alteraciones visuales. Los potenciales evocados visuales con estimulación con patrón reverso de 120' tuvieron el nivel de especificidad más alto de los tres tamaños de patrón utilizados en este estudio. Esto implica que en los niños sanos, la proporción de potenciales evocados visuales anormales aumenta con la disminución del tamaño de patrón. Por lo tanto, proponemos que los potenciales evocados visuales se deben de registrar con diferentes tamaños de patrón reverso que incluyan los tamaños de 120' y 15' lo cual permitiría discriminar con mayor precisión a los niños sanos de aquellos con alteraciones visuales debidas a la leucomalacia periventricular.

El valor predictivo positivo de los potenciales evocados visuales también fue más alto con el patrón de 120'. Esto nos dice que es más fácil encontrar niños con leucomalacia periventricular entre los niños con latencias anormales en este tamaño de patrón que en cualquiera de los otros dos utilizados. Por el contrario en el tamaño de patrón de 15', el valor predictivo negativo fue mayor lo cual sugiere que este tamaño de patrón podría ser útil para discriminar entre niños sanos en los niños con latencias normales.

Finalmente, nuestros resultados sugieren que la leucomalacia periventricular difusa es una entidad frecuente en niños con daño cerebral perinatal. Que la imagen por resonancia magnética es la técnica de neuroimagen que permite identificar con mayor precisión a la leucomalacia periventricular difusa con cambios sutiles en la intensidad de la sustancia blanca periventricular que se modifican con el curso de los meses. La

hiperintensidad difusa y excesiva de la sustancia blanca periventricular provoca alteraciones en el proceso de mielinización. Estas alteraciones tienen repercusiones funcionales que son detectadas por medio de los potenciales evocados visuales que característicamente presentan un incremento en las latencias a partir de la N75 y P100 que repercuten en la velocidad de conducción de las vías visuales. El patrón de alteración es diferente en los niños que desarrollan el tipo focal y el tipo difuso. En el primer tipo es la disminución en el número de componentes neuronales lo que se modifica. En el tipo difuso es la velocidad de conducción la que se ve alterada aunque este cambio no suele ser evidente en los tamaños de patrón de 120' y 60'. Sin embargo, el tamaño de patrón reverso de 15' demanda una conducción nerviosa precisa de la vía visual parvocelular y permite conocer con más precisión las diferencias entre niños sanos y enfermos. Los resultados del estudio apoyan también la utilidad de los potenciales evocados visuales con estimulación con patrón reverso para evaluar el funcionamiento de la vía visual en niños con daño cerebral perinatal y específicamente cuando se sospeche la presencia de leucomalacia periventricular.

.

10. CONCLUSIONES

1.- Los factores de riesgo más frecuentes en los niños con leucomalacia periventricular fueron la hipoxia 100%, la prematurez 94.73% y la sepsis neonatal 84.21%.

2.- Los niños con leucomalacia periventricular tienen alteraciones del tono muscular y es común que tengan evaluaciones cognitivas fuera de los límites normales en las escalas mental, motriz y conductual.

3.- En las secuencias T2 de la imagen por resonancia magnética cerebral la diferencia de la intensidad entre la sustancia blanca occipital y los ventrículos laterales aumenta 24.78 unidades por mes de edad a partir de la edad a término.

4.- La conducción de las vías visuales está alterada en niños con leucomalacia periventricular difusa. Los potenciales evocados visuales presentan una tendencia a tener latencias prolongadas de la N75, P100 y N135 con patrón reverso de 120 y 60' y ausencia de respuesta con patrón reverso de 15' que sugieren un patrón de alteración en la mielinización.

5.- La amplitud N75-P100 y P100-N135 de los potenciales evocados visuales de niños con leucomalacia periventricular difusa no son diferentes de la amplitud en los potenciales evocados visuales de niños sanos estimulando con patrón reverso y diodos emisores de luz.

6.- Los potenciales evocados visuales tienen una sensibilidad del 84.21% y valor predictivo negativo de 70% cuando utilizan estimulación con patrón de 15'. Tienen una especificidad de 100% y valor predictivo positivo de 100% cuando se utiliza estimulación con patrón reverso de 120'.

11. REFERENCIAS

Altman DG y Bland JM. 1994. Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. *BMJ* 308, 1552.

Altman DG y Bland JM. 1994. Diagnostic tests 2: predictive values. *BMJ* 308, 102.

Bassi L, Ricci D, Volzone A, Allsop JM, Srinivasan L, Pai A, Ribes C, Ramenghi LA, Mercuri E, Mosca F, Edwards AD, Cowan FM, Rutherford MA y Counsell SJ. 2008. Probabilistic diffusion tractography of the optic radiations and visual function in preterm infants at term equivalent age. *Brain* 131, 573-582.

Billiard SS, Haynes RL, Folkerth RD, Trachtenberg FL, Liu LG, Volpe JJ y Kinney HC. 2006. Development of microglia in the cerebral white matter of the human fetus and infant. *J. Comp. Neurol.* 497, 199-208.

Blumenthal I. 2004. Periventricular Leucomalacia: a review. *Eur. J. Pediatr.* 163, 435-442.

Boylan G, Young K, Panerai RB, Rennie JM y Evans DH. 2000. Dynamic cerebral autoregulation in sick newborn infants. *Pediatr. Res.* 48, 12-17.

Callaway EM. 1998. Local circuits in primary visual cortex of the macaque monkey. *Annu. Rev. Neurosci.* 21, 47-74.

Chiappa KH. 1997. Principles of evoked potentials y Pattern-Shift visual evoked potentials: Methodology. En Chiappa K H. *Clinical Medicine*, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers (pp. 1-30 y 31-94).

Chiappa KH y Hill RA. 1997. Pattern-Shift visual evoked potentials: Interpretation. En Chiappa K H. *Clinical Medicine*, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers (pp. 95-146).

Cioni G, Bertuccelli B, Boldrini A, Canapicchi R, Fazzi B, Guzzetta A y Mercuri E. 2000. Correlation between visual function, neurodevelopmental outcome, and magnetic resonance imaging findings in infants with periventricular leukomalacia. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal* 82, F134-F140.

Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan FM y Edwards DA. 2003A. Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal* 88, F269-F274.

Counsell SJ, Allsop JM, Harrison MC, Larkman DJ, Kinnea NL, Kapellou O, Cowan FM, Hajnal JV, Edwards DA y Rutherford MA. 2003B. Diffusion Weighted Imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics* 112, 1-7.

Di Russo F, Pitzalis S, Spitoni G, Aprile T, Patria F, Spinelli D y Steven AH. 2005. Identification of the neural sources of the pattern-reversal visual evoked potential. *Neuroimage* 24, 874-886.

Douglas RJ y Martin KAC. 2004. Neural circuits of the neocortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 27, 419-451.

Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi Obe M, Duggan PJ, Harrison M, Allsop JM, Hajnal J, Herlihy AH, Edwards B, Larroche S, Cowan FM, Rutherford MA y Edwards AD. 2006. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics* 118, 536- 548.

Eken P, de Vries L, Nieuwenhuizen O, Schlij-Delfos NE, Reits D y Spekreijse H. 1995. Early predictors of cerebral visual impairment in infants with cystic leukomalacia. *Neuropediatrics* 27, 16-25.

Faraci FM y Heistad DD. 1998. Regulation of the cerebral circulation: Role of endothelium and potassium channels. *Physiol. Rev.* 78, 53-97.

Fernandez M, Giuliani A, Pirondi S, D'Intino G, Giardino L, Aloe L, Levi-Montalcini R y Calzá L. 2004. Thyroid hormone administration enhances remyelination in chronic demyelinating disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 46, 16363-16368.

Follet PL, Rosenberg PA, Volpe JJ y Jensen FE. 2000. NBQX Attenuates excitotoxic injury in developing white matter. *J. Neurosci.* 20, 9235-9241.

Fukuda S, Kato T, Kakita H, Yamada Y, Hamed M, Kato I, Suzuki S y Togari H. 2006. Hemodynamics of the cerebral arteries of infants with periventricular leukomalacia. *Pediatrics* 117, 1-8.

García-Segura LM, Chowen JA y Naftolin F. 1996. Endocrine glia: Roles of glial cells in the brain actions of steroid and thyroid hormones and in the regulation of the hormone secretion. *Front. Neuroendocrinol.* 17, 108-211.

Grill-Spector y Malach. 2004. The human visual cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 27, 649-77.

Hammarrenger B, Roy MS, Ellemberg D, Labrosse M, Orquin J, Lippe S y Lepore F. 2007. Developmental delay and magnocellular visual pathway function in very low birth weight preterm infants. *Dev. Med. Child Neurol* 49, 28-33.

Holder GE. 2004. Electrophysiological assesment of optic nerve disease. *Eye* 18, 1133-1143.

Hubel DH, Wiesel TN (1965). Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J. Neurophysiol.* 28,1041–1059.

Inder TE, Huppi PS, Warfield S, Kikinis R, Zientara GP, Barnes PD, Jolesz FA y Volpe JJ. 1999A. Periventricular white matter injury in the premature infant is associated with a reduction in cerebral cortical gray matter volume at term. *Ann. Neurol.* 46, 755-760.

Inder TE, Huppi PS, Zientara GP, Maier SE, Jolesz FA, di Salvo D, Robertson R, Barnes PD y Volpe JJ. 1999B. Early detection of periventricular leukomalacia by diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques. *J. Pediatr.* 134, 631-634.

Inder TE, Wells SJ, Modgridge NB, Spencer C y Volpe JJ. 2003. Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *J. Pediatr.* 143, 171-179.

Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Kuno K y Watanabe K. 2005. The evolutionary change of flash visual evoked potentials in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Clin. Neurophysiol.* 116, 690-695.

Khawaja O y Volpe JJ. 2007. Patogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* 93, 153-161.

Lund JS. Anatomical organization of macaque monkey striate visual cortex. 1988. *Annu. Rev. Neurosci.* 11, 253-288.

Maalouf E, Duggan PJ, Rutherford MA, Cousell SJ, Fletcher AM, Battin M, Cowan F y Edwards D. 1999. Magnetic resonance imaging of the brain in a cohort of extremely preterm infants. *J. Pediatr.* 135, 351-357.

Maalouf E, Duggan P, Counsell S, Rutherford M, Cowan F, Azzopardi D y Edwards D. 2001. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics* 107, 719-27.

Mandeville JB y Rosen BR. Functional MRI. En Toga A.W. Toga y J.C. Mazziotta (Eds.), *Brain mapping the methods*. San Diego: Academic Press (pp. 314-349).

Martin KAC. 1988. The lateral geniculate nucleus strikes back. *Trends. Neurosci.* 11, 192-194.

McCulloch D y Scarf B. 1991. Development of the human visual system: monocular and binocular pattern visual evoked potentials latency. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 32, 2372-2381.

Mirabella G, Kjaer PK, Norcia AM, Good WV y Madan A. 2006. Visual development in very low birth weight infants. *Pediatr. Res.* 4, 435-439.

Muttitt SC, Taylor MJ, Kobayashi JS, MacMillan L y Whyte HE. 1991. Serial visual evoked potentials and outcome in term birth asphyxia. *Pediatr. Neurol.* 7,86-90.

Nagdyman M, Kömen W, Ko HK, Müller C y Obladen M. 2001. Early biochemical indicators of hipoxic-isquemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr. Res.* 49, 502.

Palmer SE. 1999. Perceiving object properties and parts. En Palmer SE (Eds.) *Vision science photons to phenomenology*. Cambridge: The MIT Press (pp. 311-361).

Plesis A y Volpe JJ. 2002. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. *Curr. Opin. Neurol.* 15, 151-157.

Pressler R, Bady B, Binnie CD, Boylan GB, Connell JA, Lütschg J, Oozeer RC, Prior PF, Scheffner D, Suppiej A y Tedman BM. 2003. Neurophysiology of the neonatal period. En Binnie C, Cooper R, Mauguière F, Osselton J, Prior P y Tedman B. *Clinical Neurophysiology*. Netherlands: Elsevier (pp. 501-505).

Rosenbaum P, Paneth N, Levinton A, Goldstein M y Bax M. 2006. A report: the definition and classification of cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 109, 8-14.

Sincich L y Horton J. 2005. The circuitry of V1 and V2: Integration of Color, Form, and Motion. *Annu. Rev. Neurosci.* 28, 303-26.

Staudt M, Pavlova M, Böhm S, Grodd W y Krägeloh-Mann I. 2003. Pyramidal tract damage correlates with motor dysfunction in bilateral periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics* 34, 182-188.

Tessier-Lavigne M. 2000. Visual processing by the retina. En Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, *Principles of Neural Science*. New York: McGraw Hill. (pp.507-522).

Tinelli F, Pei F, Guzzetta A, Bancale A, Mazzotti S, Baldassi S y Cioni G. 2008. *Vision Res.* 48, 1233-1241.

Vanni S, Warnking J, Dojat M, Delon-Martin C, Bullier J y Segerbarth C. 2004. Sequence of pattern onset responses in the human visual areas: an fMRI constrained visual evoked potentials source analysis. *Neuroimage* 21, 801-817.

Vermeulen RJ, Sie LT, Jonkman EJ, Strijers RLM, Lafeber HN, Uitdehaag BMJ, y Van der Knaap MS. 2003. Predictive value of EEG in neonates with periventricular leukomalacia. *Dev. Med. Child Neurol.* 45, 586-590.

Volpe, JJ. 2000. Encefalopatía hipóxico-isquémica. En Volpe JJ, *Neurology of the newborn*. Philadelphia: Mc Graw Hill (pp. 231-423).

Volpe JJ. 2001. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr. Res.* 50, 553-562.

Volpe JJ. 2003. Cerebral white matter injury of the premature infant – more common than you think. *Pediatrics* 112, 176-180.

Volpe JJ. 2009. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet. Neurol.* 8, 110-24.

Wurtz RH y Kandel E. 2000. Central Visual Pathways. En Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, *Principles of Neural Science*. New York: McGraw Hill (pp.524-547).

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Fisiopatología de la leucomalacia periventricular.....	6
Figura 2. Localización de la leucomalacia periventricular y vascularización.....	12
Figura 3. Clasificación de la leucomalacia periventricular.....	14
Figura 4. Organización de la corteza visual.....	19
Figura 5. Potenciales evocados visuales.....	23
Figura 6. Ángulo visual.....	24
Figura 7. Potenciales evocados visuales.....	32
Figura 8. Pruebas de utilidad diagnóstica.....	33
Figura 9. Imagen por resonancia magnética.....	37
Figura 10. Diferencia en el índice de intensidad de la sustancia blanca entre niños sanos y con leucomalacia periventricular.....	38
Figura 11. Índice de intensidad de la sustancia blanca en niños sanos y niños con leucomalacia periventricular difusa primer y segundo estudio.....	40
Figura 12. Latencias de la N75, P100 y N135 con estimulación con patrón de 120´ y 60´ en la derivación Fz-Oz.....	42
Figura 13. Registros representativos de potenciales evocados visuales.....	43
Figura 14. Amplitudes N75-P100 y P100-N135 con estimulación con patrón reverso de 120´ y 60´ en la derivación Fz-Oz.....	44
Figura 15. Porcentaje de niños con y sin potenciales evocados visuales con estimulación binocular con patrón reverso de 15´.....	45
Figura 16. Relación entre la latencia de la onda P100 y la edad con estimulación con patrón de 120´.....	46
Figura 17. Relación entre la latencia de la onda P100 y la edad con estimulación con patrón de 60´.....	47
Figura 18. Latencias y amplitudes con estimulación con diodos emisores de luz en la derivación Fz-Oz.....	48
Tabla 1. Características de la población estudiada.....	36
Tabla 2. Unidades de intensidad en imágenes por resonancia magnética.....	39
Tabla 3. Latencias y amplitudes de los potenciales evocados visuales con estimulación binocular con patrón reverso.....	53

Tabla 4. Latencias y amplitudes de los potenciales evocados visuales con estimulación monocular con patrón reverso.....	54
Tabla 5. Latencias y amplitudes de los potenciales evocados visuales con estimulación con diodos emisores de luz.....	55

APÉNDICE 1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN NEURODESARROLLO
“Dr. Augusto Fernández Guardiola”

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Alteración de la función visual en niños con leucomalacia periventricular por medio de potenciales evocados”

Nombre: _____ Fecha: _____ Fecha de nacimiento: _____
Edad: _____ E. Corregida: _____ Sexo: _____ Semanas de Gestación: _____ Gesta: _____
Edad materna: _____ Escolaridad: _____ Ocupación: _____
Edad paterna: _____ Escolaridad: _____ Ocupación: _____
Nivel Socioeconómico: _____ Observaciones: _____

Antecedentes Prenatales

Hipertensión: _____ Infecciones: _____ Fármacodependencia: _____
Desnutrición: _____ Anemia: _____ Diabetes: _____ Otras enfermedades: _____
Amenaza de parto prematuro: _____ Ruptura prematura de membranas: _____
Alteraciones placentarias: _____ Malformaciones: _____
Observaciones: _____

Parto

Espontáneo: _____ Inducido: _____ Atendido por: _____ Duración trabajo de parto: _____
Parto distócico: _____ Causa: _____ Cesárea: _____ Programada: _____ Urgencia: _____
Anestesia durante el parto: _____ Sufrimiento fetal: _____
Circular del cordón umbilical: _____ Aspiración del líquido amniótico: _____
Insuficiencia respiratoria en el momento del nacimiento: _____ Tiempo: _____
Reanimación: _____ APGAR: _____ Peso: _____ Talla: _____
Perímetro cefálico: _____ Observaciones: _____

Antecedentes Postnatales

Insuficiencia respiratoria: _____ Insuficiencia cardíaca: _____
Tipo de ventilación: _____ Días de apoyo de apoyo ventilatorio: _____
Enfermedades: _____ Infecciones: _____ Síndromes: _____
Convulsiones: _____ Días de hospitalización: _____ Días en terapia intensiva: _____
Alteraciones Metabólicas o Electrolíticas: _____ Observaciones: _____

Exploración Física

Peso: _____ Talla: _____ Perímetro Cefálico: _____ Datos Anormales: _____

Exploración Neurológica:

Anormalidades a la exploración visual por oftalmólogo: _____

Exploración Visual: _____ Fijación unilateral derecha: _____

Fijación unilateral izquierda: _____ Fijación bilateral: _____

Seguimiento unilateral derecha: _____ Seguimiento unilateral izquierda: _____

Seguimiento bilateral: _____ Reflejo fotomotor derecho: _____

Reflejo fotomotor izquierdo: _____ Tamaño de las pupilas: _____

Ducciones y versiones (H): _____ Fondo de ojo: _____

Mirada en posición neutral (movimientos erráticos): _____

Nistagmos optoquinéticos (barras): _____ Comentarios: _____

Diagnósticos

Diagnóstico sindromático: _____

Diagnóstico topográfico: _____

Diagnóstico etiológico: _____

Diagnóstico principal: _____



APÉNDICE 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Santiago de Querétaro a de de 200 .

Por medio de esta carta expreso que estoy de acuerdo en que mi hijo participe en el estudio que se llevará a cabo en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo “Dr. Augusto Fernández Guardiola” del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México “Análisis de las alteraciones visuales en niños con leucomalacia periventricular por medio de potenciales evocados”. Se me ha informado claramente del procedimiento y doy mi consentimiento para que mi hijo participe durante el tiempo requerido.

Atentamente

Nombre y firma de la madre

Nombre y firma del padre

Dr. Efraín Santiago Rodríguez
Responsable del proyecto