

Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Avila  
Hospital Provincial Docente  
Dr. "Antonio Luaces Iraola"

## **TITULO:**

Daño cerebral en recién nacidos pretérminos  
bajo peso al nacer.

**AUTORA :** Dra. Yenisey Morffi Lima

Especialista de primer grado en Medicina General  
Integral  
Residente de Neonatología.

**TUTORA:** Dra. Midiala Cervantes Mederos

Especialista en primer grado de Pediatría  
Master en atención integral al niño

**ASESORA:** Dra. Mercedes Martínez Martínez

Especialista en primer grado de Neonatología  
Master en atención integral al niño



Tesis de Terminación de residencia para optar por el título de  
Especialista en primer grado en Neonatología.

Ciego de Ávila

2011

## DEDICATORIA

A todo aquel que me brindó su ayuda en los momentos que más lo necesite y donde se encuentran:

- Mis padres y en especial, mi mamá que ha sido incondicional en todo momento, sin su apoyo hubiera sido mucho más difícil llegar a este momento de mi carrera profesional.
- A mi esposo, por su comprensión y cooperación permanente.
- A mi pequeña hija Alessandra que desde su llegada me brindó la posibilidad de profundizar y materializar los conocimientos que adquiría a diario.
- A mi hermana, que desafortunadamente no está entre nosotros, pero en su corta existencia me motivó por estos estudios y me demostró, mucho antes de iniciar mi carrera de medicina, que en esta profesión no se pueden cometer errores.

## AGRADECIMIENTOS

- A todos los profesores que he tenido en el transcurso de esta especialidad por brindarme todo el caudal de sus conocimientos, sus exigencias y ejemplo de profesionalidad.
- Al exigente y tenaz Dr. Fernando Fernández Romo que desde su gran responsabilidad al frente de la Sala de Neonatología de este Hospital Dr. Antonio Luaces Iraola, me ha brindado sus experiencias y su comprensión, ante situaciones que como madre y médico del servicio he tenido que enfrentar.
- A mi tutora Dra. Midiala Cervantes Mederos por su incansable preocupación, dedicación y perseverancia en la realización de esta investigación, como culminación de esta fase de mi preparación profesional.
- A la Revolución cubana, que sin ella no hubiera sido posible materializar mis sueños de integrar el gran ejército de los profesionales de la Salud.

## **RESUMEN:**

Se realizó un estudio observacional descriptivo prospectivo en el Servicio cerrado de Neonatología del Hospital Provincial Docente Dr. "Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila, en el período comprendido entre enero del 2005 hasta enero del 2010 con el objetivo de determinar la situación de algunas variables clínico epidemiológicas en los pretérminos de bajo peso al nacer, con daño cerebral. El universo estuvo integrado por todos los recién nacidos pretérminos, bajo peso al nacer, menores de 35 semanas ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales a los que se les diagnosticó daño cerebral isquémico y/o hemorrágico. Se estudiaron como variables: la frecuencia de aquellos factores de riesgo prenatales y postnatales, resultados del estudio ultrasonográfico, evaluación del desarrollo psicomotor, principales secuelas del daño cerebral y supervivencia de la hemorragia intraventricular (HIV). Los factores de riesgos presentes en el daño cerebral fueron la preclampsia grave y la sepsis materna y el daño isquémico y hemorrágico fue más frecuente en el neonato menor de 30 semanas y menor de 1500 gramos de peso. Correspondió el mayor porcentaje de los casos a los grados más leves de esta enfermedad y las principales secuelas encontradas fueron la ventriculomegalia y la hidrocefalia posthemorragia. Se realizó un seguimiento de estos bebés en consulta de atención temprana para evaluar su desarrollo psicomotor hasta el año de edad y se encontró que las alteraciones ligeras fueron las más frecuentes y el área motora la más afectada. Sobrevivieron más de la mitad de los casos con daño hemorrágico.

Palabras claves: Daño cerebral, recién nacido, pretérminos.

## INDICE:

<b>Acápites</b>	<b>No. Página</b>
Introducción -----	1
Objetivos -----	4
Marco teórico -----	5
Material y métodos -----	25
Discusión de los Resultados-----	29
Conclusiones-----	45
Recomendaciones-----	46
Referencias Bibliográficas -----	47
Anexos -----	54

## **INTRODUCCION:**

En países con una mortalidad infantil baja, como en Cuba, la mortalidad neonatal, es decir, la que ocurre en el primer mes de vida, es más elevada que la postneonatal. Además, actualmente hay una mayor preocupación por la calidad de vida, sobre todo, porque cada vez más recién nacidos de muy bajo peso sobrevivan y de hecho se logra. Estos avances se deben a un extraordinario progreso científico-técnico (antibióticos, empleo de surfactante exógeno y del óxido nítrico, distintos modos de ventilación, utilización de la imagenología y de métodos intervencionistas, etc.). (1) Esto se ha traducido en un vertiginoso descenso en el límite de viabilidad de los recién nacidos pretérminos y de la mortalidad perinatal en general, todo ello con una mejor calidad de vida de los supervivientes. Se han hecho muchos esfuerzos para prevenir la prematurez, sin embargo la incidencia de ésta no ha disminuido significativamente, como se observa en Estados Unidos de América en los últimos 25 años. Ningún país ha comunicado una disminución en la incidencia del parto prematuro con la excepción de Francia y Finlandia. Sólo gracias a programas instituidos en estos países desde hace dos décadas, se ha logrado una reducción del 31% de nacimientos prematuros. Una de las principales metas de las investigaciones biomédicas perinatales, ha sido la mejor comprensión de la etiopatogenia del parto prematuro, que constituye un importante problema de salud pública. El parto pretérmino es el principal determinante de la mortalidad infantil en los países desarrollados y contribuye también a aumentar el número de niños con discapacidad (2). El desarrollo neurológico de los recién nacidos prematuros es aún incierto.

Aunque el daño cerebral neonatal ocurre más frecuentemente después de una injuria hipóxico-isquémica perinatal, estudios recientes han observado que las variables tales como eventos metabólicos y de perfusión pueden causar, o agravar, el daño del cerebro. Los datos actuales sugieren que cerca de 2 a 5 de 1000 nacimientos vivos en Estados Unidos y más en países en vías de desarrollo experimentan injuria cerebral. Aproximadamente del 20% al 40% de los niños que sobreviven a la injuria cerebral presentan secuelas neurológicas

significativas. El impacto que resulta en el niño, la familia, y la sociedad es un gran desafío para los profesionales de la salud. Aunque importantes conocimientos se han logrado en los últimos años sobre la epidemiología, el diagnóstico y los mecanismos del daño cerebral, el manejo es en la mayoría de los casos, controversial. (3) Detalles con respecto a daño cerebral en recién nacidos han emergido recientemente debido a avances en entender la patogenia de la enfermedad, basada en neuroimágenes y otros métodos de diagnóstico. Aunque la encefalopatía hipóxico-isquémica (HIE) es el término usado para describir la mayoría de las injurias cerebrales puesto que es la causa más común de lesión del cerebro en recién nacidos, investigaciones más recientes están mostrando otras causas celulares y moleculares de lesión. La incidencia de daño cerebral en recién nacidos es relativamente baja (2-5 de 1000 nacimientos vivos en países desarrollados, con una incidencia más alta en países en vías de desarrollo); sin embargo, las consecuencias a largo plazo pueden ser inquietantes. (4) En Cuba se aplica una política de atención neonatal bien establecida por morbilidades y protocolizando el manejo individual en cada caso. Es un logro alcanzado que a pesar de las dificultades objetivas con que cuenta nuestro gobierno se ha podido desarrollar una política de salud, donde se establece un diagnóstico precoz y un manejo gestacional muy avanzado desde la base que constituye la atención primaria de salud (APS). La provincia Ciego de Ávila en los últimos años no ha sido vanguardia en cuanto a indicadores de mortalidad y morbilidad neonatal se refiere, sin embargo el último año constituyó un puntal de destaque nacional, el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas, cambios en el seguimiento prenatal y atención a gestantes de riesgo por especialistas vinculados solo a dicha actividad que demuestran pasos que presuponen un elevado profesionalismo en la atención de todo el proceso fértil hasta el nacimiento del niño. El servicio de neonatología de dicha provincia el pasado año registró indicadores a la altura de los países más desarrollados y con acceso a tecnología de punta para el diagnóstico y tratamiento de diferentes enfermedades de la edad neonatal. Esos modestos esfuerzos han sido y serán por la calidad de vida del neonato, sobre todo cuando son portadores de afecciones como el daño cerebral con un enorme impacto en el niño, la familia, y la sociedad (5,6).

En Cuba, aunque existe una tendencia al aumento de la incidencia de la prematuridad en los últimos 2 años, esta continúa por debajo de 3,0 % de los nacidos vivos, como resultado de las acciones preventivas encaminadas a disminuir este indicador. El parto pretérmino es considerado la causa más importante de mortalidad perinatal y por lo tanto, reducir su incidencia es prioritario para reducir la mortalidad infantil y lograr además mejor calidad de vida futura de los infantes.

El daño cerebral neonatal ha sido un tema muy estudiado, sin embargo en Ciego de Ávila se carece de estudios concéntricos y a largo plazo por lo que esto constituye la mayor motivación en la realización de esta investigación y así elevar la atención pormenorizada y especializada del neonato con esta afección.

## **OBJETIVOS:**

### **GENERAL:**

Determinar la incidencia del daño cerebral en los recién nacidos pretérminos, bajo peso al nacer, en un quinquenio en el servicio de Neonatología del Hospital Provincial Docente Dr. Antonio Luaces Iraola.

### **ESPECÍFICOS:**

- Determinar la presencia de factores de riesgo prenatales y postnatales en el daño cerebral.
- Distribuir el tipo de daño cerebral diagnosticado por ultrasonido, según la edad gestacional y el peso.
- Describir las principales secuelas secundarias al daño cerebral y la evaluación del desarrollo psicomotor hasta el primer año de vida.
- Precisar el índice de supervivencia en el pretérmino con daño cerebral hemorrágico.

## MARCO TEORICO

El cerebro fetal se desarrolla paso a paso, de forma organizada, involucrando los procesos embrionarios secuenciales que incluyen la división, la migración, y la diferenciación de neuronas. Mientras que el cerebro se desarrolla y madura, los patrones del comportamiento que emergen reflejan la integración de redes cerebrales complejas. El feto tiene tantas neuronas como sean necesarias para un cerebro maduro, y el niño de 2 años tiene tantas sinapsis en la corteza cerebral al igual que el adulto. Las sinapsis excesivas se podan hasta cerca de los 16 a 20 años de edad. La sobrevida de los axones neuronales con múltiples ramas se conecta temporalmente con muchos objetivos, donde la conducción espontánea de la actividad eléctrica consolida algunas conexiones, mientras que otras conexiones no son reforzadas por atrofia de la actividad y muerte. (1).

El daño cerebral en el recién nacido ocurre debido a disminución de suplemento de oxígeno por hipoxia o isquemia. La hipoxia o disminución de oxígeno en la sangre ocurre a menudo in útero debido a insuficiencia placentaria o después de nacimiento por falla respiratoria o cardíaca; la isquemia es la oxigenación disminuida del cerebro. Ambos producen asfixia o deterioro del intercambio gaseoso, afectando tanto el flujo sanguíneo cerebral como de otros órganos (3). La hipoxia da lugar a necrosis selectiva de las áreas vulnerables del desarrollo cerebral, que carecen de circuito normal y adecuada autorregulación para recuperarse. En base al tiempo de la injuria, la hipoxia conduce a diversas manifestaciones neuropatológicas (encefalopatía) en el niño de término como en el niño pretérmino. Sin importar el patrón de lesión, la privación del oxígeno conduce a cambios en el metabolismo de la glucosa y deteriora perceptiblemente la separación extracelular del glutamato (4). Consecuentemente, el glutamato acumulado en las sinapsis puede activar el subtipo N-methyl-D-aspartate (NMDA) del glutamato receptor y el estímulo incontrolado de los receptores de NMDA puede conducir a la muerte neuronal en un proceso llamado "excitotoxicity." (4) La activación de los receptores de NMDA también causa la afluencia de  $Ca^{2+}$  en las neuronas, la acumulación puede conducir a entrada de agua y edema cerebral y la formación de radicales libres tóxicos que, alternadamente, pueden causar necrosis durante las fases precoces de daño (5). La formación de radicales libres puede también contribuir

a la inducción de apoptosis. Apoptosis, o muerte programada de la célula, puede ocurrir durante la "fase de reperfusión" de la lesión. Estudios recientes han observado que la apoptosis puede desempeñar un papel más significativo que la necrosis en causar muerte neuronal en daño por privación del oxígeno. La cascada de los acontecimientos que siguen la privación del oxígeno puede durar días o aún semanas. (6,7).

En las últimas décadas el incremento de la supervivencia de los neonatos de bajo peso, así como de los niños con asfixia prenatal, ha suscitado un interés creciente por el desarrollo del conocimiento de la neurología neonatal.

La ultrasonografía cerebral (USC) es la técnica que probablemente más ha contribuido a dicho desarrollo, tanto desde el punto de vista clínico-asistencial como investigador.

En la actualidad sobreviven cerca del 80-85% de los recién nacidos con peso inferior a 1.500 gramos, de los cuales el 5-15% presentarán parálisis cerebral. Además un porcentaje muy importante que oscila entre 25-50% sufrirán otras discapacidades menores del neurodesarrollo, que afectan no sólo aspectos motores sino también las áreas del conocimiento y de la conducta.(8)

Las lesiones cerebrales que en general se acompañan de déficits motores espásticos, con o sin déficits intelectuales, son la leucomalacia periventricular (LPV) y el infarto hemorrágico periventricular (IHP), este último considerado como una complicación de la hemorragia de la matriz germinal/intraventricular (HMG/HIV). Aproximadamente un 15% de niños con HMG/HIV presentan un IHP asociado. Además la ventriculomegalia posthemorrágica (VPH), la necrosis neuronal selectiva y las lesiones cerebrales isquémicas focales son entidades neuropatológicas observadas en el niño prematuro. Otras lesiones neuropatológicas asociadas son la necrosis pontosubicular, necrosis y/o hemorragia de los ganglios basales, hemorragia cerebelosa y hemorragia subaracnoidea. La anomalía referida como leucoencefalopatía telencefálica perinatal ha sido encontrada en las regiones de sustancia blanca que estarían probablemente en fase de mielinización activa en el momento del nacimiento y no en las regiones ya mielinizadas o todavía sin mielinizar.(9)

Recientemente ha sido publicado un estudio multicéntrico con los hallazgos histológicos observados en el cerebro de 67 niños prematuros con peso al

nacer de entre 500-1.500 gramos, detallándose las combinaciones de hallazgos histológicos asociados.

La patología de muerte neuronal se entiende mejor en niños de término que en niños de pretérmino. La literatura actual indica que los mecanismos de muerte celular en el niño pretérmino son distintivos en que el proceso de la muerte de la célula puede no implicar apoptosis o la cascada apoptótica puede ser diferente de la vista en niños de término. El cerebro del pretérmino tiene más vasos sanguíneos, un contenido en agua más alto, mielina relativamente más bajo, corteza mal desarrollada y una matriz germinal prominente. Esta es la región celular adyacente al ventrículo lateral, que sirvió como fuente de neuroblastos cerebrales entre la semana 10 y 20 de gestación. Luego, en el tercer trimestre, proporciona glioblastos, que se convertirán en oligodendroglia y astrocitos cerebrales. La matriz germinal sufre una involución progresiva hasta casi desaparecer en la semana 36 de la gestación. Antes de las 28 semanas de gestación esta matriz es más notoria sobre el cuerpo del núcleo caudado, pero entre las 28 y 32 semanas lo es a nivel del la cabeza del caudado, en el agujero de Monro. Las diferencias en la vasculatura cerebral hacen al recién nacido pretérmino particularmente susceptible a la hemorragia periventricular (PVH) y a la hemorragia intraventricular (IVH), siendo la localización más frecuente precisamente la matriz subependimaria. En el recién nacido a término, la PVH-IVH suele localizarse en el plexo coroideo. A este nivel, también se puede encontrar en los pretérminos (10-60% de los casos), de forma aislada o en combinación con la hemorragia a nivel de la matriz germinal, sobre todo cuando existe IVH. (8-10,11)

En las diferentes publicaciones se utiliza terminología distinta para describir la lesión cerebral. Así se habla de "lesión en sustancia blanca" (LSB) para referirse a la leucomalacia periventricular (LPV). La LSB es un término que incluye una variedad de entidades neuropatológicas con un hallazgo común: la lesión en la sustancia blanca en desarrollo. La LPV es una forma de LSB. La clasificación más usada de la HMG/HIV en prematuros ha sido la descrita por Papile usando tomografía computarizada (TC), en la cual se describen cuatro grados de hemorragia. (14). Desafortunadamente, esta clasificación es problemática por varios aspectos y debería ser abandonada, fundamentalmente porque la hemorragia grado 4 es una LSB cuyo sustrato es

un Infarto Hemorrágico Periventricular (IHP), incluso en ocasiones puede no tener componente hemorrágico y no una simple extensión de la hemorragia intraventricular. Una clasificación más acorde con los hallazgos neuropatológicos incluiría tres categorías (16,17):

-Lesión en sustancia blanca (LSB). La LPV y el IHP son las dos entidades de mayor importancia por su trascendencia. Pequeños infartos periventriculares, posiblemente isquémicos, pueden visualizarse en algunos prematuros. La mayoría de las lesiones pueden observarse por ultrasonidos, si bien algunos cambios que han sido observados en estudios neuropatológicos (17) (hipertrofia de astrocitos, glóbulos anfófilos, rarefacción) se duda que tengan una traducción en las técnicas de neuroimagen.

Aspectos de importancia a la hora de estudiar la LSB son:

a) la influencia que esta lesión tiene sobre el desarrollo de la sustancia gris cortical;

b) la correcta valoración de la ventriculomegalia que, si bien puede ser secuela de la HIV, puede reflejar una LSB.

c) la demostrada asociación entre HMG/ HIV y LPV.

— Hemorragia (no parenquimatosa). Hemorragia en la matriz germinal y en el plexo coroideo con sus dos habituales lugares de extensión: intraventricular y espacio subaracnoideo.

— Lesiones en otras localizaciones. Otras regiones del cerebro están implicadas en la lesión cerebral del prematuro, aunque en general no conocemos bien su incidencia ya que las técnicas habituales utilizadas en los recién nacidos, y fundamentalmente los ultrasonidos, no visualizan correctamente algunas áreas cerebrales. Estudios neuropatológicos nos están alertando sobre una elevada incidencia de otras lesiones, cuya trascendencia en relación con su neurodesarrollo desconocemos. Paneth y cols. en un estudio necrópsico de 74 niños con peso menor de 2.000 gramos

encontraron en un 28% la presencia de hemorragia cerebelosa; en un 17%, necrosis en ganglios basales, y en un 16%, lesiones en el tallo cerebral. . (17)

La corteza cerebral ha sido raramente descrita como lugar de lesión en el prematuro; sin embargo, se ha detectado en un estudio neuropatológico realizado en Chile en 179 recién nacidos prematuros necrosis neuronal en un 32% de ellos, siendo extensa en el 38% de los casos (datos no publicados).

La HMG/HIV es la lesión cerebral más frecuente del recién nacido prematuro. La incidencia de esta patología entre los prematuros con peso al nacer menor de 1.500 gramos es del 20-30%, existiendo una variabilidad entre diferentes hospitales, probablemente consecuencia de las diferencias asistenciales, tanto en el cuidado perinatal como neonatal, así como por las características demográficas de la población tratada y el grado de inmadurez y tasa de supervivencia de los neonatos de muy bajo peso. Si bien la incidencia global de HMG/HIV no ha variado en general en los últimos años, sí ha habido una notable disminución de las formas graves de hemorragia (grados 3), así como de la lesión parenquimatosa asociada, esto es, el IHP. (19)

La HMG/HIV en los recién nacidos prematuros sigue constituyendo un problema importante debido a que la mayoría de lesiones cerebrales que conducen a alteraciones en el neurodesarrollo son una consecuencia de ella, como ocurre con el IHP y la Ventriculomegalia Posthemorrágica (VPH), o tienen una asociación muy estrecha con la hemorragia, como es el caso de la LPV o necrosis neuronal selectiva. Estudios epidemiológicos recientes muestran que existe un incremento en la prevalencia de la VPH y dado el alto porcentaje de secuelas que desarrollan estos pacientes, están bien justificadas las investigaciones dirigidas a la prevención de la HMG/HIV y sus complicaciones. (20)

En un 90% de todos los casos de HMG/HIV en el recién nacido prematuro, el inicio del sangrado se localiza en la matriz germinal subependimaria, en el núcleo caudado. Mucho menos frecuentemente el origen de la hemorragia intraventricular está en el plexo coroideo, a diferencia de lo que ocurre en el recién nacido a término. Entre un 85-90% de las HMG se abren hacia el sistema ventricular, y el 15% de prematuros con HMG/HIV asocian un IHP. La HMG/HIV ocurre en la mayoría de los prematuros muy precozmente. Así, en el

20% de los niños está presente en la primera hora de vida, y en un 60-70% de ellos, en las primeras seis horas. Es excepcional que un niño prematuro desarrolle una hemorragia después de los tres primeros días de vida. Existen datos basados en los estudios de USC que confirman el origen prenatal de la hemorragia en algunos pacientes. (11,21)

En la etiopatogenia de la HMG/HIV hay que tener en cuenta una gran variedad de factores de riesgo como son:(21-24)

Factores anatómicos de la matriz germinal subependimaria:

- Fragilidad capilar debido a sus características histológicas.
- Vulnerabilidad a la agresión hipóxico-isquémica por el alto requerimiento metabólico de sus células y a su ubicación en una región limítrofe.
- Región en regresión: poco soporte conectivo de sus capilares y aumento de la actividad fibrinolítica.

Factores hemodinámicos:

Situaciones que conllevan a fluctuaciones del flujo sanguíneo cerebral:

- Gasométricas: hipercapnea, altas concentraciones de oxígeno inspirado.
- Ventilación mecánica.
- Aire ectópico: neumotórax, enfisema intersticial.
- Convulsiones.
- Expansiones de la volemia.
- Modificaciones de la presión arterial: hipertensión, hipotensión, mal control de la presión arterial en pacientes con fármacos vasoactivos, conducto arterioso resistente.
- Intervenciones habituales en el recién nacido pretérmino: extracciones de sangre, aspiración del tubo endotraqueal.
- Fármacos usados precozmente y que producen cambios en el flujo cerebral: dexametasona.

Incremento en la presión venosa central.

- Trabajo de parto y parto vaginal.
- Situaciones durante la ventilación mecánica: sobredistención pulmonar, excesiva manipulación, desacoplamiento del ventilador-
- Obstrucción del retorno venoso por rotación lateral de la cabeza.

Alteraciones de la coagulación

En general, la HMG/HIV es asintomática, por lo que el diagnóstico deberá realizarse por USC. Únicamente cuando el sangrado es muy masivo hay una repercusión clínica y/o neurológica, hecho que hace siempre sospechar una progresión de la hemorragia o aparición de un infarto hemorrágico. En este caso puede producirse anemia, signos de shock con vasoconstricción, acidosis metabólica, descenso de la presión arterial y sintomatología neurológica incluyendo convulsiones. La fontanela puede estar llena o a tensión. Esta sintomatología puede establecerse de forma súbita, y en general coincidiendo con el establecimiento de una hemorragia intraventricular cuantiosa o de una progresión de una hemorragia ya existente. (24)

Estadios ecográficos de la hemorragia intraventricular.

Grado I: Hemorragia ubicada en la matriz germinal subependimaria.

Grado II: Contenido de sangre intraventricular que ocupa menos del 50 % del área ventricular en una proyección parasagital.

Grado III: A .La sangre ocupa un área mayor del 50 % distendiendo el ventrículo.

B: Cuando existe una hemorragia intraventricular masiva que sobredistende de forma muy importante los ventrículos laterales y en general todo el sistema ventricular esta ocupado tercer y cuarto ventrículo y el espacio subaracnoideo de la fosa posterior (cisterna magna.)(24-25)

Los prematuros con HMG/HIV sin otras lesiones cerebrales tienen poco o ningún riesgo añadido de sufrir trastornos del neurodesarrollo. Sin embargo es importante evaluar la sustancia blanca periventricular para poder diagnosticar y cuantificar una posible afectación parenquimatosa asociada (IHP y/o LPV), ya que éstas son las principales alteraciones neuropatológicas relacionadas con déficits motores espásticos, con o sin déficits intelectuales. Ya ha sido discutida anteriormente la asociación entre HMG/HIV y LPV, que probablemente estaría en relación con las situaciones que conllevan isquemia perinatal, además de la infección intrauterina y las citoquinas que son también factores asociados a ambas lesiones. Otra complicación de la HIV/HMG asociada a alteraciones en el neurodesarrollo es la VPH.(24,26)

Por lo anteriormente reseñado, la prevención de la HMG/HIV debe ir orientada a actuar sobre los antecedentes perinatales de riesgo, y las intervenciones potenciales deben ir dirigidas a su prevención prenatal y posnatal inmediata.

Una vez producida la hemorragia, los esfuerzos deben ir encaminados a evitar su progresión, hecho que ocurre en el 10-40% de los pacientes HMG/HIV. Cuanto mayor es la inmadurez, mayor el riesgo de padecer una HMG/HIV más grave (grado 3 e IHP). (27,28)

Así la mejor estrategia para prevenir la HMG/HIV y sus complicaciones es la prevención del parto prematuro. Programas de educación materna, particularmente en embarazos de mujeres jóvenes, pueden ser de ayuda. La administración de tocolíticos puede retrasar el parto, y aunque no consigan en algunos casos frenarlo durante un tiempo prolongado, servirán para aumentar el periodo de latencia para que los corticoides actúen sobre la maduración fetal, con efecto positivo sobre la reducción de la aparición de la HMG/HIV. Aunque los tocolíticos no están exentos de riesgos, ya que debido a sus efectos hemodinámicos adversos, podrían incrementar el riesgo de hemorragia o isquemia cerebral, no existen estudios controlados que evalúen los riesgos de hemorragia e isquemia en el recién nacido prematuro. (28)

La administración prenatal de corticoides, además del efecto bien conocido que tienen sobre la maduración pulmonar, actuarían sobre otros órganos. Entre sus potenciales efectos beneficiosos estaría el producir una estabilización de los vasos de la HMG/HIV. Existen numerosos estudios controlados que muestran la seguridad y eficacia de este fármaco administrado prenatalmente, reduciendo tanto la mortalidad como la gravedad de la HMG/HIV. Por tanto debe recomendarse este tratamiento a las embarazadas con inminente riesgo de parto prematuro. (29)

Una vez iniciado el parto, y cuando éste es inevitable, debemos actuar sobre aquellos factores que han sido asociados a una mayor incidencia de HMG/HIV en el recién nacido prematuro.

El trabajo y modo de parto, como potenciales factores de riesgo, han sido y siguen siendo tema de debate. Aquellas situaciones que pueden provocar una deformación del cráneo del prematuro se asocian a incrementos, aunque éstos sean transitorios, de la presión venosa cerebral. El parto vaginal, duración del trabajo de parto de más de 12 horas, independientemente de la finalización del

parto, y la existencia de trabajo de parto previo a una cesárea se asocian a una mayor probabilidad de que el prematuro presente una HMG/HIV.

La administración de fenobarbital prenatal ha estado asociada a una reducción de la incidencia HMG/HIV en varios estudios, no observándose diferencias en el neurodesarrollo entre los niños expuestos a este fármaco y los niños no tratados. Su posible efecto beneficioso se basaría en estudios realizados en modelos experimentales, en los que la administración de dosis altas de fenobarbital mostró un efecto neuroprotector. Además, este fármaco serviría para evitar fluctuaciones en la presión arterial y, consecuentemente, fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral del prematuro, con gran importancia etiopatogénica en la HMG/HIV. (30)

Sin embargo, antes de recomendar la utilización rutinaria de este fármaco, son necesarios otros estudios en los que se incluya un seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados, dado que existen datos sobre los posibles efectos adversos que el fenobarbital tiene sobre el desarrollo del cerebro inmaduro.

La vitamina K ha sido administrada a la madre con el objeto de evitar la aparición de HMG/HIV en el neonato, incluso en combinación con la administración de fenobarbital prenatal. No existen datos concluyentes hasta la fecha para su recomendación. (29,30)

Las estrategias protectoras postnatales se basan en la corrección o prevención de las alteraciones hemodinámicas y de los trastornos de la coagulación, así como de maniobras encaminadas a la protección de los vasos de la matriz germinal, con el objeto de evitar su rotura y el consiguiente sangrado.(30)

## **INFARTO HEMORRÁGICO PERIVENTRICULAR**

El sustrato neuropatológico es una necrosis hemorrágica de la sustancia blanca periventricular. Generalmente son grandes, unilaterales, y en caso de ser bilaterales, son asimétricos. El IHP se detecta en un 15% de prematuros que presentan una HMG/HIV. Se asocia a hemorragias cuantiosas (en un 80%), ocurre en el mismo lado donde la HMG/HIV es mayor, y generalmente se

desarrolla y progresa después de la aparición de la HMG/HIV. Estos datos, junto a los hallazgos neuropatológicos, sugieren que la HMG/HIV causaría obstrucción de las venas terminales y congestión venosa periventricular, lo que secundariamente produciría una isquemia periventricular e infarto periventricular hemorrágico (18,27).

La lesión es distinguible de la LPV tanto neuropatológicamente como por neuroimagen, sin embargo hay que tener en cuenta que pueden coexistir. El diagnóstico se realiza mediante ultrasonidos (31). La USC muestra una imagen hiperecogénica, más o menos intensa según el componente hemorrágico y el tiempo de evolución de la lesión. Generalmente es unilateral (si es bilateral, son claramente asimétricos), globulosa, habitualmente de forma triangular o de media luna. Se extiende desde el ángulo externo del ventrículo lateral y puede llegar hasta la región cortico- subcortical en los casos más graves, siendo conveniente realizar proyecciones tangenciales para observar esta región y así delimitar la extensión del infarto. Puede estar localizado en cualquier área periventricular, aunque es más frecuente en la región frontal o parietal, pudiendo abarcar ambas regiones. Evolutivamente, observaremos una progresiva disminución de la ecogenicidad de la lesión, apareciendo áreas hipoecoicas que traducen lesiones destructivas quísticas que por lo general confluyen en un gran quiste que se comunica con el ventrículo lateral, o cavidad porencefálica. En caso de no producirse dicha comunicación, por no existir una ruptura del epéndimo, el ventrículo lateral adyacente a la lesión presentará una dilatación por afectación de la sustancia blanca. En dicho supuesto, la lesión quística del infarto podría reducirse de tamaño con el tiempo, por cicatrización glial. (21,34)

En el periodo neonatal inmediato puede ser asintomático. Hay que tener en cuenta que esta lesión puede tener un origen antenatal o ser de desarrollo muy precoz. En otras ocasiones, puede producirse un deterioro súbito con anemia, convulsiones, incluso shock hipovolémico coincidiendo con la aparición de una hemorragia intraventricular cuantiosa o la progresión de una ya existente.

A medio-largo plazo aparecerán hemiplejía espástica, con diplejía o cuadriplejía espástica asimétrica en casos de afectación bilateral, con/sin deficiencias intelectuales. En general, la hemiplejía espástica afecta tanto a las extremidades inferiores como a las superiores, ya que la localización de la lesión periventricular afecta a las fibras descendentes de la corteza motora. Si bien ha sido asociado a una elevada morbilidad, con un 86% de problemas motores mayores y un 64% con afectación cognitiva, por afectarse fibras con importante función asociativa y de integración neurosensorial, otros estudios han mostrado sólo déficit motor espástico en el 44% de los niños (30-34). Hay que tener en cuenta que el pronóstico de cada paciente va a depender de muchos factores relacionados con la localización y extensión del IHP, de la presencia o no de otras lesiones asociadas, tales como LPV o VPH, así como de factores ambientales (programa de intervención, entre otros). La prevención del IHP consiste en evitar la HMG/HIV y su progresión. En ocasiones el IHP está presente en las primeras horas de vida, por lo que las medidas podrán ir únicamente encaminadas a evitar la progresión. (34)

## **LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR**

La LPV constituye la necrosis de la sustancia blanca periventricular, dorsal y lateral a los ángulos externos de los ventrículos laterales. Generalmente hay participación de la región adyacente a los trígonos y cuerpo occipital, asta frontal y cuerpo ventricular (centrum semiovale). (31)

A nivel histológico, la incidencia de LPV varía ampliamente de un centro a otro (entre un 25-75%). Estas cifras superan notablemente a la prevalencia del diagnóstico de LPV en recién nacidos prematuros vivos. Debemos tener en cuenta que el diagnóstico de LPV podría estar infravalorado en algunos centros si sólo se considera este diagnóstico en los pacientes con LPV quística. Así, la presencia de hiperecogenicidad periventricular persistente (más de 15 días) con ensanchamiento ulterior del ventrículo, generalmente de contorno irregular, debe ser igualmente diagnosticada de LPV. La asociación de HMG/HIV y LPV es comprensible, dado que aquellas situaciones que conllevan isquemia perinatal (incluyendo las ocurridas intraútero), lesionarían

tanto la matriz germinal, origen de la HMG/HIV, como la sustancia blanca periventricular. Considerando únicamente la forma quística, la incidencia de LPV en menores de 1000 gramos es del 4-10%, cifra muy inferior a la hallada en estudios neuropatológicos. La incidencia de LPV se incrementa según disminuye la edad gestacional. La Vermont-Oxford Network muestra una incidencia en prematuros entre 500 y 750 gramos del 6%, a diferencia de la incidencia de un 5, 3 y 2 % en los niños de peso entre 751-1000, 1001-1250 y 1251-1500 gramos, respectivamente. (27, 31,34)

Dos formas histológicamente diferenciables de LPV han sido descritas (31-34):

1) Necrosis focal: Ubicada en el territorio tributario de irrigación por las ramas terminales de las arterias penetrantes largas. Histológicamente, se trata de una necrosis coagulativa de evolución rápida (horas post insulto hipóxico-isquémico), con afectación de todos los elementos celulares. Posteriormente, en un periodo de 10-20 días, aparecen lesiones destructivas con formación de quistes.

2) Lesión difusa: Ha sido descrita particularmente en poblaciones con un periodo de supervivencia largo. El distintivo celular de esta variedad son núcleos gliales picnóticos ("lesión glial aguda") y un incremento de astrocitos hipertróficos. Subsecuentemente hay pérdida de oligodendrocitos y alteración en la mielinización, con disminución del volumen de sustancia blanca cerebral, e incremento del tamaño ventricular. En esta forma, el desarrollo de quistes es menos probable, por lo que el diagnóstico no puede basarse en este hallazgo.

En la LPV están implicados varios factores que resumimos a continuación: (31, 37,38)

**Factores anatómicos vasculares:** Las lesiones focales necróticas de LPV están localizadas en áreas consideradas como territorios de vascularización terminal. Los vasos penetrantes largos discurren desde la superficie pial, hasta la sustancia blanca periventricular profunda. Proviene de la arteria cerebral media, y en menor medida, de las arterias cerebrales anterior y posterior. La etiopatogenia de la forma más difusa de LPV se explica en relación con fenómenos isquémicos en áreas de sustancia blanca más periférica, donde existe una precaria vascularización debido a la falta de conexiones entre los vasos penetrantes largos, para la sustancia blanca profunda, y los vasos penetrantes cortos, de la sustancia blanca subcortical.

**Regulación vascular cerebral:** La pérdida de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral puede darse en situaciones de inestabilidad o gravedad clínica, estableciéndose una perfusión del cerebro dependiente de la presión arterial sistémica (circulación presión-pasiva). Es más, en presencia de una autorregulación cerebrovascular conservada, los factores moduladores del tono vascular cerebral, en particular el CO<sub>2</sub>, pueden motivar fluctuaciones importantes del flujo sanguíneo al cerebro, justificando la asociación observada entre la hipocapnea y LPV.

**Vulnerabilidad intrínseca de la sustancia blanca periventricular del prematuro:** Los oligodendrocitos inmaduros de la sustancia blanca periventricular son muy vulnerables, particularmente en relación al desarrollo del componente más difuso de LPV. La inflamación y el estrés oxidativo son factores determinantes de esta mayor vulnerabilidad respecto a la célula madura.

**Infección/Inflamación intrauterina y liberación de citoquinas:** Existe una interrelación entre infección prenatal materna, parto pretérmino, lesión cerebral, tanto HMG/HIV como LPV, y parálisis cerebral. Citoquinas pro-inflamatorias pueden conducir a lesión cerebral durante la infección prenatal. La interrupción de la cascada pro-inflamatoria podría prevenir la aparición de discapacidades, fundamentalmente en los niños nacidos cerca del final del segundo trimestre.

**Glutamato:** En la etiopatogenia de la LPV se ha sugerido un exceso extracelular de glutamato que podría ser tóxico para los oligodendrocitos.

La USC es la técnica de neuroimagen habitual para el diagnóstico de este tipo de lesión cerebral. Los hallazgos ultrasonográficos que sugieren la presencia de LPV son la hiperecogenicidad bilateral, más o menos extensa e intensa, adyacente a los ángulos externos de los ventrículos laterales. Esta hiperecogenicidad puede persistir en el tiempo como tal, o aparecer en su interior lesiones destructivas quísticas (anecoicas) en un periodo variable, entre 10 y 20 días, que en ocasiones pueden confluir.

Como ya hemos señalado, la presencia de hiperecogenicidad periventricular persistente (más de 15 días), habitualmente con ensanchamiento secundario del calibre ventricular, generalmente de contorno irregular, debe ser considerada como una forma de LPV (38).

### **Clasificación Ecográfica de la LPV:(17,38)**

Grado 1: Hiperecogenicidad periventricular (igual o superior a la ecogenicidad de plexo coroideo) que persistente más de 15 días; generalmente se produce un aumento del tamaño ventricular, de contorno irregular.

Grado 2: Evolución quística localizada en el ángulo externo del ventrículo lateral.

Grado 3: Evolución quística que se extiende a las región periventricular fronto-parietal y/o occipital.

Grado 4: Evolución quística que se extiende a la región cortico-subcortical.

La sensibilidad de la USC ha sido cuestionada por algunos autores en relación a su resolución para la detección de pequeñas áreas focales de necrosis, así como para el diagnóstico de la forma difusa de LPV. Estos estudios son relativamente antiguos y con criterios diagnósticos no bien definidos. Así, es importante darle valor al diagnóstico ecográfico de LPV no quística (grado 1). Un correcto barrido ultrasonográfico es imprescindible a la hora de juzgar los estudios epidemiológicos y clínicos en los que la LPV está definida con criterios ultrasonográficos. Además, los estudios seriados y prolongados bien avanzada la edad postnatal son importantes, pues se ha demostrado la aparición de quistes en la región periventricular en prematuros a los 28 días de vida (27).

En fase aguda la LPV es asintomática o paucisintomática. Hemos observado en algunos pacientes hiperexcitabilidad y temblores finos anteriores a la aparición de alteraciones manifiestas del tono muscular.

La principal secuela de la LPV es la diplejía espástica. Las extremidades inferiores son las más afectadas, debido a la topografía de las fibras descendentes desde la corteza motora. Cuando es más extensa la lesión, con afectación del centrum semiovale y corona radiata, existe también afectación de los miembros superiores (39). La presencia de déficits intelectuales podría

explicarse por la afectación de la sustancia blanca que contiene fibras encargadas de la asociación de las funciones visual, auditiva y somestésica. La LPV podría ocasionar trastornos de la organización cortical debido a lesión neuronal, a lesión de astrocitos de migración tardía que son importantes en la organización de las capas corticales superficiales, o bien por lesión de conexiones ascendentes aferentes o descendentes eferentes que podrían tener un impacto importante en la subsiguiente función cognitiva.(40)

En general los resultados de la USC son de gran valor en la predicción de alteraciones en el seguimiento. Así, la detección de hiperecogenicidad persistente, quistes y dilatación ventricular de contorno irregular, han sido asociados con trastornos en el neurodesarrollo. En general la LPV quística y la ventriculomegalia secundaria a lesión de la sustancia blanca, tienen un importante valor pronóstico en relación a diplejía espática y otros déficits neurológicos. Entre un 60 y 90 % de los niños con estos hallazgos tienen déficits neurológicos en el seguimiento.(39,40)

La prevención de la LPV es complicada. De hecho existen prematuros en los que ya al nacimiento observamos una alteración ecográfica en sustancia blanca que traduce una lesión establecida antenatalmente.

### **Injuria cerebral en prematuros**

Además de la HI y el infarto, IVH, LMPV y ventriculomegalia son trastornos reconocidos de las estructuras cerebrales del prematuro, resultantes de una variedad de causas genéticas y adquiridas. Cada año nacen en EEUU alrededor de 57.000 prematuros de muy bajo peso (menor de 1500 gramos), 90% sobreviven y aproximadamente el 10 % de los sobrevivientes muestran signos de PC y un 25-50 % adicional presentan déficits cognitivos-conductuales (19,40). Para los prematuros de extremo bajo peso de nacimiento, la situación es peor, porque cerca del 25 % de los niños con peso de nacimiento de 500-750 gramos y más del 10 % de los que pesan 750 y 1000 gramos desarrollan HIV severa asociada a una alta tasa de mortalidad, déficit

motor mayor y significativo retraso cognitivo. La hipoperfusión cerebral, la hipoxia crónica y la pobre autorregulación cerebral, asociada a la producción de radicales libres, pueden llevar a la necrosis, formación de quistes y gliosis de la sustancia blanca periventricular. Además de HIV y LMPV, hay cambios derivados de la interferencia con el desarrollo cerebral normal. Muchos prematuros con alteraciones del neurodesarrollo no tienen evidencias de una lesión clásica por historia clínica e imagenología, sugiriendo que el nacimiento prematuro y la evolución posnatal complicada alteran muchos mecanismos celulares y subcelulares y también la génesis cerebral genéticamente programada. (42)

### **Mecanismos de injuria cerebral**

Los mecanismos de injuria cerebral, los distintos patrones de daño, la vulnerabilidad selectiva y la mayor susceptibilidad al daño oxidativo después de HI en niños de término han sido revisados recientemente. La injuria producida por muchos de estos insultos evoluciona en días ó semanas en diferentes regiones y tipos celulares. La extensión del daño está directamente asociada con la naturaleza e intensidad de la injuria. El daño neuronal ocurre no solo por procesos de necrosis, sino también por medio de procesos apoptótica. En la necrosis, la muerte celular es gatillada por un insulto externo potente, que daña los organelos celulares, tales como la mitocondria. Esto causa pérdida de integridad de la membrana y pérdida del contenido citoplasmático hacia la matriz extracelular. En contraste, las células que mueren por apoptosis lo hacen de una manera programada y genéticamente regulada de muerte celular, sin pérdida de integridad de la membrana y los organelos permanecen en gran parte intactos. Este proceso, que evita en gran medida las reacciones inflamatorias, constituye una muerte celular genética y bioquímicamente programada, que requiere tiempo, energía y en cierta medida, nueva transcripción y traducción genética. Una vía implicada en la muerte celular por apoptosis es la liberación de citocromo c desde la mitocondria a través de poros de permeabilidad transitoria. Estos poros son controlados por proteínas antiapoptóticas de células B linfoma - 2 (Bcl-2). Una vez en el citoplasma, el citocromo c puede llevar a la activación de caspasa-8 y 9, que

rompen proteínas vitales y gatillan la ejecución apoptótica, activando una cascada de caspasas y endonucleasas. Un amplio rango de sistemas de transducción de señales regulan la función y plasticidad celular, así como la sobrevivencia e injuria. Muchos de estos procesos han mostrado estar involucrados significativamente en la muerte neuronal secundaria a daño hipóxico isquémico perinatal. (42-45)

Cuando son leves, estas injurias no causan reducción de ATP; una injuria moderada causa depleción bifásica y posterior apoptosis y una injuria severa provoca falla de energía seguida de necrosis masiva.

Una segunda oleada de daño neuronal ocurre durante la fase de reperfusión inducida por la liberación post isquémica de radicales libres de oxígeno, reacciones inflamatorias y un desbalance entre los sistemas neurotransmisores excitatorios e inhibitorios. (46)

Los niños nacidos de madres con corioamnionitis tienen niveles elevados de IL-6 y aquellos que desarrollan encefalopatía HI o convulsiones tienen niveles significativamente mayores de IL-6 e IL-8 a las 6 hrs. (45,46). El espectro de anomalías neurológicas se correlacionó con niveles más elevados de citoquinas. Estos y otros datos sugieren que la inflamación puede ser un mecanismo causal de PC. Si esto es reactivo o causal se desconoce hasta ahora.

Los mecanismos intrínsecos de autorregulación y la vulnerabilidad de la sustancia blanca varían en relación a la edad gestacional. La administración experimental de agonistas de glutamato que actúan en los receptores de NMDA o AMPA/kainate causan un patrón de daño cerebral que se relaciona a la etapa de maduración cerebral. Lesiones inducidas con ibotenato (agonista de glutamato que actúa sobre NMDA) simulan varias lesiones cerebrales observadas en fetos y neonatos humanos, incluyendo trastornos de la migración neuronal, polimicrogiria, leucomalacia PV quística, y HI (47). Basado en hallazgos recientes, es posible que en prematuros, la expresión transitoria de receptores de NMDA por macrófagos de la sustancia blanca pueda participar en la vulnerabilidad de la sustancia blanca periventricular a los insultos perinatales (48-50). Aún más, se ha reportado la vulnerabilidad de los oligodendrocitos a los agonistas de glutamato que activan receptores AMPA o AMPA-kainate. Estos agonistas producen lesiones de la

sustancia blanca periventricular que simulan la LMPV y la inyección intracerebral de agonistas AMPA induce muerte masiva de oligodendrocitos en la PVWM así como la supresión de la expresión de genes oligodendrogiales (50,51). El rol de las citoquinas inflamatorias permanece controversial en la injuria cerebral de prematuros, pero en modelos animales, IL-1B, IL-6, IL-9, o factor de necrosis tumoral alfa parecen jugar un rol (52). Más aún los efectos tóxicos del oxígeno, de varios medicamentos de uso en UCI neonatal, del medio ambiente y del stress se han visto en el cerebro del pretérmino en desarrollo.

En resumen, la extensión del daño en el cerebro inmaduro y la diferente vulnerabilidad en diferentes etapas del desarrollo han sido descritas. Los estudios identifican potenciales objetivos para la protección y reparación enfocados en neuronas y oligodendrocitos.(53)

### **Terapias Potenciales**

Se han realizado muchos estudios para identificar terapias potencialmente protectoras , basadas en la patogenia de la injuria, incluyendo la mantención de los depósitos de energía o la integridad de la membrana neuronal, tales como la hipotermia, magnesio, fructosa 1–6-bisphosphate, antioxidantes e inhibición de enzimas degradantes (xantinoxidasa), activación de la microglia, y Oxido Nítrico(NO) . Se ha reportado que IL-10 bloquea el efecto tóxico de la IL-1 y que el objetivo terapéutico de las células cebadas con inhibidores de la degranulación de estos mastocitos y antihistamínicos son protectores de los cerebros de ratas expuestas a IL-9 antes de un insulto con ibotenato excitotóxico (31,53).

El alopurinol (un inhibidor de xantinoxidasa), en un modelo neonatal de HI en ratas, protegió completamente el daño cerebral por pérdida masiva de neuronas y produjo un efecto benéfico sobre la formación de radicales libres, volumen sanguíneo cerebral y actividad eléctrica cerebral, sin efectos colaterales en neonatos tratados con 40 mg/kg (35), pero se necesita de más estudios.

Un inhibidor de NO (NG-nitro-L-arginina) administrado a ratas recién nacidas, 1.5 horas antes de un insulto hipóxico isquémico (HI) tuvo un efecto altamente neuroprotector, mostrando en forma elegante la toxicidad de NO

después de isquemia cerebral (55) y una rata deficiente en sintetasa de NO neuronal neonatal mostró una reducción significativa del daño cortical después de isquemia cerebral comparado con ratas normales. El uso anteparto de sulfato de Mg se asocia con menor riesgo de PC o retardo mental (38,55).

Magnesio postnatal, en dosis de 250 o 450 mg/kg ha resultado en controversia en cuanto a su beneficio y efectos adversos como hipotensión y depresión respiratoria. Magnesio inhibe receptores NMDA y parece bloquear la activación de NO después de isquemia cerebral y los estudios clínicos están en desarrollo. Fructosa 1–6- biphosphate, un intermediario del metabolismo ha sido encontrada útil en diferentes modelos más aún si se asocia a hipotermia. La inducción de hipotermia de cuerpo completo y el enfriamiento selectivo de la cabeza han abierto interesantes posibilidades de neuroprotección en casos de isquemia cerebral y han sido recientemente publicados (55). Estudios de seguridad clínica en neonatos después de asfixia perinatal no han mostrado efectos colaterales graves y los resultados de estudios más grandes próximos a publicarse entregarán más detalles acerca de la eficacia y seguridad clínicas. Por tanto, la manipulación de oxidantes, antioxidantes y vías de muerte cerebral y la mejoría del entendimiento de los cambios maduracionales en la biología del cerebro inmaduro pueden llevarnos a estrategias adicionales de protección y reparación de la injuria cerebral (39,56).

Puesto que no hay disponible un tratamiento específico para tratar los niños con daño cerebral, la valoración adecuada y los cuidados de soporte siguen siendo la piedra angular del manejo. La precoz observación y la rápida evaluación son esenciales para los subsecuentes resultados pues la muerte ocurre en el 30% a 40% de los infantes que presentan signos de daño cerebral. El score de Apgar en 1, 5, y 10 minutos proporciona datos valiosos con respecto a la severidad del daño y al riesgo de muerte. Aproximadamente 60% de infantes con Apgar menor de 3 por más de 20 minutos mueren (57).

Mantener la respiración y la estabilidad fisiológica es esencial en la reducción del riesgo de daño cerebral. Las medidas incluyen medidas de resucitación rápidas y eficaces por personal entrenado y terapia de surfactante según necesidad, así como esfuerzos sostenidos de mantener el ritmo cardíaco sobre 100 latidos por minuto. El uso de 100% de oxígeno para la resucitación ha sido

cuestionado recientemente en base a varios estudios randomizados controlados. (40,60). Se ha encontrado que la ventilación con aire puede ser más seguro para la resucitación neonatal puesto que causa menos producción de radicales libres, menor stress oxidativo, menor incidencia de asfixia al nacer y retinopatía de la prematuridad. (60)

Varias medidas dirigidas a reducir el stress en el niño de término o pretérmino pueden disminuir realmente la incidencia y las consecuencias negativas del daño cerebral. Estas medidas incluyen control de la temperatura y evitar el dolor y el stress. El sistema nervioso neonatal es maleable y capaz de reorganización compensatoria considerable después de una lesión. El ambiente claramente tiene el poder de remodelar y de incrementar la recuperación del cerebro. Sin embargo, la eficacia de una intervención es dependiente de un número de factores incluyendo edad y el tiempo de la lesión, tamaño y topografía de la lesión del cerebro, estado de maduración del cerebro, de la integridad de las áreas del cerebro que rodean la lesión, la presencia y duración del otros problemas médicos. (63,64).

## **MÉTODO:**

Se realizó un estudio observacional descriptivo prospectivo desde enero del 2005 a enero del 2010 con el objetivo de determinar el comportamiento de algunas variables clínico epidemiológico en el recién nacido pretérmino bajo peso con daño cerebral, ingresados en el servicio de neonatología del Hospital Provincial Docente: Dr. Antonio Luaces Iraola de Ciego de Ávila.

El universo estuvo integrado por todos los recién nacidos pretérminos bajo peso al nacer ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

La muestra estuvo conformada por 46 pacientes los que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Todos los recién nacidos pretérminos, bajo peso al nacer menores de 35 semanas.
- Bebés con diagnóstico clínico y ultrasonográfico de Hemorragia Intraventricular y/o Leucomalacia Periventricular independientemente de su patología de base.
- Bebés cuyos padres demuestren su consentimiento para ser partícipes de esta investigación.

Como criterios de exclusión:

- Pretérminos menores de 35 semanas bajo peso sin morbilidad neurológica o con manifestaciones neurológicas no asociadas a daño cerebral.
- Malformaciones del Sistema nervioso central.
- Bebés cuyos padres no den su consentimiento para ser partícipes de esta investigación.

A los niños incluidos en el estudio se les realizó ultrasonido de cráneo con un transductor de 3,5 MH aplicando gel como medio de transmisión del sonido para evitar las interferencias, examinándose en decúbito supino o lateral según las condiciones del neonato en ese momento.

Se cumplieron una serie de medidas para la protección del neonato tales como: no dar mucha presión al transductor, no repetir innecesariamente el

examen y evitar movimientos bruscos de la cabeza manteniéndose siempre ésta en la línea media para evitar así fluctuaciones del flujo sanguíneo cerebral.

Las variables estudiadas fueron:

- Factores de riesgo prenatales.
- Factores de riesgo postnatales.
- Resultados del estudio ultrasonográfico.
- Secuelas del daño cerebral.
- Evaluación del desarrollo psicomotor.
- Índice de supervivencia de la hemorragia intraventricular (HIV).

### **Control Semántico.**

**Factores de riesgo prenatales:** Son aquellas condiciones asociadas a la madre que dificultan el adecuado desarrollo en el feto y recién nacido, incrementando la morbilidad y el riesgo. En este caso se tendrán en cuenta fundamentalmente aquellos asociados con el parto prematuro, es decir antes de las 37 semanas de gestación.

**Factores de riesgo postnatales:** Se tendrán en cuenta: el peso, edad gestacional, enfermedades del recién nacido que afecten la oxigenación cerebral tales como: Enfermedad de la membrana hialina, Neumonía congénita, otras infecciones, anemia aguda, etc.

**Peso al nacer:** Es el primer peso determinado en el recién nacido una vez que abandona el claustro materno. Agrupados en menores de 1000 gramos, de 1000 a 1499 gramos, de 1500 a 1999 gramos y de 2000 -2499 gramos.

**Edad gestacional:** Es la edad en semanas, determinada al momento del nacimiento según las características físicas del neonato. Agrupados de 27 a 29,6 semanas, de 30 a 32,6 semanas y de 33 a 34,6 semanas. Para su determinación se utilizará el Método de Capurro B que incluye 5 parámetros físicos: textura de la piel, tejido mamario, pliegues plantares, tamaño de la areola y formación de la oreja.

**Resultado ultrasonográfico:** Permitirá identificar el tipo de daño cerebral que en el recién nacido incluye fundamentalmente la HIV y la Leucomalacia periventricular.

**Secuelas del daño cerebral:** Se consideran aquellas afecciones que se producen secundariamente a dicho daño e incluyen epilepsia, hidrocefalia, sordera, parálisis cerebral, etc.

**Evaluación del desarrollo psicomotor:** Se realizará en la consulta de seguimiento. Para eso se utilizará la siguiente clasificación:

-Normal: No hay alteraciones del examen neurológico.

-Sospechoso: Neonatos con hipotonía de eje, disminución de los reflejos primarios y osteotendinosos además de la capacidad adaptativa.

Patológico: Neonato con hipotonía global (de eje y miembros), disminución de los reflejos integrados y osteotendinosos, pobre capacidad adaptativa.

**Índice de supervivencia de la HIV:** Se calculará según la siguiente fórmula:

No. de fallecidos con HIV

----- x 100

No. de pacientes con HIV

#### **Recolección de la información:**

Los datos se tomaron de las historias clínicas de los recién nacidos (de la atención al nacer y la ambulatoria) y se recogió la información en modelo diseñado para ello (Ver anexo). Se cumplió con el siguiente protocolo de seguimiento para el diagnóstico precoz de la hemorragia y sus complicaciones:

- Ultrasonido transfontanelar a todo pretérmino crítico al 1ro, 4to y 7mo día, debido a que el 90% de las HIV ocurre en los primeros siete días.
- En los que se diagnosticara HIV el seguimiento será diario a partir de ese momento durante la primera semana, luego a los 15 días y posteriormente mensual hasta el año de edad en la consulta de Atención Temprana.

La información obtenida fue almacenada en hojas de cálculo confeccionadas mediante el programa Microsoft Excel XP. El procesamiento de la información incluyó el cálculo de medidas descriptivas para variables cualitativas como las frecuencias absolutas y porcentajes.

El informe final se redactó sobre el editor de texto Microsoft Word XP, de acuerdo a lo orientado y establecido por el Vice Decanato de Investigaciones de la Universidad de Ciencias Médicas. El análisis y la discusión se realizaron sobre la base de los resultados y la revisión bibliográfica.

Se cumplieron los requerimientos bioéticos para el desarrollo de una investigación en humanos, no se revelaron ni se comprometieron identidades, además por no ser objetivo de esta investigación.

## **ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS:**

TABLA 1:

**Factores de riesgo materno asociados al daño cerebral en los pretérminos bajo peso al nacer en el servicio de Neonatología del Hospital Provincial Docente Dr. Antonio Luaces Iraola de Ciego de Ávila, en el periodo comprendido entre enero del 2005 hasta enero del 2010. N=46**

<b>Antecedentes maternos</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
Preclampsia grave	17	36,9
Sepsis materna	12	26
Ruptura prematura de membranas	8	17,3
Gestorragia del III trimestre	3	6,5
Otras	9	19,5

**Fuente:** Historias clínicas

En la tabla 1 se reflejan los principales factores de riesgo materno que se asociaron al daño cerebral en los pretérminos bajo peso al nacer y se observa que la preclampsia grave fue el antecedente más frecuente,

apareciendo en 17 de los bebés en estudio representado por un 36,9% de los casos seguida de la sepsis materna en el 26% del total.

La preclampsia grave es la hipertensión inducida por el embarazo y es una de las causas más frecuentes en nuestro medio que se asocia al incremento del índice de prematuridad, pérdida fetal y mortalidad materna y constituye además indicación de parto distócico por cesárea lo cual aumenta el riesgo del binomio madre- hijo favoreciéndose la aparición de múltiples complicaciones y enfermedades como el síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido especialmente el prematuro y la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica la que provoca fluctuaciones de la tensión arterial, del flujo sanguíneo cerebral y por tanto aparición de la hemorragia intraventricular. Este resultado coincide con otros estudios como el revisado de Papiernik sobre la prevención del nacimiento de bebés pretérminos donde también se afirma que la preclampsia es uno de los factores de riesgo mas importantes asociados al parto antes del termino y todas las complicaciones de se derivan de este (16). También se conoce en la actualidad de la presencia de las citoquinas proinflamatorias durante diferentes eventos clínicos maternos como corioamnionitis, sepsis vaginal, sepsis urinaria, ruptura prematura de membrana que pueden producir daño cerebral en el neonato durante la vida fetal lo que predispone además al recién nacido a presentar sepsis, neumonía y dificultad respiratoria. (61,66).

TABLA 2:

**Factores de riesgo en el periodo neonatal.**

<b>Factores de riesgo</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
Enfermedad de la Membrana Hialina	22	47,8
Sepsis congénita y de inicio precoz	18	39,1
Hipertensión pulmonar	8	17,3
Sepsis adquirida	17	36,9
Convulsiones	8	17,3
Shock	9	19,5
Otras afecciones respiratorias	10	21,7
Ventilados	43	93,4

**Fuente:** Modelo de recolección de datos.

En cuanto a la morbilidad en el período neonatal se evidencia en la tabla 2 un predominio de la Enfermedad de la Membrana Hialina y la Sepsis connatal como principales factores de riesgo con un 47,8% y 39,1% respectivamente. Esto está dado porque todos los pacientes del estudio fueron pretérminos menores de 35 semanas, nacidos debido a patologías maternas asociadas, requiriendo soporte ventilatorio por inmadurez pulmonar, lo que favoreció la sepsis adquirida (Bronconeumonía) y aparición de complicaciones por la asistencia ventilatoria mecánica como: atelectasias, neumotórax y hemorragia pulmonar etc., las que afectan y alteran la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral especialmente cuando se utilizan presiones inspiratorias pico elevadas que provocan alteraciones hemodinámicas con disminución del retorno venoso y fluctuaciones del flujo sanguíneo cerebral con ruptura de una matriz germinal frágil e inmadura.

Corresponde lo anteriormente descrito con la literatura revisada .Durand en una serie encontró que la enfermedad de la membrana hialina y el neumotórax secundario a la ventilación mecánica fueron los dos factores más frecuentes

asociados a la HIV (69). En el estudio el barotrauma no fue un factor importante y esto pudiera corresponder a la llegada de ventiladores con modalidades espontáneas y al uso de la ventilación no invasiva o CPAP nasal durante el periodo en estudio.

La sepsis connatal y la adquirida se presentaron en un porcentaje significativo. La primera aparece antes de las 96 horas y se adquiere después del comienzo el trabajo de parto hasta el nacimiento siendo la vía más importante de adquisición tras una infección amniótica intrauterina, o también el paso del recién nacido por el canal del parto colonizado. (11,19) La segunda es la que más concierne al trabajo neonatológico, suele aparecer después del cuarto día y se asocia con gérmenes hospitalarios. Dentro de los factores de riesgo tenemos a los menores de 1500gr, los ventilados, los sometidos a procedimientos como cateterismo umbilical y otras canalizaciones vasculares (63,70). En estos momentos la sepsis nosocomial se ha reducido grandemente en el servicio debido a diferentes medidas adoptadas por el equipo médico.

TABLA 3:

**Distribución del daño cerebral hemorrágico según el peso al nacer de los recién nacidos.**

PESO	HIV I-II		HIV III-IV		TOTAL	
	No	%	No	%	No	%
1000-1499	13	65	7	35	20	52,7
1500-1999	10	62,5	6	37,5	16	42,1
+ 2000	2	100	-	-	2	5,2
TOTAL	25	65,7	13	34,3	38	100

**Fuente:** Modelo de recolección de datos.

En la tabla 3 se muestra la distribución de los recién nacidos considerando el peso al nacer y el grado de la hemorragia. Se observó que el mayor grupo fue el de los niños con peso entre 1000– 1499 gramos para un 52,7% y predominó la hemorragia grado I-II en 13 de los 20 casos de ese grupo. Esta se caracteriza por un sangrado a nivel de la matriz germinal y en la grado II el sangrado es de aproximadamente un 10 % del tamaño del ventrículo con un epéndimo desflechado no produciéndose dilatación ventricular (68). Este resultado pudiera corresponder con un seguimiento ultrasonográfico oportuno de estos bebés para diagnóstico precoz de este tipo de daño cerebral. La incidencia de esta patología entre los prematuros con peso al nacer menor de 1.500 gramos es del 20-30% a nivel mundial, siendo mayor en esta investigación. Existe una variabilidad entre diferentes hospitales, probablemente consecuencia de las diferencias asistenciales, tanto en el cuidado perinatal como neonatal, así como por las características demográficas de la población tratada y el grado de inmadurez y tasa de supervivencia de los neonatos de muy bajo peso. Si bien la incidencia global de HMG/HIV no ha variado en general en los últimos años, sí ha habido una notable disminución de las formas graves de hemorragia (grados 3), así como de la lesión parenquimatosa asociada, esto es, el IHP (19), lo que coincide con el estudio realizado.

El grupo de los que pesaron 2000 o más gramos no fue el más representativo lo que coincide con la investigación realizada por Cervantes M. Esto se debe a que por lo general los bebés con este peso tienen mayor edad gestacional, responden mejor a la terapéutica, la estadía ventilatoria no siempre es prolongada, tienen mejor tolerancia gástrica por lo que su evolución es más favorable. Así mismo en los menores de 1000 gramos no se realizó diagnóstico de HIV porque la estadía en el servicio fue muy corta (horas), lo cual no permitió realizarle el estudio ultrasonográfico.

D´Souza y Helmev refieren que existe entre un 8 al 10 % de secuelas mayores en neonatos de 750 a 1500 gramos de peso, todos los estudios anatomopatológicos, tomográficos y ecográficos coinciden en señalar que hay una relación inversa entre la frecuencia de HPV-IV con edad gestacional y peso. Sola plantea que en menores de 1000 gr. se presenta en un 82 % y en

los menores de 29 semanas en un 80%, lo que no coincide con nuestro estudio. (71, 72, 73).

TABLA 4

**Distribución del daño cerebral isquémico según el peso de los recién nacidos**

<b>PESO</b>	<b>LPV I- II</b>	<b>%</b>
-1000 gr.	1	8,3
1001-1499. gr.	6	50
1500-1999 gr.	4	33,4
+ 2000	1	8,3
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Modelo de recolección de datos

En la tabla 4 se demuestra la relación entre el peso y el daño cerebral isquémico observándose también que el grupo más afectado es el de los neonatos con peso menor de 1500 gramos para un 50%, donde solo se diagnosticó la grado I-II para un total de 12 pacientes con este tipo de daño.

La incidencia global de la LPV varía de un 25 % a un 75 % y en los menores de 1000 gramos se encuentra entre un 4 % y 10 % (32,28). La incidencia de LPV se incrementa según disminuye la edad gestacional. La Vermont-Oxford Network muestra una incidencia en prematuros entre 500 y 750 gramos del 6%, a diferencia de la incidencia de un 5, 3 y 2 % en los niños de peso entre 751-1000, 1001-1250 y 1251-1500 gramos, respectivamente. (27, 31,34)

Esto coincide con la investigación realizada. Es difícil el diagnóstico de la LPV grado I y se debe tener en cuenta la presencia de hiperecogenicidades periventriculares que igualan o superan la ecogenicidad de los plexos coroideos, que persisten por más de 15 días y que provocan irregularidad y aumento del diámetro ventricular.

TABLA 5:

**Distribución del daño cerebral hemorrágico según la edad gestacional.**

EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS	HIV I-II		HIV III-IV		TOTAL	
	No	%	No	%	No	%
27-30	12	31,5	10	26,3	22	57,9
30,1-33	9	23,7	5	13,2	14	36,9
33,1-35	2	5,2	-	-	2	5,2
TOTAL	23	60,5	15	39,4	38	100

**Fuente:** Modelo de recolección de datos.

En la tabla 5 se muestra la distribución de los neonatos con el diagnóstico de hemorragia intraventricular teniendo en cuenta la edad gestacional la cual se determinó por el método de Capurro B. Se observó que el mayor grupo de pacientes corresponde a los niños menores de 30 semanas con 22 casos para un 57,9 %, lo cual coincide con diferentes estudios donde se plantea que la HIV guarda proporcionalidad directa con la prematuridad extrema debido a las características anatomofisiológicas de la matriz germinal subependimaria a esta edad la cual se encuentra inmadura, los vasos germinales son sensibles a dañarse y romperse por el stress neonatal durante el periodo perinatal.

Sola plantea que en los menores de 29 semanas este tipo de daño se observa en un 82 % de ellos, mayor que en este estudio (74).

Si bien es cierto que la incidencia global de la HMG/HIV no ha variado si han disminuido los grados III-IV que dejan secuelas neurológicas importantes especialmente la grado IV donde se produce daño de la sustancia blanca Periventricular por infarto hemorrágico venoso pudiendo corresponder esto al desarrollo alcanzado desde el punto de vista tecnológico en los servicios de

neonatología, el uso de nuevas modalidades de ventilación como las espontáneas y no invasivas y la aplicación de protocolos de intervención mínima para los recién nacidos con prematuridad extrema o de muy bajo peso. Igualmente la grado III-IV no se observan en los niños mayores de 33 semanas lo que sugiere que a mayor madurez del sistema nervioso central menor riesgo de daño hemorrágico.

La HIV grado I se observó con una mayor frecuencia presentándose en el 60,5 % de los pretérminos afectados, correspondiéndose esto con la mayoría de los trabajos revisados. Un estudio realizado en Buenos Aires, Argentina, en un servicio de Neonatología del Hospital de niños "Sor María Ludovica" de La Plata donde la frecuencia de HIV grado I fue de un 40%, por otra parte en el Hospital Provincial de Holguín tuvieron una frecuencia mayor de HIV grado I. (78)

Estudios similares como el realizado por Infanzón y Maldonado arrojaron que la HIV grado I representó el mayor número con 58% al compararla con el resto de los grados de hemorragia. (79)

TABLA 6:

**Distribución del daño cerebral isquémico según la edad gestacional.**

<b>EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS</b>	<b>LPV I-II</b>	<b>%</b>
26-27	1	8,3
27.1-30	7	58,4
30.1-33	3	25
33.1-35	1	8,3
TOTAL	12	100

**Fuente:** Modelo de recolección de datos.

En cuanto a la distribución del daño cerebral isquémico según la edad gestacional se observa en la tabla anterior que el grupo más afectado fue el de los neonatos menores de 30 semanas para un 66,7% del grupo afectado. Los oligodendrocitos inmaduros de la sustancia blanca periventricular son muy vulnerables, pudiendo aparecer este tipo de daño en aquellos bebés más inmaduros.

Armstrong y Norman describieron que la LPV es la lesión cerebral por excelencia en el recién nacido pretérmino siendo más frecuente a menor edad gestacional lo que coincide con este estudio. Se produce por hipoperfusión cerebral dañando las fibras motoras que se localizan en la sustancia blanca del ángulo externo de los ventrículos laterales, en áreas, donde existe una precaria vascularización debido a la falta de conexiones entre los vasos penetrantes largos, para la sustancia blanca profunda, y los vasos penetrantes cortos, de la sustancia blanca subcortical.(45,75) Los mecanismos intrínsecos de autorregulación y la vulnerabilidad de la sustancia blanca varían en relación a la edad gestacional. Por ende se evidenciará menor incidencia de la misma en bebés de mayor edad gestacional lo que coincide también en esta investigación diagnosticándose esta patología en solo un paciente mayor de 33 semanas.

TABLA 7:

**Secuelas secundarias al daño cerebral hemorrágico.**

<b>Secuelas</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
Quiste hemorrágico	2	4,3
Ventriculomegalia	18	39,1
Hidrocefalia aguda posthemorragia	8	17,3
Hidrocefalia exvacuo por atrofia cerebral	3	6,5
<b>TOTAL</b>	<b>31</b>	<b>67,3</b>

Fuente: Modelo de recolección de datos.

La tabla 7 muestra el número de niños que presentaron complicaciones producto del daño hemorrágico. La ventriculomegalia y la hidrocefalia posthemorragia fueron las más representativas con 18 y 8 pacientes respectivamente. Una forma de diferenciar ambas patologías es realizando un corte sagital a lo largo del ventrículo lateral y se mide la amplitud a nivel del atrio: menor de 15 mm ventriculomegalia mayor de 15 mm hidrocefalia posthemorragia. Esta última se acompaña de incremento del diámetro craneal, apneas y bradicardia que son signos de hipertensión endocraneana (76)

La hidrocefalia posthemorrágica se observó en el 17,3 % de los casos siendo de la obstrucción del libre flujo del líquido cefalorraquídeo (ventriculomegalia obstructiva no comunicante) o por aracnoiditis obliterante que provoca dificultad en la reabsorción del líquido cefalorraquídeo en el espacio subaracnoideo (ventriculomegalia comunicante) La ventriculomegalia puede ser rápida o lentamente progresiva, puede ser además detenida y esta a su vez temporal o permanente. (77) Esta complicación aparecerá en aproximadamente un 35% de los niños con HMG/HIV plantean algunos investigadores. (24,78). Esto no coincide con esta investigación pudiéndose corresponder este resultado a un diagnóstico precoz de la HMG/HIV y a un tratamiento oportuno evitando así su progresión.

TABLA 8:

**Evaluación del neurodesarrollo en los pretérminos bajo peso al nacer con daño cerebral hasta su primer año de vida. N=32**

<b>EVALUACIÓN DEL NEURODESARROLLO</b>	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
Normal	10	31,2
Ligero	14	43,7
Moderado y severo	8	25
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

Fuente: Modelo de recolección de datos.

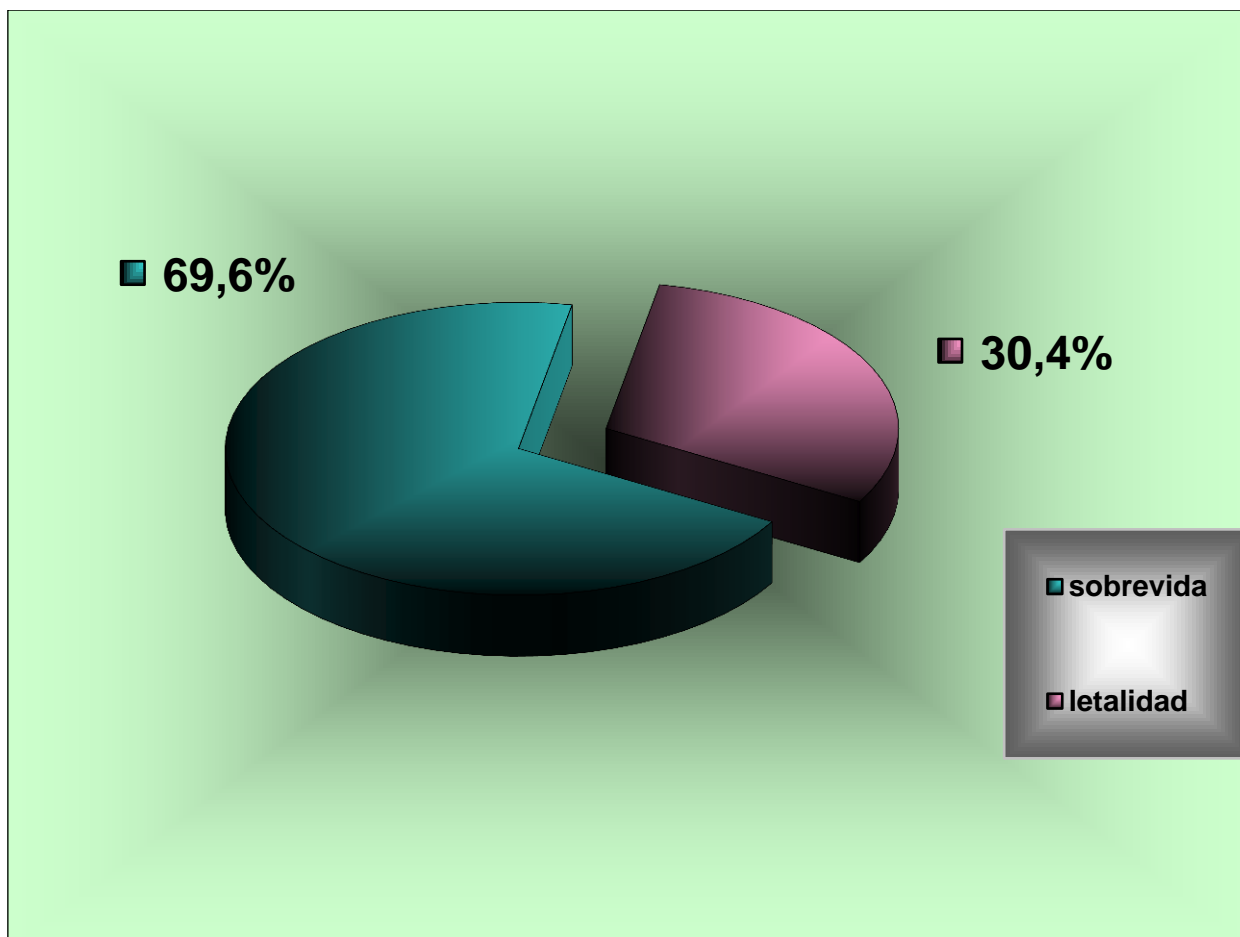
Mediante la evaluación del neurodesarrollo a estos pretérminos, seguidos en la consulta de atención temprana por equipo multidisciplinario, se les realizó examen físico neurológico y evaluación del desarrollo psicomotor e intelectual a todos aquellos pacientes que sobrevivieron para de esta forma conocer las áreas del desarrollo afectadas e iniciar tratamiento de estimulación temprana mejorando así la calidad de vida de estos.

Se observa en los resultados obtenidos que las alteraciones ligeras fueron las más frecuentes, caracterizadas por retardo ligero del desarrollo psicomotor, hipotonía leve transitoria, dificultades en la coordinación visomotora y el control postural pudiendo corresponder esto a que la hemorragia grado I-II y la Leucomalacia grado I-II fueron las más diagnosticadas en esta investigación y como se conoce son las que provocan menos secuelas neurológicas en el neonato. Esto coincide con la literatura revisada donde se expone que los prematuros con HMG/HIV sin otras lesiones cerebrales tienen poco o ningún riesgo añadido de sufrir trastornos del neurodesarrollo. Sin embargo es

importante evaluar la sustancia blanca periventricular para poder diagnosticar y cuantificar una posible afectación parenquimatosa asociada (IHP y/oLPV), ya que éstas son las principales alteraciones neuropatológicas relacionadas con déficit motores espásticos, con o sin déficit intelectuales.(24, 77,78) . Los mejores resultados en el seguimiento a largo plazo de los niños con daño cerebral secundario a diferentes causas se obtienen cuando el proceso es controlado precozmente.

## GRÁFICO A

Distribución de los recién nacidos según el índice de supervivencia del daño cerebral hemorrágico.



El gráfico muestra la distribución de los recién nacidos según el índice de supervivencia de la Hiv observándose que fue de un 69,6 % con una letalidad de un 30,4 %. Esto se correspondió con otros estudios revisados donde se demuestra que son de peor pronóstico y provocan la muerte aquellas hemorragias grado III y IV, las que no fueron frecuentes en la investigación. Vohr B, Walter y Cervantes M plantean que aproximadamente del 30% al 40% de los infantes con daño cerebral mueren y del 20% al 40% de los sobrevivientes desarrollan deterioro neurológico significativo, incluyendo déficit y deterioro sensoriomotor y cognoscitivo, dependiendo del grado, de la

naturaleza y de la localización de la lesión, así como también de la edad gestacional (9,70). En las hemorragias grado I y II no se detecta incremento de la mortalidad, ni de la morbilidad. En el grado III hasta el 80% de los neonatos presenta trastornos del neurodesarrollo y en el grado IV casi el 90% muere y los sobrevivientes desarrollan secuelas motoras, mentales o ambas. (17,79)

## CONCLUSIONES:

- Entre los factores de riesgo materno que inciden en el daño cerebral, se encontró la Preclampsia grave y la sepsis materna y en el periodo neonatal predominó la enfermedad de la membrana hialina y la sepsis connatal.
- El daño cerebral isquémico fue más frecuente en los neonatos entre 26 y 30 semanas con peso menor de 1500 gramos y la leucomalacia periventricular grado I-II se diagnosticó en el total de los niños afectados.
- El mayor grupo de niños con daño cerebral hemorrágico tenían una edad gestacional entre 26 y 30 semanas con un peso menor de 1500 gramos y se diagnosticó en más de la mitad de los casos de los casos hemorragia intraventricular grado I-II.
- La principal secuela secundaria al daño cerebral hemorrágico diagnosticada a través de la ultrasonografía transfontanelar fue la ventriculomegalia seguida de la hidrocefalia posthemorragia.
- Se realizó seguimiento de estos bebés en consulta de atención temprana para evaluar su desarrollo psicomotor hasta el año de edad y se encontró que las alteraciones ligeras fueron las más frecuentes y el área motora la más afectada.
- Sobrevivieron más de la mitad de los neonatos con daño cerebral hemorrágico.

## RECOMENDACIONES:

- Lograr un control estricto de la embarazada manteniéndose un adecuado seguimiento prenatal especialmente en aquellas gestantes con diagnóstico de preclampsia grave o algún riesgo de sepsis materna con vistas a reducir el parto pretérmino.
- Continuar llevando a cabo el protocolo para el uso del surfactante exógeno en aquellos neonatos con dificultad respiratoria para de esta forma mejorar la evolución del paciente y disminuir la estadía ventilatoria.
- Fomentar la preparación y adiestramiento del personal médico en la realización del ultrasonido de cráneo transfontanelar extendiendo el protocolo de pesquizaje de daño cerebral a un universo mayor de pacientes logrando así el diagnóstico precoz de las formas leves de esta entidad y mejorar de esta forma la calidad de vida del recién nacido afecto.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Colectivo de Autores, Examen Físico del Recién Nacido, ECIMED, 2006.
2. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB 2008 Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 109:116–123.
3. *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing*/April–June 2007
4. Yu VU. Reduction in mortality needs a bit more than the science of perinatology. *J Perinat Med.* 2007;31(5):373–375
5. Bracewell M, Marlow N. Patterns of motor disability in very preterm children. *Ment Retard Dev Disabil Res.* 2004;4:241–248.
6. Ferriero D. Neonatal brain injury. *N Engl J Med.* 2006;351(19):1985–1995.
7. Carl G, Reiger I, Evans N. One-year neurodevelopmental outcome after moderate newborn hypoxic ischemic encephalopathy. *J Paediatr Child Health.* 2007;40(4):217–220.
8. du Plessis A, Volpe J. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. *Curr Opin Neurol.* 2007;15(2):151–157.
9. Vohr B, Walter A, Scott D, Kats K, Scheneider K, Ment L. Early-onset intraventricular hemorrhage in preterm neonates: incidence of neurodevelopmental handicap. *Sem Perinato*2008; 23: 212-7.
10. Ment L, Schneider K, Ainley MA, Allan WC. Adaptative mechanisms of developing brain. *Clin Perinatol* 2008; 27: 303-23.
11. M.Cruz et al. Compendio de Pediatría. 7ma ed. Ed Ciencias Medicas, La Habana, 2006;150-157.
12. Allan WC, Vorh B, Makuch RW. Antecedents of cerebral palsy in a multicenter trial of indomethacin for IVH. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 151: 580-
13. O'Shea TM, Damman O. Antecedents of cerebral palsy in very low-birth weight infants. *Clin Perinatol* 2006; 27: 285-302.
14. Aguila A, Muñoz H. Tendencias de la natalidad, mortalidad general, infantil y neonatal en Chile desde 1850 a la fecha. *Rev Méd Chile*2008; 125: 1236-45
15. Aguila A. Indicadores neonatales. En Nazer J, Ramírez R. ed *Neonatología*. Hospital Clínico Universidad de Chile 2006: 5-8.
16. Papiernik E, Bouyer J, Dreyfus T. Prevention of preterm births. A perinatal study in Haguenau, France. *Pediatrics*2007; 76: 154-8.

17. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología 2008
18. Paneth N. Classifying brain damage in preterm infants. *J Pediatr* 2007; 134: 527-529.
19. Morgues M, Henríquez MT, Tohá D, Vernal P, Pittaluga E et al. Sobrevida del prematuro menor de 1.500 g en Chile. *Rev Chil Pediatr* 2007; 72: 603
20. Guzzeta F, Shakelford GD, Volpe S et al. Periventricular intraparenchymal echodensities in the premature newborn: Critical determinant of neurology outcome. *Pediatrics* 2007;78:995-1006.
21. Gould J, Benitz W, Liu H. Mortality and time to death in very low birth weight infants: California, 1987 and 1993. *Pediatrics* 2008; 105: 1-5.
22. Grupo Colaborativo Neocosur. Very Low Birth Weight infants outcome in 11 Southamerican NICU'S. *J Perinatol*; 2008; 202-7.
23. Robinson J, Regan J, Norwitz E. The epidemiology of preterm labor. *Semin Perinatol* 2008; 25: 204-14.
24. Pellicer A, Cabañas F, García-Alix A, Pérez-Rodríguez J, Quero J. Natural history of ventricular dilation in preterm infants: prognostic significance. *Pediatr Neurol* 2009; 9: 108-114.
25. Volpe JJ. *Neurology of the newborn* (ed 3) Philadelphia, WB Saunders, 2007.
26. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol* 2008;5:3-16.
27. de Vries LS, van Haastert IC, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr* 2008;144:815-820.
28. Holling EE, Leviton A. Characteristics of cranial ultrasound white-matter echolucencies that predict disability: a review. *Dev Med Child Neurol* 2008;41:136-139.
29. Tranel D, Eslinger PJ. Effects of early onset brain injury on the development of cognition and behavior: introduction to the special issue. *Dev Neuropsychol*. 2007;3:273–280

30. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Chir MB, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2008; 343: 378-84
31. Pellicer A, Valverde E, Galla F, Quero J, Cabañas F. Postnatal adaptation of brain circulation in preterm infants. A study with color Doppler flow imaging and nearinfrared spectroscopy. *Pediatric Neurology* 2008;24:103-109
32. Marin-Padilla M. Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage.2.White matter lesions on the neocortex. *J Neuropathol Exp Neurol* 56:219-235
33. Bajaj N, Udani RH, Nanavati RN. Room air vs. 100 per cent oxygen for neonatal resuscitation: a controlled clinical trial. *J Trop Pediatr.* 2008;51(4):206–211.
- 34.Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen:a meta-analysis. *Biol Neonate.* 2008;87(1):27–34.
35. Carteaux P, Cohen H, Check J, et al. Evaluation and development of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2007;111(4, Pt 2):489–496.
36. Vento M, Asensi M, Sastre J, Garcia-Sala F, Pallardo FV, Vina J. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics.* 2007;107(4):642–647.
- 37.Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, Davis PG. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18(2):CD002273.
38. Bachy-Rita P. Theoretical basis for brain plasticity after a TBI. *Brain Inj.* 2007;17(8):643–651.

39. Tranel D, Eslinger PJ. Effects of early onset brain injury on the development of cognition and behavior: introduction to the special issue. *Dev Neuropsychol*. 2006;3:273–280.
40. Badr KL, Garg M, Kamth M. Intervention for infants with brain injury: results of a randomized controlled study. *Inf Beh Dev*. 2008;29:80–90. *Brain Injury in the Infant* 173.
41. Anand KJ, Johnston CC, Oberlander TF, Taddio A, Lehr VT, Walco GA. Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate. *Clin Ther*. 2006;27(6):844–846.
42. Blackburn S. *Maternal, Fetal & Neonatal Physiology*. St Louis, Mo: WB Saunders; 2008.
43. Zahr L, Balian S. Responses of premature infants to routine nursing interventions and noise in the NICU. *Nurs Res*. 2008;44(3):179–185.
44. Franck LS, Quinn D, Zahr L. Effect of less frequent bathing of preterm infants on skin flora and pathogen colonization. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2008;29(6):584–589.
45. Bhutta AT, Anand KJ. Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms. *Clin Perinatol*. 2008;29(3):357–372.
46. Zahr L, de Traversay J. The effect of noise control on the physiologic and behavioral responses of premature infants. *J Perinatol*. 2008;15:448–455.
47. Bremner P, Byers JF, Kiehl E. Noise and the premature infant: physiological effects and practice implications. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2008;32(4):447–454.
48. Graven SN. Sound and the developing infant in the NICU: conclusions and recommendations for care. *J Perinatol*. 2008;20:S88–S93.
49. Sizun J, Westrup B. Early developmental care for preterm neonates: a call for more research. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;89(5):F384–F388.

50. Thoresen M, Whitelaw A. Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn infant. *Curr Opin Neuro*. 2007;18(2):111–116
51. Paneth N. Classifying brain damage in preterm infants. *J Pediatr* 2008; 134: 527-529.
52. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3<sup>a</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders,2000.
53. Guzzeta F, Shakelford GD, Volpe S et al. Periventricular intraparenchymal echodensities in the premature newborn: Critical determinant of neurology outcome. *Pediatrics* 2008; 78: 995-1006.
54. Blackman JA, McGuinness GA, Bale JF Jr et al. Large postnatally acquired porencephalic cyst: Unexpected developmental outcomes. *J Chile Neurol* 2007; 6: 58-64.
55. Pellicer A, Valverde E, Galla F, Quero J, Cabañas F. Postnatal adaptation of brain circulation in preterm infants. A study with color Doppler flow imaging and near-infrared spectroscopy. *Pediatric Neurology* 2009; 24: 103-109.
56. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant Overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 2005; 5: 135-151.  
Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR 2008 Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 343:378–384
57. Vannucci RC 2008 Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol* 17:113–120
58. Edwards AD, Azzopardi DV 2006 Perinatal hypoxia-ischemia and brain injury. *Pediatr Res* 47:431–432
59. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB 2006 Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 109:116–123
60. Lynch JK, Nelson KB 2009 Epidemiology of perinatal stroke. *Curr Opin Pediatr* 13:499–505
61. Stillger A, Kumar RK 2009 Neonatal cerebral infarction: USS or CT for imaging? *Indian J Pediatr* 66:141–143
62. Nelson KB, Lynch JK 2008 Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol* 3:153–158

63. Ramaswamy V, Miller SP, Barkovich AJ, Partridge JC, Ferriero DM 2008 Perinatal stroke in term infants with neonatal encephalopathy. *Neurology* 62:2088–2091
64. Volpe JJ 2006 Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 50:553–562 .
65. Tzagalis D, Fawer CL, Wong Y, Calame A. Risk factors associated with the development of periventricular haemorrhage and periventricular leucomalacia. *Helv Acta.* 2002; 43: 363- 376
66. Kalderon N, Williams CA. Extracellular proteolysis: developmentally regulated activity during chick spinal cord histogenesis .*Dev.* 2005;25-30.
67. Ment LR, Duncan CHC. Intraventricular haemorrhage: A manifestation of altered cerebral blood flow. *Concepts Pediat Neurosurg.* 2002; 2:104 – 111.
68. Ment LR, Duncan CHC, Stewart WB. Local cerebral blood flow and metabolism alterations in the newborn Beagle Puppy model of intraventricular hemorrhage. *Concepts Pediatr. Neurosurg.* 2003; 3:108 -124.
69. Roland EH, Hill A. Germinal matrix-intraventricular haemorrhage in the premature newborn: Management and outcome. *Neurol Clin.* 2003; 21: 833-851.
70. Cervantes Mederos M. Comportamiento de la hemorragia intraventricular en el pretérmino crítico en un período de dos años. diagnóstico ultrasonográfico [Tesis]. Ciego de Ávila: Universidad Ciencias médicas; 2008.
71. D'Souza SW, Gowland M, Richards B. Head size brain growth and lateral ventricles in very low birth weight infants. *Arch Dis Child.* 2006; 1090-1095.
72. Helmey GJ, Bolton KD, Bowen DD. Periventricular intraventricular hemorrhage and umbilical cord clamping. Findings and hypothesis *S Afr Med J.* 2008; 73:104-106.
73. Sola Augusto, Rogido Marta. Cuidados especiales del feto y el recién nacido. Editorial Científica Interamericana, 2001: 877–896.
74. Trommer BL, Groothuis DR, Pasternak JF. Quantitative analysis of cerebral vessel in the newborn puppy: the structure of germinal matrix vessel may predispose to hemorrhage. *Pediatr Res.* 2005; 22: 23 -28.
75. Cheek WR, Desmond MM. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the preterm infant. *Concepts Pediat Neurosurg.* 2003;3: 125-132.

76. Horinek D, Cihar M, Tichy M. Current methods in the treatment of posthemorrhagic hydrocephaly in infant. Bratisl Lek Listy. 2003; 104: 347-351.
- 77 [Pulido-Rivas P](#), [Martínez Sarriés FJ](#), Ochoa M, Sola RG. Tratamiento de la hidrocefalia secundaria a hemorragia intraventricular en el prematuro: revisión bibliográfica. Rev Neurol[serie en Internet]. 2007[citado 14 Jun 2009];44(10):[aprox. 7 p.].
78. Rodríguez Infanzón OL, Maldonado Arguelles OS, Matos Ramírez M, Melo Mederos Z, Almarales Pupo E, Tamayo Hernández L. Diagnóstico ecoencefalográfico de hemorragia intraventricular en recién nacidos. Correo Científico Méd Holguín[serie en Internet]. 2007[citado 14 Jun 2009]; 11(4):[aprox. 5 p.].
79. Armstrong D, Norman MG. Periventricular- leucomalacia in neonates: Complications and sequelae. Arch.Dis.Child. 2004; 49:367- 37.

## ANEXO I

### Modelo de Recolección de Datos

1. -.Factores de riesgo materno. Si \_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

Especificar cuales.

2. Factores de riesgo postnatal Si \_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

Especificar cuales

3. - Edad gestacional.

4. -. Peso al nacer

5. – Alteraciones en el neurodesarrollo. Si \_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

Especificar cuales

6. – Resultado del ultrasonido transfontanelar.

7. –Muerte Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

## ANEXO II

### Modelo de consentimiento informado

Por este medio y después de haber escuchado la explicación dada por la doctora, doy mi consentimiento como padre del recién nacido para que le realicen a mi hijo los complementarios necesarios para su bienestar y que sean incluidos en esta investigación.

Nombre y apellidos (padre o tutor)

Firma

-----

-----

Nombre y apellidos del médico

Firma

-----

-----