



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
Dr. Isidro Espinosa de los Reyes
Subdirección de Neonatología**

Título de Tesis

**“NEURODESARROLLO AL AÑO DE VIDA EN
PREMATUROS CON ANTECEDENTE DE
CORIOAMNIOITIS ”**

T E S I S

Que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA

MA. MERCEDES MERCADO MEZA



DR. LUIS A. FERNANDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DR. RENÉ H. BARRERA REYES
DIRECTOR DE TESIS

MÉXICO, D. F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

1. Planteamiento del problema.....	1
2. Marco teórico.....	1
3. Justificación.....	8
4. Objetivo.....	8
5. Hipótesis.....	8
6. Diseño de estudio.....	8
7. Metodología.....	9
8. Criterios de inclusión.....	9
9. Criterios de no inclusión.....	10
10. Criterios de exclusión.....	10
11. Variables en control.....	10
12. Recolección de datos.....	11
13. Plan de análisis.....	11
14. Aspectos éticos.....	11
15. Resultados.....	12
16. Discusión.....	13
17. Anexos.....	14
18. Referencias bibliográficas.....	24

RESUMEN

Antecedentes: Un número de eventos incitantes han sido implicados en el parto pretermino, incluyendo hemorragia de la decidua, factores mecánicos, cambios hormonales e infección clínica y subclínica. Como un tercio de los embarazos pretermino, particularmente aquellos que suceden a edades estacionales mas tempranas, son asociadas a infección. Se cree que el neonato que tiene evidencia de infección al nacer tiene significativamente pero pronostico neurológico que el no infectado con similar edad gestacional.

Materiales y Métodos: Se realizo un estudio prospectivo de casos y controles que incluyo a los recién nacidos pretermino menos de 1500 y 24 semanas de gestación, que hayan nacido en el Instituto de Perinatología en el periodo comprendido del 1 de mayo al 31 de diciembre de 2005 y que hayan ingresado a la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales. Se analizaron las valoraciones neurológicas mediante escala de Amiel Tison y Vojtla, la valoración neurológicas y del lenguaje, la valoración psicológica de Bayley tipo I en la consulta de seguimiento pediátrico a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad corregida. El análisis estadístico se hizo mediante Chi cuadrada y Riesgo Relativo.

Resultados: cumplieron criterios de inclusión 21 recién nacidos pretermino menores de 1500 g y 34 semanas, de los cuales 5 no acudieron a seguimiento por ser foráneos, y hobo 3 defunciones dentro de las primeras 24 horas de vida. Se analizaron los datos de 14 neonatos con antecedentes de corioamnioitis (Grupo A) y se compararon los resultados con un grupo control de las mismas características (Grupo B).

En cuanto a la descripción clínica y demográfica así como la morbilidad asociada de ambos grupos no hubo diferencias significativas. Se valoraron a los 3,6,9 y 12 meses de edad mediante Amiel Tison y Vojta sin diferencias estadísticas. En cuanto a tono, postura y movimiento no se demostraron diferencias significativas así como tampoco en la valoración audio lógica y del lenguaje.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La exposición a corioamnioitis, vasculitis fetal, altos niveles de citocinas proinflamatorias en el líquido amniótico o sangre del cordón umbilical, y altas concentraciones de marcadores de exposición a cuerpo extraño, se correlacionan con un riesgo incrementado de daño a la sustancia blanca y/o parálisis cerebral. En el Insituto Nacional de Perinatología no conocemos como afecta la corioamnioitis el neurodesarrollo de los prematuros menores de 1500 g y 34 semanas de gestación.

2. MARCO TEÓRICO

Los avances en medicina perinatal en las últimas dos décadas han resultado en una importante mejoría en la sobrevivencia de neonatos de muy bajo peso al nacer. Estos avances incluyen el uso de corticoesteroides prenatales, regionalización del cuidado perinatal, mejoría en los modos de ventilación mecánica, disponibilidad de surfactante exógeno, y mejoría en las terapias nutricionales. Concomitante con estos avances, los límites de viabilidad han ido disminuyendo, al punto de reanimar a menores de 23 semanas en la mayoría de los centros perinatales. A pesar de esta práctica quedan muchas preguntas sin respuesta de los resultados de estos prematuros extremos. Algunos estudios reportan un incremento en porcentaje de incapacidades severas con esta mejor sobrevivencia, mientras otros han reportado que el índice de incapacidad es el mismo. La mayoría de los reportes contienen relativamente pocos pacientes. Los resultados a largo plazo han sido desfavorables comparados con la mayoría de los pretérmino maduros, pero la sobrevivencia con función cognitiva normal ha sido reportada. Se estima que 50% de todas las discapacidades neurológicas mayores en niños resultan de la prematuridad. La prematuridad compromete el 11.8% de todos los partos. (1,2,3,8)

En todo el mundo hay diferencias de opinión acerca del límite de viabilidad: a qué edad gestacional debemos iniciar la reanimación? Estudios de Estados Unidos reportan que la reanimación está indicada de 23 o 24 semanas de gestación, aunque las posibilidades de sobrevivencia intacta son pocas. McElrath y cols. no encontraron sobrevivientes que nacieron de 23 semanas de gestación libres de morbilidad sustancial. Estudios en Japón reportaron 18% de sobrevivencia en neonatos que nacieron de 22 a 23 semanas; éstos sobrevivientes, sin embargo, tienen altos índices de secuelas neurológicas. Desafortunadamente los artículos acerca de la edad gestacional y sus resultados son relativamente escasos. En el pasado Verloove y colaboradores mostraron que la edad gestacional es un indicador de maduración más importante que el peso al nacer. (4)

La mayoría de los partos pretérmino ocurren en mujeres quienes desarrollan trabajo de parto o ruptura prematura de membranas (RPM). En el caso de trabajo de parto pretérmino (TPP) “idiopático” con membranas intactas, los agentes tocolíticos se han usado ampliamente para detener las contracciones y evitar el parto. Los esfuerzos para prevenir y tratar la RPM, incluyen “identificar y tratar” las infecciones. La evidencia reciente sugiere que la RPM y el TPP no son condiciones

mutuas exclusivamente, sino diferentes presentaciones de un mismo proceso patológico. Por ejemplo, un número de mujeres quienes tienen RPM han documentado contracciones uterinas silentes semanas antes de la ruptura de membranas y el parto. Una vez que se ha iniciado el trabajo de parto, progresa por una vía común que incluye activación de membranas, madurez cervical, y activación miometrial. Un número de eventos incitantes han sido implicados en el parto pretérmino, incluyendo hemorragia de la decidua (abruptio), factores mecánicos (sobredistensión del útero, incompetencia cervical), cambios hormonales (estrés materno o fetal ?), e infección clínica y subclínica. Como un tercio de los embarazos pretérmino, particularmente aquellos que ocurren a edades gestacionales más tempranas, son asociados a infección.

Se cree que la infección es asociada con nacimientos pretérmino y que el neonato que tiene evidencia de infección al nacer tiene significativamente peor pronóstico que el no infectado con similar edad gestacional. En general, la mayoría de las infecciones subclínicas resultan de la infección ascendente desde el tracto genital inferior. Los microbios ascienden a través del cervix al útero entrando en contacto con la decidua y las membranas. Ocurre una interacción entre los microbios y sus productos y la interfase membrana/decidua que resulta en la activación patológica del proceso de parto. Probablemente los microbios o sus productos inician la producción de citocinas y liberación de prostaglandinas que son requeridas para la dilatación cervical y activación miometrial. Las bacterias o sus productos también pueden provocar contracciones uterinas directamente. Finalmente este proceso resulta en reblandecimiento cervical progresivo con mayor oportunidad para que las bacterias asciendan y promuevan el parto, resultando en parto pretérmino.

Diversas vías de infección son posibles. En general, las bacterias presentes en el líquido amniótico infectan al feto. Dependiendo del número y virulencia de los organismos, el feto desarrolla neumonitis o neumonía. Cuando se establece la infección fetal se desarrolla bacteremia y se involucran múltiples órganos. Inicialmente se desarrolla funisitis de los 3 vasos. El parto puede ocurrir en cualquier momento de la infección fetal y entre más avanzada se encuentra la infección los resultados son peores. (1)

Desde hace cinco décadas Eastman y DeLeon encontraron fiebre materna intraparto asociada con parálisis cerebral (PC) en neonatos de término y pretérmino. En la actualidad se han sugerido los factores prenatales como determinantes

significativos de secuelas neurológicas severas en recién nacidos a término. En prematuros la inflamación prenatal se ha asociado con daño cerebral, hemorragia intraventricular y alteraciones motores y neurocognitivas a largo plazo. Sin embargo estas observaciones no se han confirmado sistemáticamente. (2)

El líquido amniótico es normalmente estéril, los microorganismos encontrados en el líquido amniótico se han usado para definir la presencia de infección intrauterina. De los agentes identificados en el líquido amniótico, los más comunes son micoplasmas genitales (*Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*), los anaerobios incluyen *Fusobacterium*, *Bacteroides*, y *Peptostreptococcus*, y los aerobios *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* del grupo B, enterococo y *E. coli* y otros aerobios gram negativos. El posible papel de la rubéola, herpes, citomegalovirus, y el virus de la inmunodeficiencia humana, no han sido revisados en estudios sistemáticos de resultados neurológicos.

La identificación de microorganismos en el líquido amniótico como ya se mencionó define una infección intrauterina y cuando se establece un síndrome clínico define la corioamnioitis clínica que generalmente se reconoce por sensibilidad uterina, líquido amniótico fétido, taquicardia materna o fetal, y cuenta leucocitaria materna elevada en una mujer febril sin otra causa obvia de fiebre. La sensibilidad de la corioamnioitis clínica para causar trabajo de parto pretérmino es cuestionada. (5)

La frecuencia de diagnóstico clínico de corioamnioitis varía ampliamente en los estudios que asocian corioamnioitis a daño neurológico, variando de 3% a 59% en neonatos muy prematuros sin PC.

La corioamnioitis, definida clínicamente, es pobremente correlacionada con los hallazgos histopatológicos de la placenta. Diez por ciento de los neonatos de término asintomáticos tienen inflamación de la placenta, mientras la prevalencia en parto pretérmino no precedida por trabajo de parto es de 40% a 70%. El principal indicador de inflamación aguda es el infiltrado polimorfonuclear que puede variar en densidad y profundidad de penetración. Las características microscópicas son influenciadas por el sitio de muestra, la virulencia y densidad del organismo infeccioso, la respuesta biológica del huésped, y la duración de la exposición. (5)

Cabe mencionar que la corioamnioitis clínica se ha definido por Gibbs como la presencia de fiebre materna $>37.8^{\circ}\text{C}$, y dos o más de los siguientes: leucocitosis $>15,000$, taquicardia materna $>100'$ o taquicardia fetal $>160'$, actividad uterina y

fetidez del líquido amniótico (17)

Redline y colaboradores han realizado la mayoría de las revisiones sistemáticas relacionando los hallazgos histológicos a los resultados clínicos, encontrando que la inflamación importante del lado fetal de la placenta es asociada con resultados neurológicos adversos. Además, la infección y lesiones trombóticas se encontraron del mismo lado de la placenta, y su coexistencia se asoció con riesgo incrementado de PC o alteraciones neurológicas tanto en prematuros como en neonatos de término. (6,7)

La corioamnionitis histológica (CAH) indica inflamación en tejido materno-fetal (placa coriónica y decidua) o de origen fetal (membrana corioamniótica, líquido amniótico y cordón umbilical). La causa de CAH puede reflejar una respuesta innata a microorganismos que ingresan a la cavidad intrauterina vía ascendente o hematógena, iniciando una compleja cascada de inflamación celular reclutando e induciendo citocinas proinflamatorias y quimocinas. Este proceso puede activar el trabajo de parto espontáneo. (2)

Uno de los hallazgos más tempranos y más consistentes es la asociación entre corioamnionitis histológica y prematurez. A edades gestacionales menores, el índice de corioamnionitis incrementa. A las 24 a 28 semanas de edad gestacional, el índice de CAH se ha reportado tan alto como 70%. La mayoría de los casos son causados por infección. La evidencia que sustenta estos hallazgos se vuelve desde Hillier y asociados, quienes compararon los resultados de mujeres con parto pretérmino y aquellas de parto a término. Encontraron una fuerte relación entre la presencia de CAH y la recuperación de microorganismos del corioamnios (razón de momios = 7.2, IC 95% 2.7-19.5) (1,5)

La producción de citocinas por células inflamatorias en la placa coriónica fetal probablemente se extienda al feto. Los mediadores de inflamación pueden alterar el desarrollo fetal. La mayoría de la evidencia actual sugiere que el síndrome de respuesta inflamatoria fetal contribuye a lesión orgánica aguda evolucionando a enfermedad crónica en varios órganos, incluyendo el sistema nervioso central (SNC). Se ha propuesto que este proceso deletéreo en el cerebro daña la sustancia blanca asociado al vulnerable período de maduración. Tanto la infección como la isquemia reperfusion activan los mediadores de inflamación lo cual puede perturbar este complejo proceso. La leucomalasia periventricular quística (LMPq) y la hemorragia

intraparenquimatosa (HIV grado IV) son lesiones bien definidas que comparten un mismo factor en su patogénesis, isquemia reperfusión, y se considera para la mayoría de las alteraciones de la sustancia blanca severa dejando secuelas neurológicas a largo plazo entre los prematuros. (2)

Las citocinas proinflamatorias se han relacionado con CAH aguda, así como a la inducción del trabajo de parto. (18) La respuesta inflamatoria fetal, por ejemplo, funisitis y/o vasculitis de la placa coriónica, han sido asociados con daño cerebral e incapacidades motoras. (11,12) Tanto la CAH como la IL-6 predicen el parto pretérmino espontáneo. (19) Sin embargo en la investigación de Kaukola (2) ni la CAH ni las citocinas proinflamatorias del suero del cordón demostraron ser factores de riesgo de daño a la sustancia blanca o alteraciones del neurodesarrollo. En este estudio solo 2 de los 25 casos de CAH tuvieron corioamnioitis clínica y ambos tuvieron o daño a la sustancia blanca o daño neurológico; apoyando lo que se reporta en el reciente meta-análisis de Wa (13) quien sugiere falta de asociación entre la corioamnioitis histológica y leucomalasia periventricular quística o parálisis cerebral, pero bajo la importancia de la corioamnioitis clínica como un factor de riesgo.

Recientemente Kaukola y colaboradores, investigaron mediante una cohorte, la asociación entre corioamnioitis, citocinas inflamatorias de cordón y resultados neurológicos en prematuros con extremado bajo peso al nacer. Estudiaron 61 neonatos de extremadamente bajo peso al nacer prospectivamente. Se evaluó la inflamación histológica de la placenta, cordón umbilical y patología vascular. Se analizaron 5 citocinas proinflamatorias de suero de cordón. Se seriaron ultrasonidos craneales y resonancia magnética por imágenes para evaluar la hemorragia intraventricular grado I a III y lesión de la sustancia blanca (leucomalasia periventricular quística y HIV grado IV). Resultados neurológicos y neurocognitivos se evaluaron a los 2 años de edad corregida. La incidencia de CAH, lesión de la sustancia blanca y resultados neurológicos alterados fue de 48%, 13% y 19%, respectivamente. La CAH o los altos niveles de IL-6 en suero de cordón predicen parto pretérmino espontáneo con gran agudeza. La CAH incrementa el riesgo de HIV grado II-III. Con CAH sin corioamnioitis clínica o defecto de perfusión placentaria, el niño tuvo bajo riesgo de lesión de sustancia blanca (0%) y bajo riesgo de resultados neurológicos anormales (6%). En CAH, la concentración de IL-6 en suero del cordón fue más baja en niños con alteraciones neurológicas que en aquellos sin

alteraciones. Con CAH y defecto de perfusión placentaria (defecto compuesto) el riesgo de alteraciones neurológicas fue alto. Con un defecto de placenta compuesto y lesión de la sustancia blanca adicional predicen resultados neurológicos alterados. En general proponen que la CAH junto con otro daño (como defecto de perfusión placentaria o infección materna sistémica) incrementa el riesgo de pobres resultados neurológicos en prematuros de extremado bajo peso al nacer. (2)

3. JUSTIFICACIÓN

En el Instituto Nacional de Perinatología no contamos con un trabajo o reporte que hable de cómo repercute la corioamniotitis en el neurodesarrollo en prematuros menores de 1500 g y 34 semanas, así como la morbilidad asociada en neonatos con seguimiento pediátrico al año de edad.

4. OBJETIVO

Conocer el desarrollo neurológico al año de edad en recién nacidos pretérmino con antecedente de corioamniotitis y comparar los resultados con un grupo control de prematuros con las mismas características sin antecedente de corioamniotitis.

5. HIPÓTESIS

La corioamniotitis ocasiona secuelas neurológicas a largo plazo en los recién nacidos pretérmino en un 5 a 20%

5.1 HIPÓTESIS NULA

La corioamniotitis no ha demostrado de manera sistemática ser la causa de las secuelas neurológicas a largo plazo en los recién nacido pretérmino.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

6.1 Tipo de investigación: Observacional

6.2 Tipo de diseño: Estudio de casos y controles

6.3 Características del estudio

De acuerdo al tipo de análisis: Analítico

Método de observación: Observacional

En relación a temporalidad: Prospectivo

7. METODOLOGÍA

7.1 LUGAR Y DURACIÓN

La investigación se realiza en el Instituto Nacional de Perinatología en el período comprendido de 1 de mayo de 2005 al 31 de julio de 2006.

7.2 UNIVERSO Y UNIDADES DE OBSERVACION

Universo: Recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación y peso menor de 1500 g que ingresen a la Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido y a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el período de estudio.

Unidades de Observación: Todos los recién nacidos pretérmino menores de 34 semanas y 1500 g con antecedente de corioamnioitis diagnosticada de acuerdo a la Norma de Ginecología del INPer que ingresen a UCIREN Y UCIN en el período de estudio determinado.

El estudio divide en dos grupos: **GRUPO A (casos)** prematuros con antecedentes de corioamnioitis y **GRUPO B (controles)** prematuros sin antecedente de corioamnioitis de las mismas características.

8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Recién nacidos PRETÉRMINO menor o igual a 34 semanas
- Peso igual o menor a 1500 g
- Antecedente de corioamnioitis de acuerdo a la definición según la Norma del Instituto Nacional de Perinatología que se apega a los criterios descritos por Gibbs(17), que incluye fiebre materna $>37.8^{\circ}\text{C}$ y por lo menos dos de los siguientes: leucocitosis $>15,000$ cell/mm³, taquicardia materna >100 o fetal >160 , actividad uterina y fetidez del líquido amniótico.
- Aceptación por escrito para participar de los padres o tutores (Carta de consentimiento libre e informado)
- Expediente completo
- Acudir a la consulta de seguimiento pediátrico hasta el años de edad.

9. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Malformaciones congénitas mayores

10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Que los padres no acepten seguimiento o dejen de acudir a la consulta.
- Que no tengan valoración neurológica completa al año de edad.

11. VARIABLES EN CONTROL: INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN

Exploración neurológica de Amiel Tison y Grenier. Que valora desarrollo sensorial, tono activo, tono pasivo y los reflejos.

Se considera normal si el niño pasa todos los indicadores del examen y anormal cuando uno o más de los indicadores fue insatisfecho.

Para la valoración del tono, postura y movimiento se utilizará la exploración de Vojta, que evalúa la capacidad de la dirección automática de la postura durante el primer año de vida por medio de siete reactivos que nos dan la calidad del tono, postura y movimiento.

Tono muscular: es la contracción leve, modulada y sostenida de presentan los músculos esqueléticos y constituye la base de la postura. Se divide en hipertono, hipotono, distonía y fluctuante.

Postura: es la actividad refleja del cuerpo con respecto al espacio. Se divide en hiperextensión, asimetría, miembros inferiores en tijera, manos empuñadas, pulgar en aducción, incompatibilidad en decúbito prono, discrepancia de la longitud de miembros inferiores, pobre control cefálico, pobre control de tronco, pobre control de pelvis y punteo.

Movimiento: es toda acción que permite el desplazamiento, desde un lugar o espacio a otro y los efectos que ello conlleva. Se divide en desorganizado, pobre y estereotipado.

El retardo psicomotor se clasifica en: leve cuando éste sea de 2 o 3 meses en relación a la edad cronológica del paciente y grave cuando sea mayor de 4 meses.

Valoración psicológica: se utiliza la prueba de Bayley que contiene dos escalas, la mental y la psicomotriz, se considera como normal para las dos escalas un puntaje de 84 o más y alterada menos de 84.

Valoración audiométrica. Se consideró normal a la audiometría de tonos puros convencional al umbral igual o menor de 20 dB en las funciones analizadas. Se utilizó un adiómetro clínico marca Granzón-Stadler GSI 61 Welch Allyn Company de dos canales, con calibración ANSI 53.6-1989; ISO 389. Audifonos (THD-SOP equilibrado).

Valoración del prelenguaje. Se evalúa por medio de la guía elaborada en el servicio de Comunicación Humana del Instituto, aún no validada, extraída de documentos, considerándose normal a aquel que cubre todos los requisitos especificados para la edad, y retardo al que se encuentre 3 o más meses por debajo en relación a su edad corregida.

13. PLAN DE ANÁLISIS

Medidas de tendencia central

Análisis de riesgo (RR)

14. ASPECTOS ÉTICOS

Investigación con riesgo mínimo.

15. RESULTADOS

En cuanto al peso, edad gestacional y edad materna, así como control prenatal no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos como se muestra en la tabla 2. Con respecto a las condiciones perinatales tampoco hubo diferencias significativas en el tipo de nacimiento (cesárea o parto), uso de surfactante profiláctico e indometacina profiláctica, y calificación de Apgar, solamente se reporta estadísticamente significativo el haber recibido reanimación avanzada con presión positiva al nacer en el grupo A ($P < 0.001$). Tabla 1.

En el presente estudio la morbilidad asociada más consistentemente fue la hiperbilirrubinemia en el 100% de los casos de ambos grupos. No hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con respecto a Enfermedad de Membrana Hialina, Displasia Broncopulmonar, Hemorragia Intraventricular, Hidrocefalia posthemorrágica, Leucomalasia Periventricular, Neuroinfección, Crisis convulsivas, Sepsis Tardía, Hiperbilirrubinemia, Persistencia del Conducto Arterioso y Retinopatía del Prematuro. Tabla 2

Se realizó valoración neurológica al año de edad mediante Amiel Tison al 78.5% (11/14) del total de casos en el grupo A y 52.9% (9/17) del grupo B, reportándose para los casos alterados una razón de momios de 1.09 (IC 95% 0.60-1.96) no significativa (Tabla 3). El tipo de alteración mas consistente al año de edad fue el tono activo y pasivo sin significancia con una razón de momios de 1.3 (IC 95% 0.5-2.6) y 1.1 (IC 95% 0.54-2.3) respectivamente. (Tabla 4) De igual manera para la valoración de Vojta no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, valorándose 8/14 pacientes del grupo A y 6/17 del grupo B. (Tabla 5)

No hubo incremento del riesgo con respecto al tono, postura y movimiento al año de edad, con RR1.1 (IC95% 0.41-3.1), RR1.4 (IC 95% 0.56-3.6) y RR 1.4 (IC 95% 0.56-3.6) respectivamente. (Tabla 6)

La valoración psicológica de Bayley al año de edad se realizó a 3/14 (21.4%) del grupo A y 3/17 (17.6%) del grupo B reportándose la esfera mental anormal en un caso de cada grupo, con RM 1.5 (IC 95% 0.181-12.45) y la esfera psicomotriz se reporta anormal en el 100% de los casos en ambos grupos.

Los poligráficos alterados fueron 1/9 del grupo A y 2/11 del grupo B con

una RM 0.6 (IC 95% 0.66-5.700).

La valoración audiológica y del lenguaje se realizó en 10/14 (71.4%) del grupo A y 11/17 (64.7%) del grupo B encontrándose audiológicamente normal todos los casos, y con prelenguaje anormal 4/10 y 1/11 para grupo A y B respectivamente con una RM 4.4 (IC 95% 0.585-33.071) no significativa (Tabla 7)

Los potenciales auditivos evocados del tallo cerebral se reportan alterados en 3/14 casos del grupo A y 4/17 del grupo B, con una RM 1.1 (IC 95% 0.337-4.035). (Tabla 7) Potenciales visuales se realizaron solamente a 4 del grupo A reportándose normales y 2 del grupo B reportándose 1 anormal.

16. DISCUSIÓN

La corioamnioitis es una de las principales causas de parto pretérmino que se ha asociado con una serie de alteraciones en el desarrollo neurológico que no se ha podido demostrar en la presente investigación. Consideramos que el número de casos es insuficiente para poder establecer conclusiones con respecto al neurodesarrollo en los prematuros afectados por corioamnioitis, además de requerir un seguimiento a largo plazo para poder evaluar de manera más fidedigna la evolución neurológica que no se ha podido demostrar al año de vida.

Los grupos se consideraron de características homogéneas considerando que no hubo diferencias significativas en cuanto peso, sexo, edad gestacional, edad materna, si tuvieron o no control prenatal, así como si se atendió mediante parto o cesárea, en cuanto a la administración de surfactante profiláctico e indometacina profiláctica tampoco hubo diferencias. La calificación de Apgar se reportó sin diferencia estadísticamente significativa al minuto y a los 5 minutos, sin embargo cabe mencionar que en grupo de afectados por corioamnioitis el 78.6% tuvo Apgar bajo al minuto, comparado con 29.4% del grupo control, por lo que el grupo A ameritó reanimación avanzada con presión positiva siendo la única variable estadísticamente significativa ($P < 0.001$).

Se ha documentado que la corioamnioitis no es el único factor asociado a las alteraciones neurológicas que se presentan en los prematuros, considerando la asociación de otras patologías como factores de riesgo coadyuvantes al daño. Se reporta en la literatura como las 3 morbilidades más importantes a la Enfermedad Pulmonar Crónica, la Hemorragia Periventricular / Leucomalasia Periventricular y la Retinopatía del Prematuro (19); en nuestra investigación ninguna morbilidad asociada resultó ser significativa a favor de alteraciones en el neurodesarrollo asociadas a corioamnioitis.

Se ha sugerido en recientes publicaciones que la inflamación de la placenta o los niveles de citocinas proinflamatorias elevados en el suero del cordón por sí solos no son factores de riesgo para daño a la sustancia blanca, pobres resultados neurológicos o cognitivos entre los prematuros de muy bajo peso. Sin embargo la corioamnioitis histológica junto con otra alteración puede causar daño neurológico. Estos factores adversos incluyen defectos de perfusión placentaria e infección sistémica materna (5,7).

Se debe tomar en cuenta lo reportado por Kaukola (2) en su estudio solo 2 de los 25 casos de CAH tuvieron corioamnioitis clínica y ambos tuvieron o daño a la sustancia blanca o daño neurológico; apoyando lo que se reporta en el reciente meta-análisis de Wa (13) quien sugiere falta de asociación entre la corioamnioitis histológica y leucomalasia periventricular quística o parálisis cerebral, pero bajo la importancia de la corioamnioitis clínica como un factor de riesgo.

18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Guinn D, Gibbs R. Infection-related Preterm Birth: A Review of the Evidence. *NeoReviews* 2002; 3:c86-c96
- 2) Kaukola T, Herva R, Perhomaa M, Pääkkö E, Kingsmore S, Vainionpää L, Hallman M. Population Cohort Associating Chorioamnionitis, Cord Inflammatory Cytokines and Neurologic Outcomes in Very Preterm, Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatric Research* 2006; 9:478-483
- 3) Ho S, Saigal S. Current Survival and Early Outcomes of Infants of Borderline Viability. *NeoReview* 2005;6:e123-e132.

- 4) Rijken M, Stoelhorst G, Martens S, van Zwieten P, Brand R, Maarten J, Veen S. Mortality and Neurologic, Mental, and Psychomotor Development at 2 Years in Infants Born Less Than 27 Weeks' Gestation: The Leiden Follow-Up Project on Prematurity. *Pediatrics* 2003;112:351-357
- 5) Willoughby R, Nelson K. Chorioamnionitis and brain injury. *Clin Perinatol* 2002; 29:603-62
- 6) Redline R, O'Riordan A. Placental lesions associated with cerebral palsy and neurologic impairment following term birth. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124: 1785-91

- 7) Hagberg H. Effect of inflammation on central nervous system development and vulnerability. *Curr Opin Neurol* 2005;18:117-123

- 8) Redline R, Costello W, Borawski E. Placental lesions associated with neurologic impairment and cerebral palsy in very low-birth-weight infants. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122: 1091-8

- 9) Hoekstra R, Ferrara B, Couser R, Payne N, Connett J. Survival and Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Extremely Premature Infants Born at 23-26 Weeks' Gestational Age at the Tertiary Center. *Pediatrics* 2004;113:e1-e6

- 10) Leviton A, Paneth N, Reuss M, Susser M, Allred E, Damman O, Kuban K, Van Mater L, Pagano M, Hiatt M, Abiri M, Kazam R, Collins M. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage en very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1999;46:566-575

- 11) Yoon B, Romero R, Park J, Kim C, Kin S, Choi J, Han T. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:675-681

- 12) Wu Y Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:25-29

- 13) Redline R, Wilson C, Borawski E, Fannaroff A, Hack M. The relationship between placental and other perinatal risk factors for neurologic impairment in very low birth weight children. *Pediatr Res* 2000;47:721-726

- 14) Stanimirovic D, Satoh K. Inflammatory mediators of cerebral endothelium: a rol in ischemic brain inflammation. *Brain Pathol* 2000;10:113-126

- 15) Wood N. Neurologic and Developmental Disability after Extremely Preterm Birth. *N Engl J Med* 2000;343:378-384
- 16) Gibbs R, Blanco J, Clair P, Castañeda Y. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis* 1982;145:1-8
- 17) Romero R, Mazor M, Brandt F, Sepúlveda W, Ávila C, Cotton. Interleukin-1 beta in preterm and term human parturition. *Am J Reprod Immunol* 1992;27:117-123
- 18) Yanowitz t, Jordan J, Gilmour C, Towbin R, Roberts J, Brozanski B. Haemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis :association with cord blood cytokine concentratiions. *Pediatr Res* 2002;51:310-316
- 19) Marlow N, Wolke D, Bracewell M, Samara M. Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Ages after Extremely Preterm Birth *N Engl J Med* 2005; 352:9-19
- 20) Philip M. Neurologic Maturation of the Neonate. *NeoReviews* 2003; 4:e199-e206
- 21) Wilson D, Friedman H, Minich N, Fanaroff H. Improved Survival Rates With Increased Neruodevelopmental Disability for Extremely Low Birth Weight Infants in the 1990s. *Pediatr* 2005;115:997-1003

22) Paneth M The Role of the Perinatal Enviroment in Cerebral Palsy. NeoReviews 2004;6:e133

23) Hoath S. The Skin as a Neurodevelopmental Interfase. NeoReviews 2001; 2:e292-e301

24) Follow-up Care of high-Risk Infants. Pediatrics 2004;114;1377-1397

25) Barrera H, Carrocera L, Martínez C, Ortigosa E, Rodríguez L, Ibarra M. Neurodesarrollo al año de vida en pacientes con Displasia Broncopulmonar. Bol Med Hosp. Infant Mex 1995 52:572-580

TABLA 1. DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y DEMOGRÁFICA DE AMBOS GRUPOS

VARIABLE (media/DE)	GRUPO A n= 14	GRUPO B n= 17	P
Peso	1052.5 (±236.2)	1082.9 (±275.5)	NS
Edad gestacional	29.2 (±1.72)	29.9 (±2.36)	NS
Edad materna	29.7 (±5.6)	24.06 (±7.3)	NS
Control prenatal (%)	8/14 (57%)	5/17 (29.4%)	NS
Tipo nacimiento Cesárea	13/14 (92.9%)	17/17 (100%)	NS
Parto	1/14 (7.1%)	0	
Presión positiva (reanimación)	13/14 (92.9%)	6/17 (35.3%)	<0.001
Surfactante profiláctico	11/14 (78.6%)	13/17 (76.5%)	NS
Indometacina profiláctica	12/14 (85.7%)	12/17 (70.6%)	NS
Apgar 1 min	4.21 (±2.2)	6.53 (±2.07)	NS
5 min	8.07 (±1.27)	8.41 (±1.06)	

Valor de P, NS= no significativo

TABLA 2. MORBILIDAD ASOCIADA Y RIESGO RELATIVO DE AMBOS GRUPOS

ENFERMEDAD	GRUPO A n= 14	GRUPO B n=17	RR (IC 95%) Valor P
Enfermedad de membrana hialina	7/14 (50%)	12/17 (70.6%)	0.70 (0.38-1.3) P NS
Displasia Broncopulmonar	4/14 (28.6%)	8/17 (47.1%)	0.60 (0.23-1.6) P NS
Hemorragia intraventricular	5/14 (35.7%)	5/17 (29.4%)	1.2 (0.43-3.3) P NS
Hidrocefalia posthemorrágica	1/14 (7.1%)	1/17 (5.9%)	0.80 (0.70-9.18) P NS
Leucomalasia periventricular	1/14 (7.1%)	1/17 (5.9%)	1.2 (0.08-17.7) P NS
Neuroinfección	3/14 (21.4%)	1/17 (5.9%)	3.6 (0.42-31.2) P NS
Crisis convulsivas	2/14 (14.3%)	0	P NS
Sepsis tardía	9/14 (64.3%)	8/17 (47.1%)	1.3 (0.72-5.8) P NS
Hiperbilirrubinemia	14/14 (100%)	17/17 (100%)	
Persistencia del conducto arterioso	2/14 (14.3%)	3/17 (17.6%)	0.81 (0.15-4.1) P NS
Retinopatía del Prematuro	4/14 (28.6%)	2/17 (13.3%)	2.1 (0.46-9.9) P NS

RR= Riesgo relativo, Valor de P, NS= no significativo

Grupo A= casos, Grupo B= controles

TABLA 3. ALTERACIÓN NEUROLÓGICA A LOS 3, 6, 9 Y 12 MESES DE EDAD CORREGIDA DE AMBOS GRUPOS *

EDAD DE VALORACIÓN	GRUPO A n=14	GRUPO B n=17	RR (IC 95%)
3 meses	14/14 (100%)	15/17 (88.2%)	1.1 (0.95-1.3) P NS
6 meses	12/13 (92.3%)	16/16 (100%)	0.92 (0.78-1.08) P NS
9 meses	10/11 (90.9%)	14/14 (100%)	0.90 (0.75-1.0) P NS
12 meses	8/11 (72.7%)	6/9 (66.7%)	1.09 (0.60-1.9) P NS

* Amiel Tison. RR= riesgo relativo, Valor de P, NS= no significativo

Grupo A= casos, Grupo B= controles

**TABLA 4. TIPO DE ALTERACIÓN NEUROLÓGICA AL AÑO DE EDAD
DE AMBOS GRUPOS***

TIPO DE ALTERACIÓN	GRUPO A n=11/14	GRUPO B n=6/9	RR (IC 95%) P
Sensorial	1/11 (9.1%)	0/9	P NS
Tono activo	8/11 (72.7%)	5/9 (55.6%)	1.3 (0.5-2.6) P NS
Tono pasivo	7/11 (63.6%)	5/9 (55.6%)	1.1 (0.54-2.3) P NS
Reflejos	4/11 (36.4%)	3/9 (33.3%)	1.9 (0.32-3.6)

* Amiel Tison. RR= riesgo relativo, Valor de P, NS= no significativo

Grupo A= casos, Grupo B= controles

**TABLA 5. ALTERACIÓN A LOS 3, 6, 9 Y 12 MESES DE EDAD CORREGIDA
EN AMBOS GRUPOS***

EDAD DE VALORACIÓN	GRUPO A n=8/14	GRUPO B N=6/17	RR (IC 95%)
3 meses	9/13 (69.2%)	16/16 (100%)	P NS
6 meses	11/11 (100%)	15/15 (100%)	P NS
9 meses	10/11 (90.9%)	14/14 (100%)	0.9 (0.75-1.0) P NS
12 meses	6/8 (75%)	3/6 (50%)	1.5 (0.61-3.6) P NS

* Valoración Vojta. RR= riesgo relativo, Valor de P, NS= no significativo

Grupo A= casos, Grupo B= controles

TABLA 6. ALTERACIÓN DEL TONO, POSTURA Y MOVIMIENTO AL AÑO DE EDAD EN AMBOS GRUPOS*

TIPO DE ALTERACIÓN	GRUPO A n=7/14	GRUPO B n=6/17	RR (IC 95%)
MOTORA	5/7 (71.4%)	3/6 (50%)	1.4 (0.56-3.6) P NS
TONO	4/7 (57.1%)	3/6 (50%)	1.1 (0.41-3.1) P NS
POSTURA	5/7 (71.4%)	3/6 (50%)	1.4 (0.56-3.6) P NS

* Valoración de Vojta. RR= riesgo relativo, Valor de P, NS= no significativo

Grupo A= casos, Grupo B= controles

TABLA 7. VALORACIÓN AUDIOLÓGICA Y PRELENGUAJE

	GRUPO A n= 10/14	GRUPO B n= 11/14	RR (IC 95%)
Audiología normal	10/10 (100%)	11/11 (100%)	P NS
Prelinguaje anormal	4/10 (40%)	1/11 (9.1%)	4.4 (0.58-33.0) P NS
PEATC	3/9 (33.3%)	4/14 (28.6%)	1.1 (0.33-4.0) P NS

RR= riesgo relativo, Valor de P, NS= no significativo

Grupo A= casos, Grupo B= controles