

Departamento de Pediatría, Obstetricia i Ginecologia i Medicina Preventiva

**EVOLUCIÓN NEUROLÓGICA, RADIOLÓGICA Y
COGNITIVA EN NIÑOS NACIDOS CON
LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR**

Memoria presentada por Camila Romano Berindoague
para obtener el grado de Doctora por la Universitat Autònoma de Barcelona.

Tese dirigida por el Dr. Alfons Macaya Ruiz.

Dr. Alfons Macaya Ruiz

Camila Romano Berindoague

Barcelona

2013

Aos dois maiores tesouros que a vida me trouxe:
meus filhotes, Gabriel e Mariana;
vocês são o amor que me salva, quem me faz poder prosseguir.
Espero vê-los voar, lembrando que um dia
abri minhas asas para aninhá-los...

Tudo começou em um período da minha vida, vontade adolescente de fazer intercâmbio, que não se concretizou, sendo assim postergada. Casei e quando pensei que seguiria a vida conforme “o previsto”, uma inquietude tomou conta de nós e vimos que era possível deixar portas abertas, mudarmos para um outro continente, um outro país, uma outra cidade e aí descobri a encantadora, **BARCELONA**, cidade dos meus sonhos... Talvez seja aquele velho sonho, vontade de adolescente.

Os preparativos, aceitações, provas, documentos, licenças, tudo aconteceu... Chegamos em julho de 2005 e vivemos quase quatro anos que nos fizeram pensar até na possibilidade de ficar.

Aquilo que a principio a finalidade era “apenas” de aperfeiçoamento profissional passou a ser o desejo também do meio e quem sabe do fim...

Sentimos Barcelona, fizemos amigos, cultivamos culturas, vivemos uma parte da nossa estória, aprendemos a grandeza das diferenças...

Nasceu nosso primeiro filho, catalão, com muito orgulho.

“Optamos” pela volta, decisão difícil, tudo tem sua hora, era a hora de voltar...

A defesa da dissertação e a apresentação ficaram pendentes, em sua formalidade acadêmica, mas sempre vivas dentro de mim, apenas um pouco de lado, estratégica; meio assim de propósito.

Nasceu nossa segunda filha, brasileira, com tanto orgulho também.

Em janeiro deste ano não pude mais esperar e desde então dia sobre dia me dedico a finalizar não apenas “uma dissertação”, mas algo de suma importância que estava pendente. A MINHA DISSERTAÇÃO. Completo um ciclo.

Ao René, meu agradecimento mais profundo por ter acreditado, em todos os momentos, que podíamos ir, que conseguiríamos, sempre de forma positiva e feliz. A você, por todos aqueles momentos juntos. Caminhamos...

Porque no fim, no fim, é isso que levamos conosco.

AGRADECIMIENTOS

A las personas especiales de España

Al Doctor Alfons Macaya Ruiz, un maestro que no creía que todavía pudiera existir en la Medicina. Una persona siempre preocupada por el aprendizaje, que sin ninguna restricción me enseñó todo lo que podía para enriquecer mis conocimientos en Neurología Neonatal, que me hizo conocer todo lo posible dentro del hospital Vall de Hebron y me hizo mejor profesional. Siempre preocupado por lo que me podía ser útil cuando regresase a mi hospital en Brasil para que pudiese aplicar lo que aprendí en España. Extraño examinar a los neonatos, las consultas externas, las reuniones de discusión, los encuentros... por toda la paciencia y cariño que tuvo conmigo. La confianza que se estableció entre nosotros me estimuló a estudiar y estudiar y a considerar Neurología una de las segmentos de la Medicina que más me encanta!

Al Dr Manel Roigpor aceptarme en la Neurología Infantil; por saber cómo es para uno, vivir fuera de su país, la adaptación y todo más, por estimular a la búsqueda de nuevos conocimientos y por las charlas sobre Cataluña y sobre todo, del mundo que intenté aprender.

Al Dr José Perapoch, uno de los raros profesionales en Neonatología, cuyas palabras consiguen tranquilizar el corazón afligido de una madre que sufre por su hijo, por todo el confort que aprendí con él y por su empeño en mejorar la calidad de atendimento de los neonatos y la calidad de vida de las familias. Por su preocupación en proporcionar un atendimento digno a todos los que ingresan en Neonatos del Hospital Vall de Hebron.

A los amigos de Neurología: Suzana Boronat, Mireia del Toro, Miguel Raspall, Daniel Carranza que me enseñaron lo que es un equipo que trabaja unido, siempre buscando estudiar mejores conductas y tratamiento para los pacientes.

A las Dras Elida Vazquez y Goya Enriques por todas las imágenes que me enseñaron a ver, las traigo conmigo, aprendí mucho; por la ayuda en revisar las ecografías y resonancias. A Eli por el cariño especial y todo el buen humor en las "sesiones de rayos, lunes después de la comida".

A la amiga Nuria Mayolas, "te echo de menos, donde estés".

A Marta Ribasés, Roser Corominas, Ester Cuenca, Yaris Sarriá, por tanta paciencia y por ayudarme con los datos, análisis... Las cosas aburridas de la tesis que se quedaron más ligeras porque estabais ahí, escuchándome.

A Rut Villaescusa y Veronica Moreno por la pasión de los NEPSYs y por toda la competencia en enseñarme la prueba, por todo el cuidado y disponibilidad en ayudarme.

A los residentes de Pediatría y staff de Neonatos que me acogieron como si fuera uno de ellos, la dificultad de la lengua no lo hizo imposible... por me dejaren explorar, discutir y crecer junto a ellos.

A Elvira, Cristina y Sonia por toda la parte de marcación de pacientes, teléfono y por consultas externas, la convivencia y amistad lo facilitaron todo.

A la querida y especial Mercé Leonhard por su trabajo maravilloso con niños con discapacidad visual, por ser una persona especial, con un corazón gigante. Espero que su trabajo sea más y más reconocido porque el mundo necesita trabajos espectaculares como el suyo y los niños también.

A mis amigos de la Clínica Teknon y de la Clínica del Pilar que me permitieron continuar mi trabajo, que amo, como neonatóloga y me recibieron con respecto. Me encantaba hacer guardias con vosotros, yo trabajé feliz.

A todos los pacientes y sus familias que supieron y entendieron la importancia de este trabajo.

Para as pessoas especiais do Brasil

Aos meus quatro pais que sempre acreditaram em mim, vocês são a base de tudo e um conjunto de tudo o que acredito na vida e que me espelho.

Aos meus quatro irmãos que os anos me fizeram amar e admirar e querer que tudo, tudo de bom aconteça para e com vocês

Às minha amigas Chris, Claudinha e Paula por serem AS amigas, as fantásticas amigas que admiro e que são meu colo.

À Baiana que nesses quase 20 anos se tornou uma pessoa muito especial, da família, do coração, e que consola e até puxa orelha.

Ao José Gilberto de Brito Henriques que me disse "escreva e já!". Com essas palavras eu quis retomar e voltei a escrever. A você por ter sido o mais otimista de todos, em alguns momentos sendo o único que confiou que um trabalho parado por mais de 5 anos poderia ainda ser uma tese.

A todos aqueles que trabalham comigo no Hospital das Clínicas, lugar que escolhi para me dedicar a medicina, após 12 anos me certifico que pode se tornar um lugar cada vez melhor. À Cândia por me mostrar que podemos fazer sempre mais...

Aos nenéns que trato e ao que suas famílias esperam.... por mais duro que seja sua passagem por aqui, faço tudo com amor e tento dar paz para o coração.

Ao Flavio Lucio Assis Moreira que me fez descobrir um tanto de mim até chegar ao ponto de saber que posso ser realmente feliz.

Por fim à minha Pretinha que apesar de tudo e além de tudo, se não der certo, sei que estará do meu lado.

RESUMEN

Las alteraciones de la ecogenicidad periventricular en el recién nacido prematuro o a término han sido asociadas a un amplio espectro de alteraciones cognitivas, motoras y sensoriales. Mediante el análisis minucioso de los hallazgos de neuroimagen neonatal en un grupo suficientemente extenso de supervivientes de leucomalacia periventricular (LPV) y su correlación con los datos neurológicos y las puntuaciones en evaluaciones neuropsicológicas efectuadas durante seguimiento a largo plazo, así como con los hallazgos de resonancia craneal (RM) en la infancia, se establecieron grupos pronósticos asociados a distintos patrones de alteración ecográfica cerebral neonatal. El estudio incluyó a 120 recién nacidos con LPV y 70 controles con media de edad gestacional equivalente. A parte de recoger las variables demográficas, de seguimiento clínico y radiológicas, a todos los individuos se les administró el test NEPSY. La ecografía presentó buena correlación con la RM en lo relativo a secuelas graves, pues tanto el grupo de lesiones quísticas por ecografía como el grupo de lesión grave por RM mostraron aumento significativo de las mismas secuelas neurológicas. En cuanto a la clasificación neuromotora funcional, evaluada mediante la escala GFMCS, tanto las lesiones no quísticas (ecografía) como las lesiones leves (RM) se asociaron en más del 90% de los casos a la presencia de grados 0 y 1, o sea sin limitaciones para las actividades de la vida diaria. Se detectó alguna discordancia entre ecografía neonatal y RM de seguimiento, pues un tercio de niños que presentaron LPV quística fueron luego clasificados con RM alteración leve, y casi una cuarta parte de niños con diagnóstico de lesión no quística por ecografía tenían RM con alteración grave. Además niños con ecografía normal, un 14% de los casos, tuvieron diagnóstico retrospectivo de LPV por RM y a menudo presentaron retraso en el desarrollo, parálisis cerebral u otras secuelas neurológicas. En relación con la evaluación neuropsicológica mediante el test NEPSY, todos los grupos presentaron alteraciones. Fue llamativo que los dominios con peor puntuación para las lesiones ecográficas no quísticas fueron lenguaje, visuoespacial y memoria mientras que para las quísticas fue el sensoriomotor. Si consideramos las lesiones graves por RM, más de la mitad de los casos presentó puntuaciones por debajo de la normalidad en los dominios atención, ejecución, lenguaje y sensoriomotor, mientras que sorprendentemente el déficit en el dominio visuoespacial apareció en solo un 40%. Los resultados neurológicos y neuropsicológicos difirieron de los hallados en prematuros de edad gestacional equivalente y ecografía neonatal normal pero debe destacarse que por lo menos una cuarta parte de los controles puntuaron por debajo de la media poblacional en los cinco dominios. Por ello nuestros resultados enfatizan la necesidad de utilizar controles de igual edad gestacional en la valoración a largo plazo de las secuelas cognitivas de lesiones cerebrales perinatales.

Palabras clave: Leucomalacia periventricular. Recién nacido pretermino. Lesión cerebral.

ABSTRACT

The alterations of periventricular echogenicity in premature infants or term newborns have been associated with a wide spectrum of cognitive, motor and sensory dysfunctions. Through careful analysis of the neonatal neuroimaging findings in a extensive sample of periventricular leukomalacia (PVL) survivors and their correlation with neurological data and scores on neuropsychological assessments made during long-term follow-up, as well as cranial MRI findings in childhood, prognostic groups were established associated with different patterns of altered neonatal brain ultrasound. The present study analyzed demographic, follow-up clinical and radiological data from 120 newborns with PVL and 70 controls matching mean gestational age. All individuals underwent neuropsychological assessment by means of the NEPSY test. The ultrasound scan showed good correlation with MRI in predicting severe neurological sequelae as cystic group (ultrasound) and severe group (MRI) showed almost the same significant results. On the issue of functional neuromotor classification, both non-cystic lesions (ultrasound) as well mild injuries (MRI) were associated with over 90 % of cases within GMFCS grades 0 and 1, meaning no limitations for daily life. There was however some diagnostic disagreement between cranial ultrasound and magnetic resonance imaging, since one third of children who had cystic PVL were classified as with mild impairment by MRI, and almost a quarter of children with non-cystic lesion diagnosed by ultrasound, had severe impairment with MRI. Also children with normal ultrasound, but an MRI diagnosis of PVL, are 14 % of all cases. Of those, half had developmental delay, 70 % had CP, and nearly a quarter of them had some other neurological sequelae. Regarding neuropsychological assessment, all groups showed suboptimal scores, but it is noteworthy that the domains with the worst punctuation for non-cystic lesions were language, visuospatial and memory while for cystic group was the sensorimotor domain. When the group with severe MRI lesions is considered, we found scores below average in several broad domains: attention and execution, language and sensorimotor. Over half of these children had disabilities related to these dysfunctions. Surprisingly enough, the visuospatial domain, with a 40% of patients with low scores, was relatively less impaired in this group. Neurological and neuropsychological outcomes in the group of patients did differ from those found in equivalent gestational age preterm with normal neonatal ultrasound, but it is remarkable that at least a quarter of the control group scored below average for all five domains. Therefore, the present study emphasizes the extreme importance of using gestational age-matched controls when assessing long-term cognitive sequelae of perinatal brain injury.

Key words: Periventricular leukomalacia. Preterm infant. Cerebral lesion.

ABREVIATURAS

CBCL	Child Behavior Checklist
CBCL	Escala de comportamiento para los padres
CDIAP	Centro de Desarrollo Infantil y Atención Precoz
CI	Coeficiente intelectual
CIUR	Retraso de crecimiento intrauterino
CVI	Afectación visual cortical: ceguera, nistagmus o estrabismo
DEHSI	Señal difusa de alta intensidad en la sustancia blanca
DNM	Disfunción neurológica menor
DS	Desviación estándar
EBPN	Extremo bajo peso al nacer
EG	Edad gestacional
EG	Edad gestacional
EN	Exploración neurológica
EPT	Ecodensidades periventriculares transitorias
FSC	Flujo sanguíneo cerebral
g	gramos
GMFCS	Gross Motor Function Classification System
HPIV	Hemorragia peri-intraventricular
HUVH	Hospital Vall d'Hebron
K-ABC	Kaufman Assessment Battery for Children
LPS	Lipopolisacáridos
LPV	Leucomalacia periventricular
LSBPV	Lesión sustancia blanca periventricular
MBPN	Muy bajo peso al nacer
MBPN	Muy bajo peso al nacer
MDI	Escala mental de Bayley II
NIRS	Espectroscopia infrarrojo <i>in vivo</i>
OL	Oligodendrocitos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PC	Parálisis cerebral

PDI	Escala motora de Bayley II
Pré-OL	Oligodendrocitos pre mielinizados
RM	Resonancia magnética
RN	Recién nacido
RNPT	Recién nacido pretérmino
RNS	Especie reactiva al nitrógeno
RNT	Recién nacido termino
ROS	Especie reactiva al oxigeno
SB	Sustancia blanca
SDQ	Strengths and Difficulties Questionnaire
SNC	Sistema nervoso central
spD	Proteína surfactante D
TLR 4	Receptor de tipo toll
VBM	Morfometría basada en voxel

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Topografía de la lesión de sustancia blanca en la LPV focal y difusa.....	31
FIGURA 2 - Ecografía transfontanelar, corte coronal: alteración de ecodensidad periventricular transitoria.....	48
FIGURA 3 - Corte coronal: ecodensidad normal del parénquima cerebral....	48
FIGURA 4 - Corte sagital: alteración de ecodensidad periventricular transitoria.....	49
FIGURA 5 - Corte sagital: ecodensidad normal del parénquima.....	49
FIGURA 6 - Corte coronal: alteración de ecodensidad periventricular.....	50
FIGURA 7 - Corte coronal: quistes parietales en prematuro.....	50
FIGURA 8 - Corte sagital: alteración de ecodensidad periventricular.....	51
FIGURA 9 - Corte sagital izquierdo: quistes parietales.....	51
FIGURA 10 - Corte coronal: multiples quistes bilaterias fronto-occipitales....	52
FIGURA 11 - Corte sagital: quistes occipitales.....	52
FIGURAS 12-13 - Imagen axial: gliosis periventricular occipital bilateral.....	54
FIGURAS 14-15 - Imagen axial e imagen coronal: alteración leve de sustancia blanca.....	54
FIGURA 16 - Imagen sagital: adelgazamiento de la porción posterior del cuerpo calloso.....	55
FIGURA 17 - Imagen axial: borde irregular ventricular e hiperseñal de sustancia blanca posterior.....	56
FIGURA 18 - Imagen axial FLAIR: aumento de señal periventricular con predominio alrededor de las astas occipitales ventriculares.....	56
FIGURA 19 - Imagen sagital reducción del volumen de SB: marcada pérdida de sustancia blanca periventricular, subcortical y paraventricular y adelgazamiento del cuerpo calloso.....	57
FIGURA 20 - Imagen coronal: áreas confluentes de gliosis en sustancia blanca que no rodea los ventrículos (subcortical o paraventricular).....	58
FIGURA 21 - Imagen transversal: reducción del volumen de SB: marcada pérdida de sustancia blanca periventricular, subcortical y paraventricular.....	58

FIGURA 22 - Imagen axial: extensas áreas confluentes de gliosis periventricular con extensión difusa hacia la sustancia blanca subcortical y paraventricular.....	58
FIGURA 23 - Corte axial: leucomalacia multiquística severa.....	59
FIGURA 24 - Imagen axial: dilatación de ventrículos laterales, paredes ventriculares irregulares, espacio subaracnoideo con dilatación moderada.....	59
FIGURA 25 - Secuelas neurológicas y motora, diagnóstico ecográfico.....	73
FIGURA 26 - Secuelas neurológicas y motoras, diagnóstico de la resonancia magnetica.....	79
FIGURA 27 - Casos vs. controles: puntuaciones.....	91
FIGURA 28 - Casos vs. controles: puntuaciones directas, percentil ≤ 25	92
FIGURA 29 - Puntuaciones directas, dominios estudiados, casos y controles, lesión por RM.....	93
FIGURA 30 - Distribución de las puntuaciones percentiladas - dominio Lenguaje.....	94
FIGURA 31 - Distribución de las puntuaciones percentiladas- dominio Sensoriomotriz.....	95
FIGURA 32 - Distribución de las puntuaciones percentiladas - dominio visuoespacial.....	95
FIGURA 33 - Distribución de las puntuaciones percentiladas- dominio memoria.....	96

TABLAS

TABLA 1 - Evolución neurológica en pacientes con EPT.....	38
TABLA 2 - Subdivisión por año de nacimiento.....	67
TABLA 3 - Peso y edad gestacional media.....	67
TABLA 4 - Peso de nacimiento.....	68
TABLA 5 - Edad gestacional al nacimiento.....	68
TABLA 6 - Características clínicas perinatales de los pacientes con LPV....	68
TABLA 7 - Alteraciones del desarrollo.....	69
TABLA 8 - Secuelas neurológicas.....	69
TABLA 9 - Clasificación motora: GMFCS y secuelas motoras.....	69
TABLA 10 - Clasificación por ecografía, peso de nacimiento y edad gestacional.....	70
TABLA 11 - Características perinatales.....	71
TABLA 12 - Alteraciones del desarrollo.....	71
TABLA 13 - Secuelas neurológicas y motoras.....	72
TABLA 14 - Secuelas neuromotoras en la LPV: distribución según grado de discapacidad motriz (GFMCS)	72
TABLA 15 - EPT vs. Controles: Retraso psicomotor y CVI.....	73
TABLA 16 - LPV I vs. controles.....	74
TABLA 17 - EPT+ LPVI vs. controles.....	74
TABLA 18 - LPV II, III y IV vs. controles.....	75
TABLA 19 - LPV no quísticas + LPV quísticas vs. controles.....	75
TABLA 20 - Clasificación por resonancia, peso de nacimiento y edad gestacional.....	76
TABLA 21 - Características perinatales.....	77
TABLA 22 - Alteraciones del desarrollo.....	77
TABLA 23 - Secuelas neurológicas y motoras.....	78
TABLA 24 - Secuelas neurológicas y motoras.....	79
TABLA 25 - LPV leve, moderada y grave vs controles.....	80
TABLA 26 - LPV leve, moderada y grave vs controles: secuelas motoras....	80
TABLA 27 - Lesión de sustancia gris cortical, de ganglios de la base, tálamo, cuerpo caloso.....	81

TABLA 28 - Localización de las lesiones.....	81
TABLA 29 - Lesión vía visual completa.....	82
TABLA 30 - Lesión vía motora completa.....	82
TABLA 31 - Comparación entre los dos métodos diagnósticos utilizados: ECO vs. RM.....	83
TABLA 32 - Características perinatales.....	83
TABLA 33 - Alteraciones del desarrollo.....	83
TABLA 34 - Secuelas neurológicas y motoras.....	83
TABLA 35 - Secuelas neurológicas y motoras.....	84
TABLA 36 - NEPSY- grupo LPV y controles, porcentaje de pacientes con puntuación percentilada inferior a la normalidad ($p \leq 25$) en los cinco dominios, divididos por edad.....	85
TABLA 37 - EPT vs. controles: puntuaciones directas.....	86
TABLA 38 - EPT vs. controles: porcentaje de pacientes con puntuación percentilada inferior a la normalidad ($\leq p25$).....	86
TABLA 39 - LPV I vs. controles: puntuaciones directas.....	87
TABLA 40 - LPVI vs. controles: porcentaje de pacientes con puntuación percentilada inferior a la normalidad ($\leq p25$)	87
TABLA 41 - EPT y LPV I vs. controles: puntuaciones directas.....	88
TABLA 42 - EPT + LPVI vs. controles: porcentaje de pacientes con puntuación percentilada inferior a la normalidad ($\leq p25$).....	88
TABLA 43 - LPV II - IV vs. controles: puntuaciones directas.....	89
TABLA 44 - LPVII -IV vs. controles: porcentaje de pacientes con puntuación percentilada inferior a la normalidad ($\leq p25$).....	89
TABLA 45 - Casos vs. controles: puntuaciones directas.....	90
TABLA 46 - Casos vs. controles: porcentaje de pacientes con puntuación percentilada inferior a la normalidad ($\leq p25$)	91
TABLA 47 - RM vs. controles: puntuaciones directas.....	93
TABLA 48 - RM vs. controles: porcentaje de pacientes con puntuación percentilada inferior a la normalidad ($\leq p25$)	94
TABLA 49 - Eco normal vs. casos.....	96

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN: PANORAMA DE LA PREMATURIDAD EN EL MUNDO	17
1.1 Lesión de sustancia blanca periventricular.....	21
1.1.1 Primeras publicaciones-presente	21
1.1.2 Fisiopatología de la lesión de sustancia blanca periventricular (LSBPV)	22
1.1.3 Factores vasculares y anatómicos	24
1.1.4 Regulación del flujo cerebral	25
1.1.5 Pre oligodendrocitos: papel de la inmadurez celular y de la subplaca	25
1.1.6 Papel de los radicales libres y del hierro	27
1.1.7 Papel del glutamato	27
1.1.8 Papel de la infección y liberación de citoquinas	28
1.1.9 Leucomalacia periventricular difusa vs. focal	29
1.2 Clínica y secuelas	30
1.3 Diagnóstico ecográfico	38
1.4 Diagnóstico por resonancia magnética cerebral	40
2 HIPÓTESIS	42
3 OBJETIVOS	43
3.1 Objetivo general	43
3.2 Objetivos específicos	43
4. PACIENTES Y MÉTODOS	44
4.1 Diseño del estudio.....	44
4.2 Población estudiada.....	44
4.3 Determinaciones: datos neonatales	45
4.4 Evolución neurológica	45
4.5 Evaluación de imágenes de ecografía transfontanelar neonatal.....	46
4.6 Evaluación de imágenes por resonancia magnética	52
4.7 Evaluación motora	60
4.8 Evaluación de las capacidades cognitivas	62
4.9 Análisis estadísticos	65

5 RESULTADOS	66
5.1 Características de la población	66
5.2 Ecografía transfontanelar	69
5.2.1 Otras lesiones asociadas	70
5.2.2 Asociación de la ecografía con datos neonatales y alteraciones del desarrollo	70
5.2.3 Comparación de los diferentes grupos según criterios ecográficos con el grupo control	72
5.3 Resonancia magnética.....	74
5.3.1 Otras lesiones asociadas	75
5.3.2 Relación de los hallazgos de RM con los datos neonatales y alteraciones del desarrollo	75
5.3.3 Comparación de los diferentes grupos según criterios de RM con el grupo control	79
5.4 Comparación diagnóstico por ecografía y resonancia	81
5.5 Secuelas Neuropsicológicas (NEPSY).....	83
5.6 Ecografía y NEPSY	84
5.7 Resonancia magnética y NEPSY	91
6 DISCUSIÓN	96
6.1 Demografía y datos clínicos neonatales	97
6.2 Seguimiento a largo plazo y secuelas neurológicas.....	100
6.3 LPV y diagnóstico por neuroimagen	107
6.4 Evaluación neuropsicológica: test NEPSY	110
6.4.1 NEPSY y grupos de lesión por ecografía neonatal	110
6.4.2 NEPSY y grupo de lesión por RM	114
6.4.3 Grupo control: impacto de la prematuridad	116
7 CONCLUSIONES	123
REFERÊNCIAS	125
ANEXOS	144

1 INTRODUCCIÓN: PANORAMA DE LA PREMATURIDAD EN EL MUNDO

La prematuridad es un gran reto para la medicina moderna. Un informe publicado en 2010 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestra que, cada año, 15 millones de bebés nacen prematuros en el mundo. El nacimiento prematuro es un determinante importante de la mortalidad y la morbilidad neonatales y tiene consecuencias negativas a largo plazo para salud. Los niños que nacen prematuramente tienen tasas más altas de parálisis cerebral, déficits sensoriales, problemas de aprendizaje y enfermedades respiratorias en comparación con los niños nacidos a término. La morbilidad asociada con el parto prematuro a menudo se extiende a la vida adulta, tanto en lo físico como en lo psicológico. Las estimaciones indican que en 2005 los costes para los Estados Unidos de América solamente en términos de gastos médicos y educativos y la pérdida de productividad asociada con el parto prematuro supusieron más de 26.200 millones de US\$. Europa, con un 6,2% de partos pretérmino, tiene la tasa más baja de los cinco continentes¹.

La incidencia de niños nacidos con menos de 32 semanas de edad gestacional llega a ser del 1,2% a 2,8%. En los Estados Unidos, el 1,5% de todos los nacimientos son de niños menores de 1500 gramos^{2,3}. El importante avance de los cuidados intensivos neonatales hace que la supervivencia de estos niños sea de casi el 90%⁴. El impacto socio-sanitario del inmenso número de prematuros que sobrevivieron en los últimos años, ha sido reconocido por muchísimos autores a lo largo de los últimos 30 años⁵.

Estos recién nacidos son un grave problema para la salud pública de un país. Sus secuelas originan discapacidades de por vida y los gastos de atención especial y tratamiento de estos niños desde el período neonatal hasta la vida adulta son considerables.

En una cohorte prospectiva de niños de edad gestacional inferior o igual a 25 semanas, nacidos en 1995, utilizando la escala de Bayley a los 30 meses de edad corregidas, se encontró que 19 % estaban gravemente retrasados en el desarrollo (< 3DS), 11% moderadamente retrasados(<2DS - <3DS), 10 % tenían

discapacidad motora grave, 2% ceguera, 3% déficit de audición y un total del 49% de los pacientes tenían alguna discapacidad⁶.

En un estudio prospectivo, en 9 regiones de Francia en 1997, con 2667 niños menores de 33 semanas, se determinó una tasa de supervivencia del 85%. La supervivencia aumentó con la edad gestacional: fue de 50% a las 25 semanas de gestación, el 78% a las 28 semanas y el 97% a las 32 semanas. En una publicación posterior con esta misma cohorte a los 3 años de edad, 1228 niños fueron sometidos a pruebas conductuales y comparados con los controles de recién nacidos a término, encontrando diferencias significativas en cuanto a un mayor grado de dificultades globales, hiperactividad, problemas de conducta y relación con otros niños. Para los problemas emocionales las diferencias entre los dos grupos se situaron en el límite de la significación estadística^{7,8}. A los 5 años de edad, 1817 niños fueron evaluados respecto a incidencia y gravedad de la parálisis cerebral: 9% de los pacientes fueron diagnosticados con parálisis cerebral (PC), de estos, 67% caminaban sin ayuda, 14% con ayuda y 19% no caminaban; 5% con discapacidad grave y 25% con discapacidad leve. Concluye que las lesiones cerebrales son las más importantes para predecir la PC en el recién nacido pretérmino (RNPT)^{9,10}. A los 8 años fueron evaluados de nuevo respecto a posibles dificultades en la escuela y problemas de comportamiento. De los 1439 pretérminos, 5% estaba en escuela especial y 77% cumplía el grado apropiado para la edad. A pesar de que la gran parte estaba en escuela normal, estos niños, sin déficits neuromotores o sensoriales, tienen dificultades y más de la mitad necesita refuerzo escolar. Si comparamos el grupo a los 5 y 8 años de edad de forma evolutiva hay un aumento de las necesidades refuerzo escolar a los 8 años¹¹.

El estudio comparativo entre tres periodos 1982-1989, 1990-1998 y 2000-2002 en recién nacidos entre 500 y 999g, encuentra entre el primer y segundo periodo, una tasa de supervivencia ascendente de 49% a 68%, unas cifras de secuelas que aumentan del 16% al 25% para la parálisis cerebral, y del 26 al 36% para scores de Bayley mental < 70 (MDI). Los porcentajes de supervivencia en los años 1990 aumentaron a expensas de un mayor riesgo de graves problemas en el neurodesarrollo. Los cambios significativos en la terapéutica neonatal durante el periodo III disminuyeron las secuelas, comparando con el periodo II, del 35% al 23% y el diagnóstico de parálisis cerebral del 13% al 5%^{12,13}.

En un estudio poblacional en Canadá en 672 niños de 24 - 30 semanas, un 6,8/ 1000 nacidos vivos, en los años 1993-2002, mostró una disminución de la mortalidad, pero un aumento importante de las tasas de parálisis cerebral desde un 44,4/1000 en 1994 a un 100/1000 en 2002¹⁴.

Un estudio multicéntrico en 16 países europeos (Surveillance of cerebral Palsy in Europe- SCPG) presenta 1575 niños nacidos en los años 1980-1996 con parálisis cerebral. Muestra una disminución en las cifras de PC en RN (recién nacido) con peso entre 1000-1499g o edad gestacional menor que 32 semanas, desde un 6% en el primer año del estudio hasta un 4% en el último. En cambio, la incidencia continua ascendiendo entre los menores de 1000g o los menores de 28 semanas gestacionales, a pesar de menores tasas de mortalidad¹⁵.

Incluso considerando aquellos ex prematuros de 26 semanas de edad gestacional (EG), sin secuelas graves, se ha demostrado un incremento de limitaciones crónicas a los 12 años de edad: como asma, problemas motores menores y de percepción visual, en aprendizaje, funciones adaptativas, performance académica y más necesidades de servicios de salud especializados¹⁶.

Ya existen publicaciones de adultos ex prematuros de EUA, Canadá, Australia y Inglaterra, revelando, comparados con controles a término, peor nivel académico y menor continuidad en los estudios de posgraduación, mayores grados de depresión y ansiedad, peores habilidades físicas, más altos niveles de tensión arterial y peor función respiratoria. La vida social, la calidad de vida y el estatus de salud general fueron normales, o solamente alteradas si existían discapacidades neurosensoriales^{17,18}.

Por lo tanto en vista de las altas cifras de secuelas a corto y a largo plazo el objetivo actual de los cuidados neonatales en el gran prematuro es asegurar la supervivencia pero siempre teniendo en cuenta el riesgo de lesiones cerebrales que puedan condicionar una mala calidad de vida.

La lesión cerebral fue considerada en todos los tiempos una de las más graves y temidas. Las dos últimas décadas nos depararon grandes problemas éticos en relación a los recién nacidos prematuros, porque se sabe que es creciente el número de ex prematuros con lesiones cerebrales¹². La lesión cerebral asociada a la prematuridad incluye una variedad de entidades neuropatológicas como la lesión de la sustancia blanca periventricular, cuyo

prototipo es la leucomalacia periventricular, la hemorragia intraventricular y de la matriz germinal, la hidrocefalia post hemorrágica y la encefalopatía hipoxico isquémica. En el pasado, la hemorragia peri-intraventricular fue extraordinariamente frecuente, afectando a más de 35% de los prematuros con menos de 1500g en los años 80. Gracias a las intervenciones médicas cada vez más especializadas y desarrolladas para el tratamiento de gran prematuro y la íntima relación de los cuadros hemorrágicos con el manejo y cuidados neonatales, su frecuencia disminuyó a un 15% en la mitad de la década de 90 y actualmente se limita casi totalmente a recién nacidos de muy baja edad gestacional^{19,20}.

En contraste, la incidencia de la lesión de la sustancia blanca periventricular (LSBPV), se mantiene en ascenso. Actualmente, aparece como la lesión más implicada en mortalidad y morbilidad a largo plazo entre los recién nacidos supervivientes con peso inferior a 1500g^{20,21,22,23}.

Los recién nacidos con peso entre 500 y 1500g tienen una incidencia ecográfica de leucomalacia periventricular (LPV) que varía entre un 3% y 15% dependiendo de la definición de LPV que se utilice, las características del transductor utilizado, número de ecografías y de la edad gestacional del recién nacido²⁴.

La base de datos Vermont- Oxford Network muestra la incidencia de LPV quística en niños con peso entre 500-750g en 6%, bajando a 5%, 3% y 2% respectivamente en niños de peso: 751-1000, 1001-1250, 1251-1500g²⁵. A los 2 años, de los 6110 niños, un 58,4% fueron evaluados: se encontró discapacidad grave en un 59,4% de niños con peso al nacer de 401-500g con números decrecientes hasta 26,3% de discapacidad con peso al nacer de 901-1000g, con una media de 34% y parálisis cerebral de 9,4%. El análisis de regresión logística multivariante sugirió que la leucomalacia periventricular quística, las malformaciones congénitas y la hemorragia intraventricular grave fueron las características más altamente relacionadas con la discapacidad grave²⁶.

Estudios de autopsia describen incidencias de LPV de entre 25 y 75%^{27,28}. Utilizando estudios de resonancia nuclear magnética la incidencia establecida es de alrededor del 20%²⁹.

La LSBPVes en el presente momento el factor de riesgo más importante en términos de prevalencia, para el desarrollo de parálisis cerebral. Además en la

edad escolar, 25-50% de estos niños manifiestan algún tipo de discapacidad cognitiva y de aprendizaje^{30,31}.

1.1 Lesión de sustancia blanca periventricular

1.1.1 Primeras publicaciones-presente

Poco tiempo después de la descripción de los resultados de los estudios clínico-patológicos realizados por Little, 1853³² correlacionando el hallazgo de espasticidad y la presencia de lesiones hemorrágicas cerebrales, Virchow describe la “encefalomielitis congénita” y su correlación con la presencia de diplejia y retardo mental en 1867³³, la cual se caracterizaba por el hallazgo en estudios post mortem efectuados en niños, de áreas blancas alrededor de los ventrículos cerebrales. Se caracterizaban por hiperplasia glial con aumento del número de macrófagos y signos de destrucción con necrosis, que en aquel momento fueron atribuidos a cuadros infecciosos agudos, como sífilis o viruela.

Posteriormente Parrot, en 1873, fue el primero en sugerir que los hallazgos neuropatológicos estarían relacionados con la prematuridad y que serían el resultado de la inmadurez de la sustancia blanca, tornándose susceptible a factores circulatorios y nutricionales que causarían infartos. Denominó la lesión de “esteatosis intersticial difusa”³⁴. En 1962 Banker y Larroche introducen el término “leucomalacia periventricular” para describir ciertas lesiones encontradas en el 20% de las autopsias de niños prematuros. Describen una serie de cambios histológicos en la sustancia blanca, caracterizados por la presencia de necrosis con posterior cavitación, dos semanas después de insulto³⁵. Un importante paso para el estudio de estas lesiones fue la posibilidad de detección de los quistes por ecografía transfontanelar en 1982³⁶.

En 1996, Leviton y Gilles propusieron la diferenciación entre daño focal y difuso³⁷. En 1999, Paneth enfatiza la importancia de otros patrones de lesión de sustancia blanca sugiriendo el término más amplio “daño de la sustancia blanca” incluyendo las lesiones isquémicas, hemorrágicas, quísticas y no quísticas³⁸.

De hecho, en un estudio reciente de 96 pretérminos por resonancia magnética (RM), mostró que la LPV quística estaba presente en solamente 4. Por

el contrario, 34 tenían resultados de lesión de sustancia blanca no quística. Esta distinción sólo se hizo posible después de la introducción de la resonancia magnética para el diagnóstico de dichas lesiones en el período neonatal. Así se refuerza el concepto de un componente no quístico, o difuso. En reconocimiento a este patrón difuso, Volpe propone la denominación de "leucoencefalopatía cerebral"²¹. Todavía más recientemente Volpe propone "encefalopatía de la prematuridad" para la lesión de sustancia blanca que frecuentemente se asocia con lesiones en tálamo, ganglios de la base, corteza cerebral, tronco y cerebelo³⁹.

Así, las lesiones de sustancia blanca incluyen un espectro de alteraciones que van desde quistes focales (LPV) hasta trastornos difusos de mielinización (LSBPV difusa). Y aún dentro de este abanico de lesiones de la sustancia blanca se sitúan las ecodensidades periventriculares transitorias (EPT) representando la forma "más benigna" dentro de todas que fueron mencionadas anteriormente^{40,41,42,43}.

1.1.2 Fisiopatología de la lesión de sustancia blanca periventricular (LSBPV)

Pasamos a describir la patogénesis de la LSBPV, algo que continúa siendo investigado. Por lo que respecta a la EPT no hemos encontrado publicaciones específicas sobre su fisiopatología, y por lo general se supone que dichas alteraciones transitorias son el espectro más leve de la lesión de sustancia blanca periventricular. Solo después de comprender los factores desencadenantes, adyuvantes e iniciadores de la lesión, será posible proponer tratamientos para esta enfermedad tan compleja y multifactorial.

Los factores principales involucrados en la génesis de la lesión son básicamente tres: dos de ellos se incluyen en las características anatómicas del cerebro en desarrollo (vasculatura inmadura y autorregulación sanguínea cerebral deficiente) y constituyen factores predisponentes a la isquemia. Un tercer factor es la inmadurez celular de la oligodendroglía en un período que corresponde al período crítico para la mielinización cerebral^{19,44}.

1.1.3 Factores vasculares y anatómicos

¿Porque los prematuros están más predispuestos a estas lesiones de isquemia en la sustancia blanca? Suele ser básicamente por las características anatómicas del cerebro en desarrollo.

La localización de las lesiones en la sustancia blanca está en directa relación con el desarrollo la vasculatura e irrigación sanguínea para dicha región. La idea del asentamiento de la LPV en las “zonas terminales” viene de los trabajos de De Reuch y Takashima en los años 70 del siglo pasado. Las zonas terminales o limítrofes tienen su distribución característica en la región periventricular^{45,46}.

Desde la superficie pial del cerebro, existen vasos que penetran en la corteza, algunos llegan hasta las áreas subcorticales (arterias penetrantes cortas) mientras que otros van hasta la sustancia blanca periventricular profunda (arterias penetrantes largas) derivados de la arteria cerebral media y también, pero en menor proporción, de las arterias cerebrales anterior y posterior¹⁹. Los vasos que nutren la región periventricular son derivados de las arterias penetrantes basales (lenticuloestriadas) y de las arterias coroideas. De 24 hasta 30 semanas las arterías largas tienen pocas colaterales y las anastomosis entre las arterias cortas y largas son muy deficitarias. Tampoco hay suficiente número de arterias cortas. Así, las áreas terminales periventriculares son las regiones de máxima vulnerabilidad a la isquemia en esta etapa de gestación. Después de la semana 32, ocurre un marcado aumento en las anastomosis y en el aporte vascular a dichas áreas.

En resumen, la distribución de las lesiones ocurre: en las zonas limítrofes entre las arterias penetrantes largas y en las zonas terminales de las arterias cortas. Las arterias cortas solo estarán desarrolladas después de la completa formación de la corteza cerebral, o sea en el período post- término.

Así episodios de isquemia persistente en la zona de las arterías largas darían lugar a lesiones quísticas focales, y episodios de isquemia menos duraderos en los territorios más superficiales de las arterías cortas estarían asociados al componente difuso y trastornos de la mielinización.

1.1.4 Regulación del flujo cerebral

También contribuyen a parte de los factores anatómicos vasculares, el flujo extremadamente bajo de sangre a la sustancia blanca (SB) cerebral del prematuro (20-25% del de la sustancia gris cortical), sugiriendo que existe un margen mínimo de seguridad para el mantenimiento del aporte de sangre a esta región⁴⁷.

En los adultos y niños mayores el flujo sanguíneo cerebral (FSC) se mantiene constante a pesar de la variación de la presión arterial sistémica, las arteriolas se dilatan con la bajada de la presión sistémica y se contraen con el aumento de la misma para mantener el flujo cerebral constante.

En prematuros el rango de autorregulación es más bajo y son por tanto vulnerables a pequeños cambios en la presión sistémica⁴⁸. La relación entre la pérdida de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y la LPV está basada en estudios que correlacionan la lesión y eventos isquémicos como los que ocurren en recién nacidos prematuros que sufren hipotensión sistémica, acidosis, shock séptico, hipocarbía, ductus arterioso patente y flujo diastólico retrógrado, circulación extracorpórea, apneas y bradicardias recurrentes. En todos ellos se demuestra que la región periventricular es muy vulnerable a la disminución del FSC pues es el área de vasos terminales poco anastomosados y más susceptible a la hipoxia- isquemia.

Con el advenimiento de la espectroscopia infrarroja *in vivo* (NIRS) se pudo establecer una relación causal entre alteración en la regulación del FSC en prematuros y la presencia de LPV. Este método no invasivo permite medir en tiempo real la concentración de hemoglobina oxigenada y desoxigenada cerebral. Cambios en concentraciones intravasculares de los dos componentes proporciona información del volumen sanguíneo cerebral, FSC y disponibilidad de oxígeno. Un estudio con 32 prematuros en ventilación mecánica identificó circulación presión-pasiva cerebral en 54% de los niños que presentaron un riesgo cuatro veces mayor de LPV o hemorragia peri-intraventricular (HPIV). Estos parámetros, cuando están alterados, pueden correlacionarse con un riesgo aumentado de lesión cerebral⁴⁹.

1.1.5 Pre oligodendrocitos: papel de la inmadurez celular y de la subplaca

Se pueden definir cuatro tipos de oligodendrocitos (OL) por sus marcadores específicos: progenitoresOL, pre OL, OL inmaduros y OL maduros. El período en que están presentes los OL pre mielinizados (pre OL) coinciden con el tiempo de mayor vulnerabilidad de la LSBPV y estas son las células que sufren el estrés oxidativo y la hipoxio- isquemia. La susceptibilidad de estas células al estrés oxidativo fue estudiada en modelos animales y permitió establecer que las secuelas de la isquemia- reperfusión, constituyen un fenómeno dependiente de la maduración celular. Los precursores de los oligodendrocitos *in vitro* son mucho más sensibles que las mismas células ya maduras⁵⁰. Trabajos en tejido necróptico de niños de diferentes edades gestacionales (EG) pudo demostrar la presencia mayoritaria de células inmaduras en las semanas 24 a 32, coincidiendo con el pico de incidencia de la LPV. Estas células, responsables de la producción de mielina, serían la diana de la lesión hipoxica en el prematuro. Después de la semana 32, periodo este que coincide con la de disminución de la incidencia de LPV, fue observada una diferenciación y maduración de los OL, que progresivamente sustituyen a las células inmaduras, producen la mielina y confieren resistencia a la sustancia blanca en cuanto a eventos isquémicos⁵¹.

Actualmente no existe un abordaje terapéutico que actúe directamente en la lesión de sustancia blanca. Una de las tentativas experimentales gira en torno al nucleósido adenosina, que se encuentra elevado en situaciones de hipoxia. Ratones tratados con agonistas de adenosina presentaron lesiones de sustancia blanca periventricular y en los animales deficientes en gen del receptor de adenosina, los defectos de la mielinización y ventriculomegalia fueron menos intensos, cuando ambos grupos fueron sometidos a hipoxia. Uno de los compuestos que bloquean la activación del receptor de la adenosina es la cafeína, largamente utilizada para la prevención de apnea de la prematuridad. Trabajos que usaron la cafeína precozmente en ratones hipóxicos, encontraron menor ventriculomegalia y mejor mielinización en relación a los controles no tratados⁵². Otra opción sería la utilización de 17 beta estradiol para a atenuación de la lesión hipóxico isquémica y oxidativa. El efecto del estradiol en cultivos de pre OL sometidos a bajas tasas de oxígeno y glucosa y a estrés oxidativo fue la significativa protección contra la muerte de las células. También los ratones

sometidos a hipoxia tratados con estradiol mostraron menor pérdida de proteína básica de la mielina, sugiriendo protección para la sustancia blanca periventricular⁵³.

Las neuronas de la subplaca son células transitorias localizadas en la placa cortical, también específicamente vulnerables a la hipoxia isquemia. Estas células llegan a incorporarse a las sinapsis maduras recibiendo aferencias del tálamo, haciendo conexiones excitatorias con la capa IV del neocortex, así como enviando proyecciones colaterales al tálamo⁵⁴. Son necesarias para el desarrollo del córtex visual, y alcanzan su mayor número en la semana 24, periodo que coincide con el de mayor incidencia de la LPV. La subplaca sufre un proceso de muerte programada desapareciendo en el sexto mes postnatal. Estudios en ratones sometidos a hipoxia- isquemia muestra muerte precoz de las neuronas de la subplaca.

Así, la muerte de los pre oligodendrocitos y de las neuronas transitorias de la subplaca parecen estar también implicados en la patogenia de la LPV.

1.1.6 Papel de los radicales libres y del hierro

Los pre oligodendrocitos son vulnerables al ataque de los radicales libres, ROS (especie reactiva al oxígeno) y RNS (especie reactiva al nitrógeno). La elevación de estos mediadores químicos es la secuela bien establecida de la isquemia-reperfusión. La naturaleza de los radicales libres específicos implicados varía e incluye principalmente el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno.

Otro mecanismo propuesto en la fisiopatología de este tipo de daño en la sustancia blanca es la activación de la microglia lo que conduce a la liberación de los mismos mediadores químicos (radicales libres, especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno) que potencian el daño axonal⁵⁵.

Esta vulnerabilidad celular al ataque del radical libre es dependiente de la maduración. Fue demostrado que el precursor de OL es vulnerable al ataque del radical libre, mientras que el OL maduro es resistente, vulnerabilidad que puede ser crítica para la predilección de esta lesión para el cerebro humano inmaduro y la ausencia de una lesión similar en etapas más avanzadas de

mielinización^{50,56,57}. El uso de rescatadores de radicales libres, como la vitamina E, impide la muerte de los OL e incluso de los pre OL postinsulto isquémico⁵⁸.

Los mecanismos implicados demostraron que las células precursoras acumulan radicales libres mientras que no lo hacen las células maduras. Los resultados sugieren un retraso en las reacciones de defensa antioxidativa, principalmente por las enzimas glutatión peroxidasa y catalasa implicadas en la desintoxicación del peróxido de hidrógeno que se acumula y que en presencia de hierro causa la muerte celular. Los pre OL acumulan hierro pues el ión es necesario para su diferenciación. Los cultivos de pre OL en presencia de un quelante de hierro, la desferoxamina, son totalmente resistentes al ataque de los radicales libres⁵⁹.

La incidencia de LPV es mayor si comparamos niños que presenten hemorragia intraventricular^{60,61}. Una posible explicación de este hallazgo sería que la hemorragia representa una fuente de hierro para la generación de ROS.

1.1.7 Papel del glutamato

Existe un exceso de glutamato extracelular en la sustancia blanca que sufre hipoxia isquemia. Ocurre un aumento de glutamato secundario a la lesión axonal que puede ocasionar la muerte de los pre OL por dos mecanismos: mediado o no por receptor. El glutamato causa la depleción de glutatión en los precursores de los OL. Este efecto se da por la activación del transportador que intercambio glutamato-cistina, el influjo del primero resulta en un eflujo de cistina. La depleción intracelular de cistina, impide la síntesis de glutatión, resultando en muerte celular mediada por radicales libres.

Otro mecanismo descrito es la activación del receptor AMPA/ kainato que lleva a la muerte de los pre OL pero no de los OL maduros⁶². Trabajos con modelos animales utilizando el topiramato, un anticonvulsivante muy prescrito en la práctica clínica, demuestra efectos en prevenir la lesión de sustancia blanca en ratones inmaduros póst hipoxico isquemia. El topiramato actúa bloqueando los receptores AMPA/ kainato⁶³.

1.1.8 Papel de la infección y liberación de citoquinas

Gilles y Leviton^{64,65,66} empezaron a implicar la infección/inflamación materno/fetal, las endotoxinas y las citoquinas en la patogenia de la lesión de sustancia blanca.

Muchos trabajos confirman el aumento de incidencia de LPV y parálisis cerebral en prematuros, cuando están presentes alguno de los siguientes factores: infección materna, placentaria, o fetal^{67,68,69,70,71} niveles elevados de IL 6 en la sangre de cordón⁷², de IL 6 y IL 1 β en fluido amniótico⁷³, o de todos los interferones, IL1 y IL 6 y otras citoquinas en la sangre neonatal^{74,75,76}.

Existe la posibilidad de lesión directa en los OL por citoquinas o bacterias, como se deduce de estudios en cultivos de OL, donde se muestra que los pre OL son más vulnerables al interferon γ que los OL maduros⁷⁷.

Recientemente se demostró que la microglía cerebral contiene TRR4, un receptor específico para lipopolisacáridos (LPS), productos liberados por microorganismos gram negativos. Cuando la microglía es activada por los LPS, secreta productos altamente tóxicos para los oligodendrocitos. Estos productos son los ROS y RNS ya comentados anteriormente⁷⁸.

También debe ser considerado el papel de las citoquinas y células inflamatorias en ausencia de infección. En modelos animales, la microglía es rápidamente activada post isquemia reperusión, ocurre secreción de citoquinas, movilización, adhesión y migración de macrófagos y células inflamatorias. Una reciente publicación indica que ratones expuestos a endotoxinas intraútero presentan en la sustancia blanca periventricular aumento del número de células de microglía, lo que pudo ser detectado en la RM de difusión.

Otros estudios concluyen que niños expuestos intraútero a infección pueden ser más vulnerables a la muerte de los pre OL mismo con un grado de isquemia, que no sería suficiente para causar el daño si ocurriese solo. Así pues, infección e isquemia parecen potenciarse mutuamente⁷⁹.

Se ha demostrado recientemente que el receptor de tipo toll (TLR) 4 es necesario para las lesiones de oligodendrocitos en el sistema nervoso central (SNC) inducida por el lipopolisacárido. El número y la densidad de las células microgliales que expresan TLR en su superficie se encuentran aumentados en prematuros. La proteína surfactante D (spD) es un componente esencial del

sistema inmune, que ayuda en el proceso inflamatorio para una rápida resolución. spD tiene la capacidad para unirse a TLR 2, 4, y al receptor de LPS CD14 y por ello puede representar una conexión con las vías relacionadas con la LPV. La proteína spD entra en la circulación y se encuentra en cantidades detectables en la sangre del cordón umbilical humano, pero los niveles son bajos en los bebés prematuros. Los surfactantes utilizados en neonatología con fines terapéuticos no contienen spD y solamente actúan en nivel local (pulmonar), sin ningún efecto inmunomodulador. La suplementación del surfactante con spD puede ser el punto clave en la prevención de la LPV por la supresión de la inflamación y prevención de daños a pre-OL en el cerebro prematuro vía TLR⁸⁰.

1.1.9 Leucomalacia periventricular difusa vs. focal

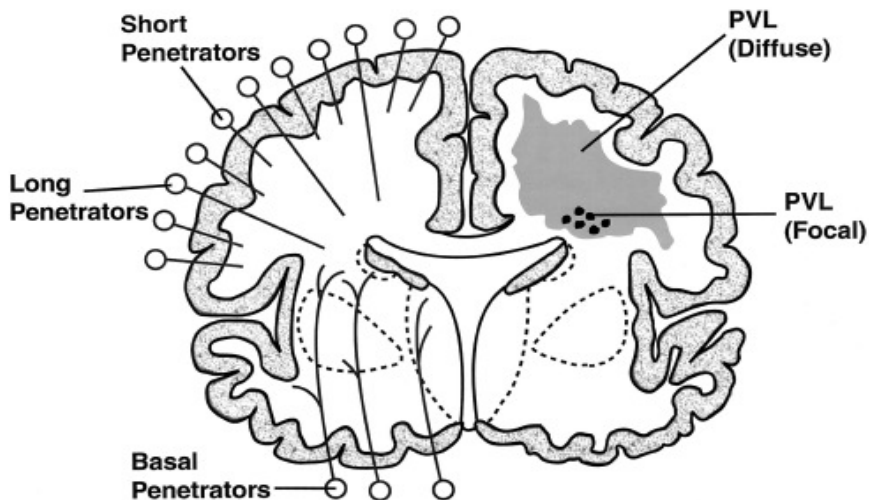
Los hallazgos patológicos de la LPV pueden consistir en necrosis focal periventricular y/o en daño difuso de la sustancia blanca.

El componente focal aparece en las primeras 6-12 horas después de un evento agudo isquémico, y se caracteriza por necrosis de coagulación en la zona subventricular y periventricular, resultando en pérdida de todos los elementos celulares en el sitio de la lesión (vasos sanguíneos, axones, astrocitos y oligodendrocitos). Las lesiones agudas son reconocidas por el endotelio vascular hipertrófico, microglia reaccional y focos de axones edematosos. A continuación se acumulan macrófagos, pudiéndose distinguir lesiones organizadas por los axones mineralizados y astrogliosis reactiva. La necrosis puede ser macroscópica (algunos milímetros o más) llegando a formar cavidades que aparecen entre 1-3 semanas y son visualizadas en la ecografía transfontanelar, lesión conocida como LPV quística. Esta generalmente localizada en la superficie periventricular principalmente en las radiaciones occipitales del triángulo de los ventrículos laterales y en la sustancia blanca adyacente al agujero de Monro⁸¹. La LPV quística fue la lesión más frecuente en las dos últimas décadas, pero hoy en día contabiliza solo <5% de los casos^{20,29,82,83,84}. Mucho más común es la necrosis focal microscópica que aparece después de algunas semanas, formando cicatrices glióticas sólidas y muchas veces no visualizadas en las ecografías, llamada de LPV no quística.

La evolución del componente focal depende del tamaño inicial de la lesión y del sitio, las cavidades pequeñas, desaparecen y dan lugar a dilatación ventricular y pérdida de mielina localizadas generalmente en la región del trigonal de los ventrículos laterales.

La lesión difusa surge en función del desarrollo de la vasculatura en la sustancia blanca inmadura. La densidad de los vasos subcorticales en niños < 32 semanas de edad gestacional es baja, por eso las lesiones en estos grupos son más periféricas. En los estadios más precoces la lesión se identifica por la microglia reactiva. La población celular afectada por la lesión difusa es la oligodendroglia pre mielinizada, con marcada depleción de las células, de 50 hasta 90%. Microglia, astrocitos y axones parecen ser más resistentes a la lesión. La lesión crónica difusa se caracteriza por una mielinopálida y reducida. La forma difusa parece ser un grado de lesión menos severa que la LPV focal y afecta la línea progenitora de un único tipo celular preservando otros elementos gliales y axonales. Estas células, por supuesto, son destinadas a convertirse más adelante en oligodendrocitos (OLs maduros), responsables en formar la mielina de la sustancia blanca cerebral. Lesiones difusas aparecen en grandes prematuros menores de 26 semanas, evolucionan a atrofia importante de la sustancia blanca, ventriculomegalia y retraso en el desarrollo cortical.

FIGURA 1 - Topografía de la lesión de sustancia blanca en la LPV focal y difusa



Fonte: Relación con la vascularización cerebral del prematuro¹⁹.

1.2 Clínica y secuelas

En fase aguda, la LPV suele ser asintomática. Pueden apreciarse signos inespecíficos como bradicardia o apneas hasta un cuadro clínico neurológico más específico de alteraciones del tono, hiperexcitabilidad y temblores finos en extremidades⁶⁷. Ohgi examinó 23 niños con LPV quística y observó que los pretérminos con LPV en el período neonatal presentaban alteraciones del control motor con aumento en el tono extensor de las piernas, pobre control cefálico y movimientos espontáneos incoordinados. Los niños con LPV tienen dificultad en mantener un estado alerta, tienen un nivel inferior de vigilancia, un nivel más alto de irritabilidad, se quejan más, y tienen aversión de la mirada fija durante la interacción en comparación con el grupo control. Además presentan patrones del sueño pobres e inestabilidad en la homeostasis, como cambio en el color de la piel, temblores y sobresaltos.

Estas alteraciones sugieren disfunción y desorganización del sistema neuro-comportamental desde el período neonatal en los niños afectados de LPV⁸⁵.

Samson consigue demostrar en 44 niños diagnosticados con EPT o LPV que la discapacidad motora a los 18 meses puede ser predecible a los 3 y 6 meses de edad corregida. La combinación de movimientos activos y pasivos de los hombros y tronco a los 3 meses juntamente con movimientos de hombros a los 6 meses tiene una sensibilidad de 85% y especificidad de 79%⁸⁶.

Un trabajo del grupo Hammersmith muestra buena relación entre la exploración física de prematuros de 6-9 meses de edad corregida, afectados con LPV quística y pronóstico motor a los 2 años de edad. 24 niños que presentaron grados de LPV: II, III y IV y en la exploración, aquellos que mantenían el tono extensor del cuello y tronco, brazos flexionados y piernas extendidas entre los 6-9 meses, no eran capaces de mantenerse sentados a los 2 años, otros que presentaron hipotonía de tronco con brazos y piernas extendidos, podían mantener la sedestación pero no caminaban a los 2 años⁸⁷.

La principal alteración a largo plazo de LPV es la diplejía espástica. El sustrato anatomopatológico se relaciona con el trayecto del tracto corticoespinal, que sale de la corteza motora y pasa por la región periventricular. El predominio del déficit motor se explica por la topografía de las fibras descendentes, siendo más mediales y las primeras en afectarse las que van a los miembros

inferiores. Cuando es más extensa la lesión, con afectación del centro semioval y la corona radiata, existe también afectación de los miembros superiores que dependen de las fibras discurren más externamente³. Estas alteraciones estarían relacionadas sobre todo con el componente focal de la lesión. En un estudio de seguimiento de una serie que abarcó 35 años, analizó las secuelas motoras en 442 pacientes con PC que fueron seguidos en el periodo 1995-2006 (Grupo 2) frente a 208 pacientes con PC seguidos entre 1972 y 1994 (Grupo 1) en la misma división de neurología pediátrica. La tasa de casos de diplegia espástica ha aumentado significativamente (33,7% frente a 7,7%), mientras que la tasa de casos de tetraparesia espástica ha disminuido significativamente (63,5% frente a 37,3%)⁸⁸.

La LPV también puede ser encontrada en los recién nacidos a término (RNT), pero el espectro de presentación clínica es diferente. El espectro de las anomalías motoras en el término todavía no está bien definido. Miller estudió 12 niños término con LPV, tres de los cuales con desarrollo normal. Hipotonía, diplegia espástica y tetraplegia espástica fueron encontradas en tres, tres, y dos de ellos respectivamente y uno tenía alteraciones motoras finas. La epilepsia fue encontrada en 16,7%⁸⁹. En otros 26 niños a término con LPV, se halló parálisis cerebral en 30,8%, seguimiento normal o levemente alterado en 50% aunque la otra mitad presentó retraso moderado a grave. Se detectó epilepsia en 42,3% y alteración en los potenciales evocados visuales en 19,2%⁹⁰.

La epilepsia post-neonatal y las anomalías electroencefalográficas se pueden también observar en niños con LPV. Las convulsiones son de múltiples tipos siendo las parciales complejas las más prevalentes. Generalmente las crisis son refractarias al tratamiento.

Considerando 19 niños con LPV tratados en un centro especializado para pacientes espásticos, 47% tenían convulsiones, y 78% de estas eran intratables. No hubo correlación entre la extensión de la lesión o gravedad de la secuela motora y la presencia de epilepsia o tiempo de inicio de las crisis. Hubo tendencia a la aparición de convulsiones en los niños con lesión cortical asociada a LPV en la RM⁹¹.

Entre los trastornos específicos, los visuoespaciales son especialmente frecuentes con la diplegia espástica. Los niños prematuros dipléjicos padecen, frecuentemente, trastornos visuales, oculomotores, baja agudeza visual y

trastornos perceptivos, detectables incluso en el período neonatal por métodos electrofisiológicos como los potenciales evocados visuales⁹². Sin embargo, las alteraciones en la visuopercepción y, especialmente, de las funciones visuconstructivas no parecen relacionarse con alteraciones oftalmológicas. Dichas alteraciones parecen correlacionarse con la disminución de la SB peritrigonal en el lóbulo parietal, el aumento del tamaño de las astas posteriores de los ventrículos laterales y el adelgazamiento de la parte posterior del cuerpo calloso. Se demostró correlación significativa entre la función visual, afectación de las radiaciones ópticas y los cocientes de desarrollo al año. Los niños con la función visual normal, tuvieron performance cognitiva normal, mientras que los que presentaron afectación visual grave también tenían el cociente del desarrollo más bajo. La correlación era significativa también con el examen clínico a los 2 años de la edad^{93,94,95}. Actualmente existe evidencia de que el tálamo en niños con LPV está reducido de volumen⁹⁶. Como el núcleo geniculado lateral y el núcleo lateral posterior son parte del tálamo y reciben proyecciones corticotálamicas del área visual, también la lesión talámica implicaría en disfunción visual en estos pacientes y no solamente lesión en las radiaciones ópticas y córtex occipital. Ricci demuestra que niños con extensa afectación de radiaciones ópticas presentaban más grave disfunción visual si había lesión talámica añadida, al contrario de niños con tálamo normal que tenían alteraciones visuales más leves⁸⁷.

Los trastornos cognitivos pueden o no asociarse al déficit motor. Dichos trastornos pueden ser globales o específicos. Se especula que el déficit cognitivo y del comportamiento, esté relacionado con la afectación en la organización de las neuronas corticales por lesiones de la subplaca, interrumpiendo así el proceso normal de organización cerebral. Los prematuros nacidos con menos de 30 semanas de edad corregida presentan un coeficiente intelectual (CI) 1 DE por debajo de la población general y más de la mitad necesitan atención especial en la escuela. Presentan también problemas emocionales y de lenguaje y aproximadamente 22% desarrolla por lo menos un trastorno psiquiátrico como déficit de atención y hiperactividad, problemas obsesivos compulsivos o trastorno "disruptivo"^{97,98}.

Los niños que presentan déficits neurocognitivos no exhiben lesiones con patrón destructivo del parénquima como la LPV quística, lo que sugiere cambios

más sutiles de naturaleza difusa que probablemente alteran la maduración cerebral.

La importancia del cerebelo en el desarrollo cognitivo está apoyado en estudios que relacionan el tamaño cerebeloso y pruebas cognitivas y otros con peor pronóstico después de hemorragia en el cerebelo. Las funciones bien establecidas del cerebelo son control del tono, coordinación y ejecución de la actividad motora, pero existe evidencia en la última década de que participe también de funciones superiores como la cognición, lenguaje, memoria y aprendizaje motora.

Allin encuentra 12% de reducción en volumen del cerebelo en ex prematuros adolescentes comparados con niños a término y una correlación del decremento con las pruebas neuropsicológicas Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised y la Kaufman Assessment Battery for Children a los 1, 4, 8, 14-15 años de edad. No hubo en cambio asociación entre el volumen del cerebelo y alteración motora. Ello sugiere que las alteraciones del cerebelo podrían ser responsables de algunos de los déficits cognitivos de niños ex prematuros⁹⁹. Los mismos niños se sometieron a pruebas de inteligencia a la edad adulta y además de encontrar el cerebelo un 3,11% más pequeño que en la adolescencia se constató una reducción en las escalas de calidad de vida (self-reported wellbeing)¹⁰⁰. Limperopoulos et al. analizaron por RM y diversas pruebas neurológicas (Examen clínico, Mullen Scales, Peabody Developmental Motor Scales, Vineland Adaptive Behavior Scale, Child Behavior Checklist, Modified Checklist for Autism, Social Communication Questionnaire) a grupos de niños con lesión hemorrágica de cerebelo aislada n=35, lesión hemorrágica de cerebelo más lesión supratentorial de parénquima n=16 y 35 prematuros control sin lesión. A los 24 meses, el 65.7% de los niños con hemorragia de cerebelo aislada tenían alteraciones neurológicas; la hipotonía estaba presente en todos, microcefalia en 17,1%, alteraciones del estado mental (letargia o irritabilidad) en 14,3% y asimetrías motoras en 5,7%, también asociada a graves limitaciones de las funciones del día a día. En cuanto al desarrollo, incluyendo evaluaciones motoras finas y gruesas, de lenguaje expresivo y receptivo y scores de aprendizaje estaban significativamente más bajos en los prematuros con hemorragia aislada; también estos niños presentan más problemas de comportamiento, afectivos y de atención. Los niños con hemorragia y lesión supratentorial presentaron más alteraciones motoras gruesas¹⁰¹. El mismo grupo estudia el crecimiento del

cerebelo postnatal y volumen intracraneal con RM volumétrica en 169 recién nacidos prematuros y 20 niños sanos a término. El volumen del cerebelo más pequeño se relacionó significativamente con menor edad gestacional al nacer y con los volúmenes cerebral y craneal. El volumen medio del cerebelo de los bebés prematuros fue significativamente menor que los volúmenes de los bebés nacidos a término. El deterioro del crecimiento cerebeloso se correlacionó fuertemente con lesiones cerebrales asociadas. Muchos datos sugieren que el crecimiento del cerebelo inmaduro es particularmente rápido durante la gestación tardía. Sin embargo, este crecimiento acelerado parece ser obstaculizado por el nacimiento prematuro y el daño cerebral asociado. A largo plazo, discapacidades del desarrollo neurológico visto en los sobrevivientes de un parto prematuro pueden ser atribuibles en parte al daño cerebeloso¹⁰².

Se ha demostrado previamente una asociación significativa entre la lesión aislada en un hemisferio cerebeloso en el prematuro y la consiguiente alteración de crecimiento volumétrico regional en el hemisferio cerebral contralateral (diasquisis cruzada). En el presente estudio, se analiza la relación entre estas alteraciones regionales de crecimiento volumétrico cerebral y los déficits funcionales específicos de dominio en estos niños. En 40 neonatos pretérmino con lesión cerebelosa aislada, se realizaron evaluaciones del desarrollo neurológico y estudios de imagen por resonancia magnética cuantitativa a una edad media de 34 meses. Fueron medidos los volúmenes de sustancia gris cortical en 8 regiones de cada hemisferio cerebral, así como volúmenes cerebelosos derecho e izquierdo. Se encontraron asociaciones altamente significativas entre señales precoces de autismo y volumen de la corteza prefrontal dorsolateral, entre puntuaciones brutas de motor y sensorio y volúmenes corticales, y entre puntuaciones cognitivas y expresivas del lenguaje y volumen de área premotora y volúmenes corticales temporales mediales ($P < 0,001$). En el análisis multivariante, cada unidad de incremento en el volumen cerebral regional correspondiente se asoció con una menor probabilidad de puntuación anormal, ajustada por edad de la RM y por el volumen cerebeloso contralateral¹⁰³.

La atrofia del tálamo ha sido también destacada en niños con LPV moderada a grave y la reducción del volumen del tálamo y los ganglios de la base en LPV de grados más leves^{97,104,105}. Estudios realizados por nuestro grupo

analizaron el volumen y forma del tálamo en 21 niños prematuros con LPV y en 11 niños prematuros control, todos sin retraso mental. Se encontraron diferencias significativas en el volumen global del tálamo. Las pruebas neuropsicológicas mostraron que a pesar de hallarse dentro de la normalidad cognitiva, hubo diferencias entre el grupo LPV y el control en procesamiento de la lengua, memoria y CI¹⁰⁶.

Se ha utilizado la RM con difusión en adultos ex prematuros y controles para verificar la alteración del tamaño y forma del cuerpo caloso. Se encontró un genu anómalo, indicando una microestructura de la sustancia blanca alterada lo que se correlacionó con disminución del CI¹⁰⁷.

La relevancia de las lesiones tipo EPT para el neurodesarrollo no está todavía completamente aclarada. Muchos autores consideraron estos hallazgos ecográficos, o *blush*, como normales en la década de 80^{108,109}. Diversos estudios a partir de la década de los 90 recomendaron adoptar una actitud de mayor cautela frente a la evolución y pronóstico de las EPT, especialmente al considerar la función motora, pero también la cognitiva en algunos casos (Tabla 1).

TABLA 1. Evolución neurológica en pacientes con EPT

Autores	Año	N	Evaluación	Resultados
De Vries <i>et al.</i> ¹¹⁰	1988	53	EN 2 años	Afectación trigonal en EPT >10 días, 7,5% PC
Appleton <i>et al.</i> ¹¹¹	1990	15	EN/DDST 12, 24 meses	26% alteración motora gruesa 13%PC
Ringelberg <i>et al.</i> ¹¹²	1993	10	EN/Gesell 2años	65% secuelas motoras menores 10% PC
Jongmans <i>et al.</i> ⁴³	1993	44	EN/Touwen Movement ABC, British Ability Scale 6 años	Disfunciones neurológicas menores (MND), si EPT > 14d
Bos <i>et al.</i> ¹¹³	1998	21	Movimientos generales Prechtl Touwen/ Bayley 3,6, 12,18,24 meses	15% movimientos anormales persistentes, alteraciones a los 2 años 3,7% PC, si EPT> 14d
Lai <i>et al.</i> ¹¹⁴	1999	32	Bayley 1año	23% retraso mental severo 3% PC
Kreuzer <i>et al.</i> ¹¹⁵	2003	46	EN 6 años	17% secuela motora severa, 17% retraso psicomotor
Chen <i>et al.</i> ¹¹⁶	2004	54	Bayley 6,12, 18 meses	Retraso severo , si EPT > 14d 48% retraso mental, 56% retraso motor
Horsch <i>et al.</i> ¹¹⁷	2005	42	Bayley Behaviour Scale 3 años	Sin relación entre alteración < o > 7 días y peor pronóstico
Pisani <i>et al.</i> ¹¹⁸	2006	50	Griffith 1 año	Duración <14 d, 94% normal; 4% PC (= grupo control) Duración >14d, 22% normal; 8,3% PC
Kutschera <i>et al.</i> ¹¹⁹	2006	23	Kaufman/ Draw a Man Test/ Touwen 3-11 años	Disfunciones neurológicas menores y problemas cognitivos Retraso psicomotor 8,5%;PC 18%
Resch <i>et al.</i> ¹²⁰	2006	72	EN/ Griffith/ Touwen 2 años	Retraso desarrollo 3% si TPE <7 d y 43% si TPE>14 d ; PC 8%

EN: exploración neurológica, PC: parálisis cerebral.

Fonte: elaborada pela autora com base em:^{43,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120}

Como cabe esperar, identificar precozmente a los lactantes con lesiones neurológicas es fundamental para poder formular un plan apropiado de intervención para favorecer su desarrollo. Es por ello muy importante entender las características neuro comportamentales neonatales de estos niños. Se ha

observado que los niños con discapacidades físicas están a riesgo creciente de problemas en la relación padre-hijo, y que los padres sometidos a esta experiencia desarrollaron mayores índices de depresión, de tensión y ansiedad. Los padres necesitan ayuda para adaptarse a las capacidades o discapacidades de su hijo. La intervención temprana se debe centrar en diseñar los planes de desarrollo para el cuidado de estos niños y su familia¹⁶.

1.3 Diagnóstico ecográfico

Las técnicas radiológicas tienen un papel fundamental para el diagnóstico de LPV. La ECO neonatal es la técnica de imagen de primera línea para la evaluación de la lesión cerebral en las unidades de cuidados intensivos neonatales porque es una técnica no invasiva, el procedimiento es simple y barato, el aparato es portátil permitiendo evaluación a la cabecera del paciente.

O'Shea, evalúa en 1017 recién nacidos menores de 28 semanas de edad gestacional la asociación entre lesiones craneales en el período neonatal (en la sustancia blanca- ecodensidades y LPV- y hemorragia) y el retraso en el desarrollo a los 2 años de edad medido mediante la escala Bayley II. Un 26% de todos presentaban retraso mental y 31% retraso motor. Las alteraciones en la ecografía estaban más asociadas a retraso motor que a retraso mental⁶⁸. La sensibilidad de las alteraciones mayores por ecografía para predecir la parálisis cerebral fue de 95% y la especificidad de 99%, pero la sensibilidad y especificidad para predecir otras discapacidades como déficits neurosensoriales y problemas de aprendizaje no es tan buena como se suponía originalmente¹¹⁰. La lesión de sustancia blanca detectable por la ecografía craneal tiene fuerte asociación con parálisis cerebral y retraso en el desarrollo³⁸.

La detección de hiperecogenicidad persistente, quistes y la dilatación ventricular de contorno irregular tienen un importante valor pronóstico en relación con diplejía espástica. Entre 60 y 90% de los niños con estos hallazgos tienen déficits neurológicos en el seguimiento^{121,122}.

Se encontró una excelente correlación entre las ecografías craneales tempranas y la RM en relación al diagnóstico de lesiones craneales mayores (LPV quística y infarto del parénquima).

Pero las lesiones "mayores" y severas representan solo la punta del iceberg. Las alteraciones transitorias, las lesiones difusas y las no cavitadas son de difícil identificación por la ecografía y actualmente se reconoce que son mucho más frecuentes^{122,123,124}. En la práctica clínica las ecografías craneales son suficientes para detectar la LPV grave.

Por tanto, también hay que efectuar seguimiento de niños de riesgo pero con el antecedente de ecografías "normales". Considerando 1749 niños que tenían ecografía normal, a los 18-22 meses de edad corregida un 9,4 % presentaban parálisis cerebral y 25,3% baja puntuación en la escala de Bayley (MDI). El 30% de recién nacidos con menos de 33 semanas de edad gestacional y ecografía normal presentaban discapacidades motoras y sensoriales a los 8 años de edad¹²⁵.

Hamrick demuestra que hubo significativa disminución en la LPV quística a lo largo de los años 1992-2002 pero no hubo mejora en pronóstico de los prematuros <1500 g en el mismo periodo, sugiriendo que lesiones que llevarían a una mala evolución no serían detectables por ecografía²⁰.

En relación a la localización de las lesiones y pronóstico, Fazzi evaluó niños con LPV y encontró que el pronóstico estaba relacionado con el sitio y el número de quistes encontrados en la ecografía craneal. Las lesiones anteriores y focales presentaban mejor pronóstico que lesiones posteriores y extensas. Este autor acentuó la importancia de la evaluación de estos niños en la edad escolar, porque algunas de las alteraciones neurológicas podrían no ser tan evidentes en edades anteriores¹²⁶. Fawer también describió que los niños con LPV frontal tenían scores de desarrollo normal o casi normal¹²⁷. Serdaroglu describe correlación significativa entre la presencia de atrofia cortical y adelgazamiento del cuerpo calloso y el retraso del desarrollo y discapacidades visuales, agravando el pronóstico¹²⁸. En el caso de los quistes, lo que es más importante en cuanto a su pronóstico es el tamaño y localización¹²⁹. Los parieto-occipitales tienen peor pronóstico, siendo los frontales de mejor pronóstico. El 60% de los niños con quistes detectados en la ecografía, desarrollan parálisis cerebral²⁴, debido al compromiso del tracto corticoespinal en su localización posterior^{55,130}.

1.4 Diagnóstico por resonancia magnética cerebral

Las imágenes por RM proporcionan información adicional permitiendo, respecto a la ecografía transfontanelar, una definición topográfica superior de la lesión en la sustancia blanca así como de las alteraciones asociadas del cerebro en individuos con LPV. Es útil para identificar áreas pequeñas de gliosis, otras alteraciones en la sustancia blanca y la progresión de la mielinización. La evaluación de LPV por la RM demostró que las alteraciones tienen valor pronóstico significativo para alteraciones específicas incluyendo déficit motor, visual, de desarrollo, y epilepsia^{131,132}.

Hashimoto et al. examinaron 215 niños con LPV y los clasificó a través de los resultados de RM. El examen neurológico fue realizado a los 3 a 4 años de la edad y fueron clasificados según la independencia para caminar y la presencia de espasticidad. Los grados de lesión por RM estuvieron directamente relacionados con la severidad de las alteraciones neurológicas¹³³.

Serdaroglu et al. evaluaron a 89 niños (1-14 años) y el resultado funcional fue correlacionado con la severidad de LPV. Cincuenta por ciento de los participantes con LPV grado I, tenían un examen normal. No hubo niño con LPV grado IV con desarrollo normal. La clasificación de la LPV tuvo una correlación directa con el pronóstico neurológico y también la localización frontal, en el cuerpo del ventrículo u occipital de los quistes con el riesgo de retraso. En cambio, la localización periatrinal no tuvo correlación con el retraso en el desarrollo. También los que tenían más de 3 quistes, adelgazamiento del cuerpo calloso y presencia de atrofia cortical desarrollaron discapacidades motoras, de lenguaje y problemas sociales¹²⁸.

Murgo et al. concluyen que la RM es más sensible que la ecografía para la evaluación de la LPV no quística¹³⁴.

En un estudio prospectivo se intentó ver si hay valor superior en las imágenes de *flares* o quistes en la RM temprana en relación a la ecografía. En un mismo día los niños eran sometidos a las dos imágenes y se concluye que hubo mejor precisión en la localización, cantidad y extensión de los quistes y más detalles para las ecodensidades para los estudios por RM. En el 32% de los casos no hubo información adicional, en 8% hubo discordancia en las dos imágenes y en 92% la localización de las lesiones fue idéntica en la ecografía y

RM. Los autores recomiendan la realización de RM en aquellos niños que presentan *flares* de aspecto irregular, con áreas hipo/ hiperdensas¹³⁵.

Dyet et al., con el objetivo de investigar la historia natural de las lesiones cerebrales del prematuro, practicaron una RM a los dos días de vida y a la edad de término a niños menores que 30 semanas de edad gestacional al nacer y evaluó los mismos pacientes a los 18 meses de edad corregida. La señal difusa de alta intensidad en la sustancia blanca (DEHSI) fue la lesión más común a la edad de término; su presencia y gravedad se correlacionaron con alteración del neurodesarrollo, pero lesiones en la RM temprana, con excepción de la hemorragia cerebelosa y lesiones destructivas del parénquima, no tuvieron clara relación con el seguimiento¹⁰⁵.

La neuropatología de estas lesiones (DEHSI) todavía no está establecida pero por su presencia en 75-80% de las RM a término podría especular que fuese esta lesión el sustrato radiológico de la alta incidencia de déficits neurocognitivos en prematuros. La DEHSI podría representar un retraso en la maduración de sustancia blanca o una lesión difusa de la misma¹³⁶.

La RM tiene su indicación para la detección de las lesiones adyacentes. Allin et al. encuentran una significativa reducción del volumen del cerebelo en prematuros y Srinivasan et al. demuestran un 23% de reducción del volumen del cerebelo solamente si existe lesión supratentorial asociada, como LPV, dilatación ventricular o quistes porencefálicos^{99,137}.

El uso rutinario de la RM en niños pretérminos extremos durante las primeras semanas de la vida postnatal parece impracticable, por la inestabilidad clínica que la mayoría presenta en las primeras semanas de vida extrauterina. Dado que no es posible repetir fácilmente la RM en intervalos cortos de tiempo es necesario establecer la mejor edad para obtener la imagen. De acuerdo con Debillon et al., quienes encontraron una alta concordancia entre RM temprana (primeros 21 días) y RM tardía a la edad de término, la edad ideal sería en la tercera semana de edad postnatal y recomiendan especialmente la RM en el grupo de pacientes donde la ecografía no muestra lesión o muestra lesiones menores¹²³.

2 HIPÓTESIS

Las alteraciones de la ecogenicidad periventricular en el recién nacido prematuro o a término han sido asociadas a un amplio espectro de alteraciones cognitivas, motoras y sensoriales. Mientras que estas secuelas están relativamente bien caracterizadas en los pacientes con leucomalacia periventricular (LPV) quística grave, se sabe mucho menos sobre el significado de la ecodensidades periventriculares transitorias, las ecodensidades difusas o las formas quísticas leves. Mediante el análisis minucioso de los hallazgos de neuroimagen neonatal en un grupo suficientemente extenso de supervivientes de LPV y su correlación con los datos neurológicos y las puntuaciones en evaluaciones neuropsicológicas efectuadas durante seguimiento a largo plazo, así como con los hallazgos de resonancia craneal en la infancia, es posible establecer grupos pronósticos asociados a distintos patrones de alteración ecográfica cerebral neonatal. Los resultados neurológicos y neuropsicológicos deberían diferir de los hallados en prematuros de edad gestacional equivalente y ecografía neonatal normal.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Establecer, en una cohorte de pacientes con LPV, una correlación entre los patrones de neuroimagen por ecografía cerebral neonatal y los de resonancia magnética craneal de seguimiento, así como las secuelas neuromotoras, sensoriales y neuropsicológicas a largo plazo .

3.2 Objetivos específicos

- a) Evaluar la incidencia de trastornos neurológicos en un período de seguimiento de 3 a 12 años.
- b) Establecer el diagnóstico de la capacidad neuromotora funcional a la edad de 3 a 12 años.
- c) Evaluar los trastornos neuropsicológicos en cinco dominios: función ejecutiva y atención, lenguaje, sensoriomotriz, visuoespacial y memoria-aprendizaje, a la edad de 3-12 años.
- d) Correlacionar los hallazgos radiológicos (EPT, LPV grado I y LPV quística) con los resultados de la evaluación motora y de los subtests de desarrollo neuropsicológico, estableciendo subgrupos pronósticos en función de estas correlaciones.
- e) Comparar los resultados neuropsicológicos obtenidos en 82 pacientes de esta serie con un grupo de prematuros controles con ecografías neonatales.

4 PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Se trata de un análisis transversal en una cohorte de recién nacidos prematuros con o sin LPV que presentaron diagnóstico ecográfico neonatal de alteración de la ecogenicidad periventricular seguida prospectivamente, junto con sujetos nacidos a término que también presentaron dicha lesión.

4.2 Población estudiada

Fueron incluidos los pacientes con antecedente de alteración de sustancia blanca periventricular diagnosticada por ecografía en el período neonatal en nuestro centro y seguidos en consultas externas de Neurología o los pacientes remitidos desde otros centros para seguimiento neurológico con antecedente contrastado de haber sufrido dicha alteración.

- a) Sujetos del estudio: Nacidos entre enero 1994- agosto 2006 con diagnóstico de LPV.
- b) Número de pacientes: 187
- c) Pacientes excluidos: 67 (35,8%)
- d) Pacientes estudiados: 120
- e) Media de edad gestacional 30 semanas y 4 días, media del peso: 1445 gramas
- f) Pacientes nacidos en el hospital Vall d Hebron: 98
- g) Pacientes remitidos para seguimiento neurológico: 22

Fueron excluidos aquellos pacientes con diagnóstico coincidentes de:

- a) Hidrocefalia
- b) Malformaciones congénitas mayores (neurológicas, cardiopatías etc...)

- c) Patologías sistémicas graves (asfixia perinatal grave, trastornos metabólicos...)
- d) Infartos cerebrales
- e) Infecciones congénitas
- f) Retinopatía de la prematuridad grados III-IV con resultado de secuelas visuales
- g) HPIV grados III y IV de Papile¹³⁸

Como grupo control se incluyó 72 ex prematuros apareados, siempre que fue posible, por edad gestacional, sexo y año de nacimiento.

Todos los pacientes fueron citados a seguimiento en Consultas Externas de la Sección de Neurología Infantil del Hospital Vall d'Hebron (HUVH) .

El protocolo fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del HUVH y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores de los pacientes y controles, de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.

4.3 Determinaciones: datos neonatales

- a) Variables continuas: Peso nacimiento, Edad gestacional
- b) Variables dicotómicas: corioamnionitis, maduración de parénquimas fetales (betametasona), tipo de parto, embarazo único o múltiple, presencia de retraso de crecimiento intrauterino (CIUR), Apgar < 6 en el minuto 5, nacido en HUVH o traslado neonatal.

4.4 Evolución neurológica

Retraso en el desarrollo psicomotor

- a) Déficits motores: disfunción neurológica menor (DNM), monoparesia, hemiparesia, diplejia distal, diplejia con dificultad leve en miembros superiores, triplejia, tetraparesia.
- b) Alteraciones oromotoras: distonía orolingual, babeo

- c) Alteraciones neurosensoriales: auditivas (sordera) y/o visuales (déficit visual central: ceguera, nistagmus, estrabismo)
- d) Microcefalia
- e) Epilepsia
- f) Rehabilitación en centros apropiados para estimulación precoz (CDIAP)
- g) Educación compartida o especial

4.5 Evaluación de imágenes de ecografía transfontanelar neonatal

A todos los recién nacidos prétermino se les efectuaron de forma prospectiva estudios ecográficos craneales en el periodo neonatal, según el protocolo del servicio de Neonatología del HUVH:

- a) RN <1500g: una ecografía cerebral en el 3^o -5^o días (ecografía 1), a la 2^a semana (ecografía 2) y a las 36-40 semanas de EG corregida (ecografía 3).
- b) RN >1500g y RN a término: según indicación clínica.

Los estudios fueron realizados con el ecógrafo Acuson Sequoia 512 (Medisales, Inc., Los Alamitos, CA), utilizando transductores de 8-5 MHz.

Se realizaron en la Unidad de Neonatos o en el Servicio de Radiología del HUVH, sin ningún tipo de sedación.

Las imágenes ecográficas se obtuvieron a través de la fontanela anterior con la adquisición de 8 cortes coronales, uno sagital y 3 parasagitales en cada lado. Las fontanelas posterior y mastoidea se emplearon como vías de acceso opcionales en caso necesario, para mejor visualización de las astas occipitales, plexo coroideo y cerebelo.

Las ecografías fueron revisadas por una radióloga pediátrica ciega respecto al diagnóstico neonatal y el seguimiento neurológico. Para 36 exploraciones correspondientes al período 1994-1999 no fue posible la recuperación para una revisión actualizada. En estos casos se utilizó la lectura original (realizada por el mismo radiólogo participante en el estudio) para determinar los hallazgos ecográficos neonatales.

Se utilizó una clasificación modificada de la lesión de sustancia blanca periventricular propuesta por De Vries et al.⁴²:

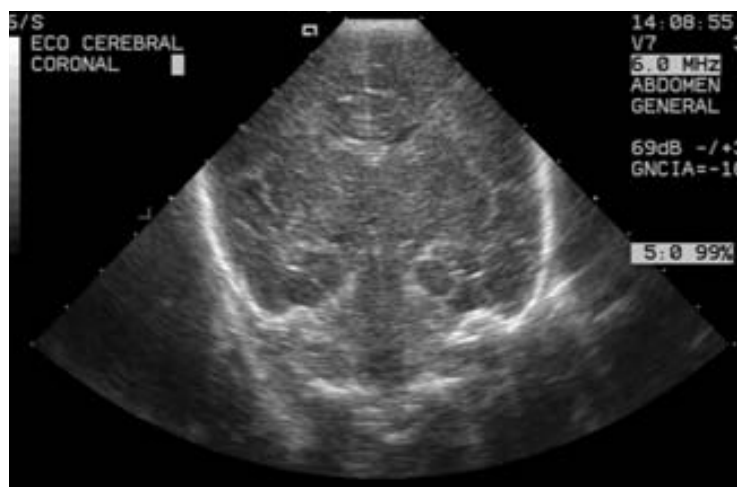
Grupo I: Ecodensidad periventricular transitória-EPT: aumento de la ecodensidad periventricular comparada con el plexo coroideo, con duración inferior a siete días, vista en plano coronal y sagital. Después de su desaparición no se aprecian quistes o dilatación ventricular (Figuras 2-5).

FIGURA 2 - Ecografía transfontanelar, corte coronal, alteración de ecodensidad periventricular transitória



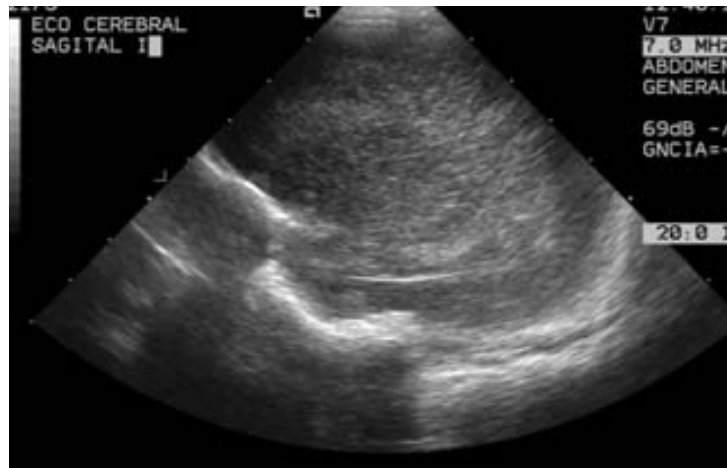
Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

FIGURA 3 - Corte coronal, ecodensidad normal del parénquima cerebral



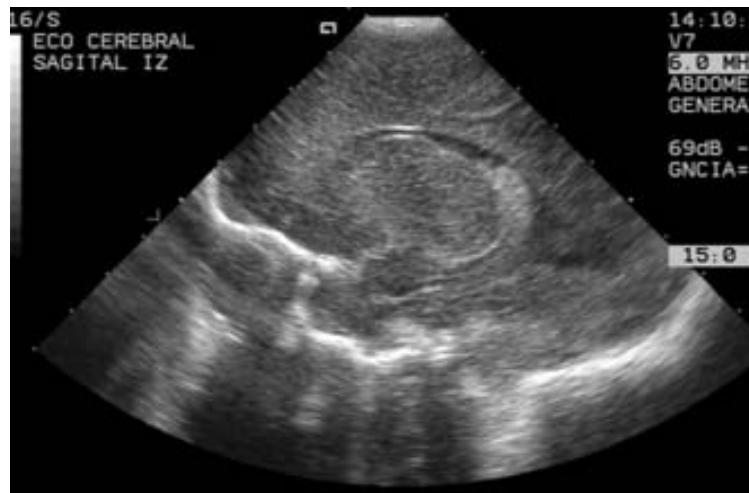
Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

FIGURA 4 - Corte sagital, izquierdo, alteración de ecodensidad periventricular transitoria



Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

FIGURA 5 - Corte sagital izquierdo, ecodensidad normal del parénquima



Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

Grupo II: LPV grado I: aumento de la ecodensidad periventricular comparada con el plexo coroideo, con duración superior a siete días, vista en plano coronal y sagital. Después de su desaparición, no se aprecian quistes o dilatación ventricular.

Grupo III: LPV grado II: hiperecogenicidades periventriculares y pequeños quistes fronto -parietales (Figuras 6-9)

FIGURA 6 - Corte coronal, alteración de ecodensidad periventricular



Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

FIGURA 7 - Corte coronal, quistes parietales en prematuro



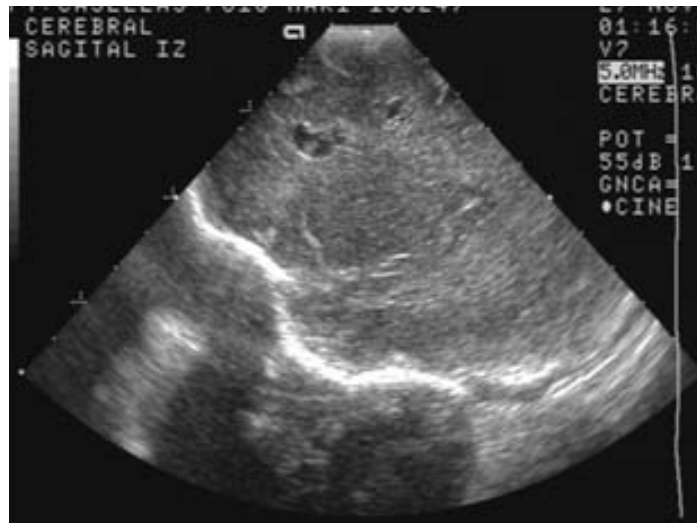
Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

FIGURA 8 - Corte sagital izquierdo, alteración de ecodensidad periventricular



Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

FIGURA 9 - Corte sagital izquierdo, quistes parietales



Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

Grupo IV:LPV grado III: hiperecogenicidades periventriculares y extensas lesiones quísticas que afectan a la sustancia blanca de la región fronto-parietal y occipital (Figuras10-11).

FIGURA 10 - Corte coronal, multiples quistes bilaterias fronto-occipitales



Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

FIGURA 11 - Corte sagital: quistes occipitales



Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

Grupo V:LPV grado IV: hiperecogenicidades periventriculares hasta la sustancia blanca profunda y extensas lesiones quísticas subcorticales.

Adicionalmente se registraron los siguientes ítems:

- a) Tiempo total de seguimiento ecográfico y número de ecografías para cada paciente.
- b) Hemorragia subependimaria (grado I) o intraventricular (grado II), según clasificación de Papile¹²⁸.

4.6 Evaluación de imágenes por resonancia magnética

Durante el seguimiento en la consulta de neurología o de acuerdo con la necesidad clínica, fueron solicitadas resonancias magnéticas cerebrales. Las RMs realizadas en el periodo neonatal no fueron incluidas en este estudio.

Los estudios fueron realizados con el aparato TIM TRIO 3 Tesla (Siemens, Erlangen, Germany) disponible en el Servicio de Radiología del HUVH, bajo anestesia siempre que fue necesario, tras obtener consentimiento informado de los padres o tutores del paciente.

Se obtuvieron, según protocolo habitual, secuencias de imágenes potenciadas en T1, T2, FLAIR, DI y GRE T2* en los tres planos del espacio. Las imágenes de RM se obtuvieron T2 (TR/TE= 5200/92 ms; matriz: 512x307; flip angle 120, slice thickness 4 mm con 1.5 intersection gap) y fluid attenuated inversion recovery (orientación axial TR/TE= 9040/85 ms; TI=2500; 256x71aquisition matrix, flip angle 150, slice thickness 5 mm con 1.5 intersection gap). Las resonancias magnéticas fueron revisadas por una radióloga pediátrica experta, que desconocía el diagnóstico neonatal ecográfico y el seguimiento neurológico.

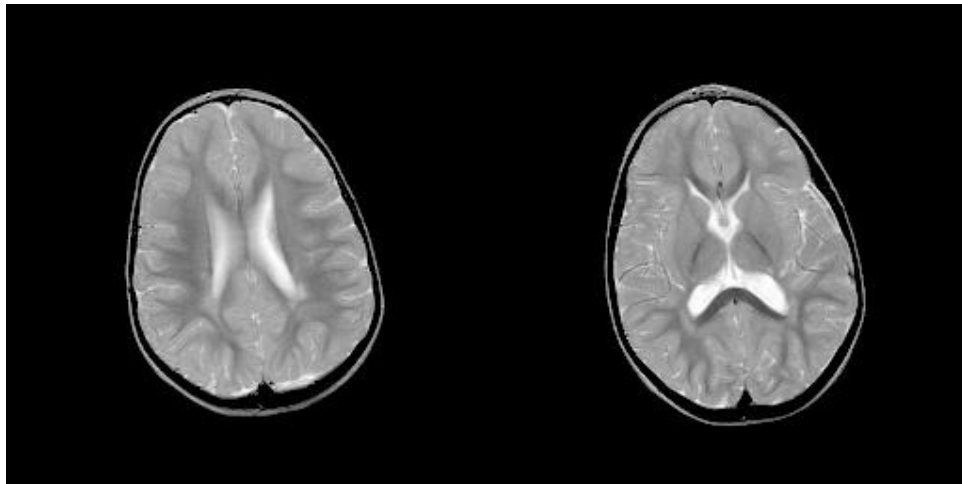
Se utilizó la siguiente clasificación de la lesión de sustancia blanca periventricular, basada en la propuesta por Flodmark et al.¹³⁹: Afectación de la sustancia blanca (SB) hemisférica cerebral.

Alteraciones leves (grado I) (Figuras 12-15):

- a) Lesiones puntiformes de gliosis (high T2) en la sustancia blanca que no rodea los ventrículos (subcortical o paraventricular) y/o pequeñas lesiones quísticas (< ó = 6).
- b) Áreas focales de gliosis en sustancia blanca periventricular (1 zona).

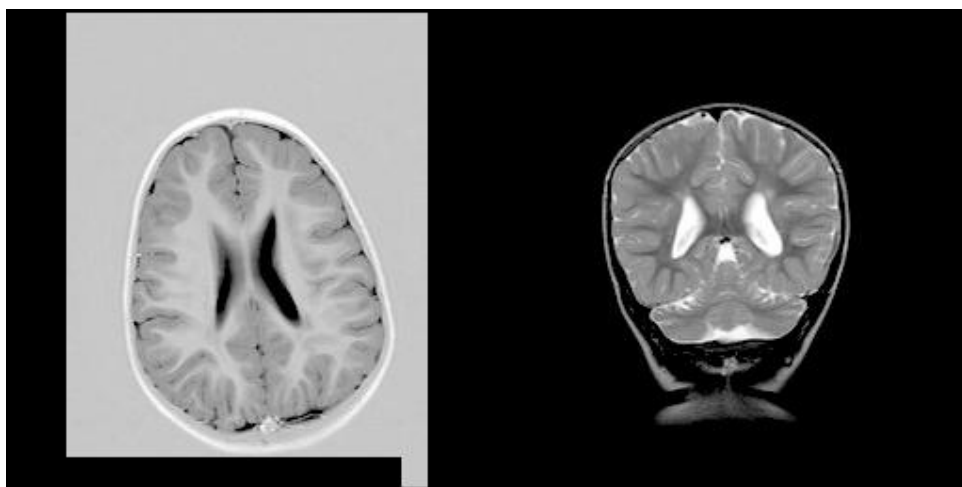
- c) Áreas confluentes (difusas) de gliosis en sustancia blanca periventricular (1 zona) (small rim).
- Reducción del volumen de SB: no hay
 - Tamaño del ventrículo lateral: normal o levemente dilatado
 - Espacio subaracnoide: no hay dilatación

FIGURAS 12-13 - Imagen axial: gliosis periventricular occipital bilateral



Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

FIGURAS 14-15 - Imagen axial e imagen coronal: alteración leve de sustancia blanca

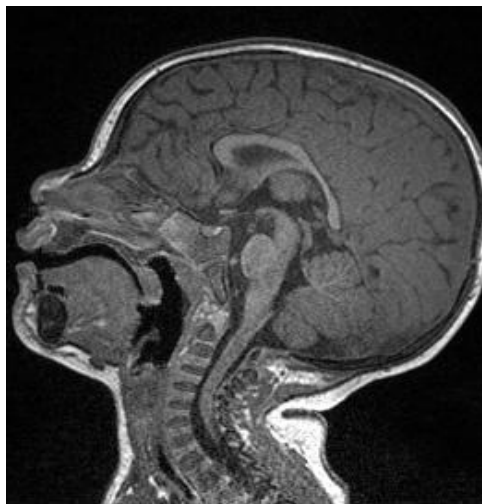


Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

Alteraciones moderadas (grado II- 2 zonas) (Figuras 16-18):

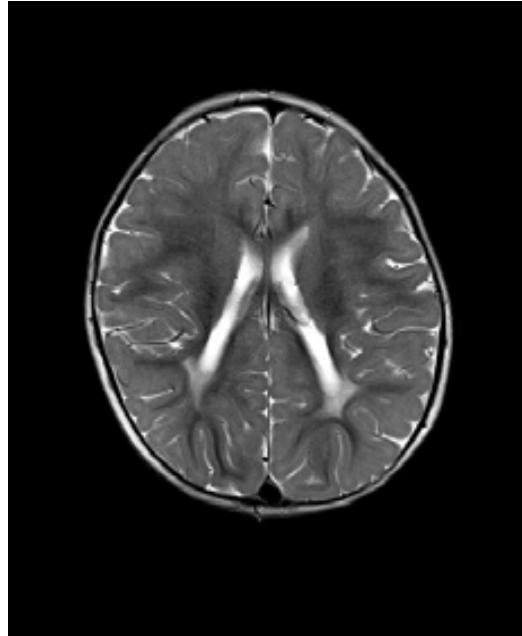
- a) Lesiones puntiformes de gliosis (high T2) en la sustancia blanca que no rodea los ventrículos (subcortical o paraventricular) y/o pequeñas lesiones quísticas (>6).
- b) Áreas focales de gliosis en sustancia blanca que no rodea los ventrículos (subcortical o paraventricular).
- c) Áreas focales de gliosis en sustancia blanca periventricular con extensión focal hacia la sustancia blanca subcortical ó sustancia blanca paraventricular (2 zonas).
- d) Áreas confluentes (difusas) de gliosis en sustancia blanca periventricular con extensión focal hacia la sustancia blanca subcortical ó sustancia blanca paraventricular (2 zonas).
 - Reducción del volumen de SB: leve ó moderada pérdida de sustancia blanca periventricular con pérdida focal subcortical ó paraventricular (2 zonas).
 - Tamaño del ventrículo lateral: moderadamente dilatado y/o con paredes ventriculares irregulares de forma focal (uni o bilateral).
 - Espacio subaracnoidal: no hay dilatación o ligeramente dilatado.

FIGURA 16 - Imagen sagital: adelgazamiento de la porción posterior del cuerpo calloso



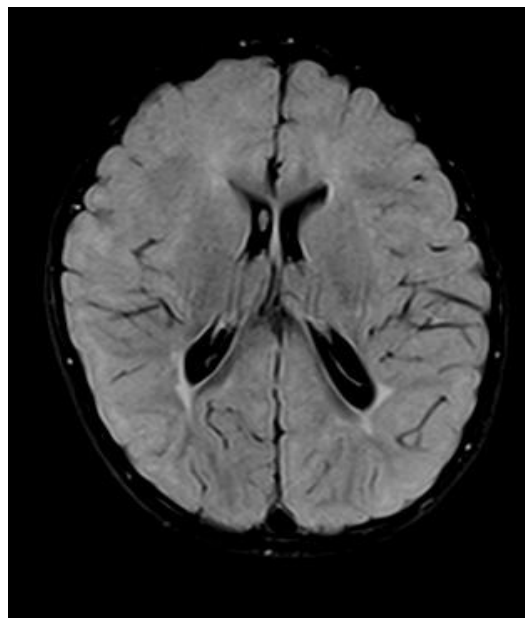
Fonte: arquivo del Hospital Vall d Hebron.

FIGURA 17 - Imagen axial: borde irregular ventricular e hiperseñal de sustancia blanca posterior



Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

FIGURA 18 - Imagen axial FLAIR: aumento de señal periventricular con predominio alrededor de las astas occipitales ventriculares

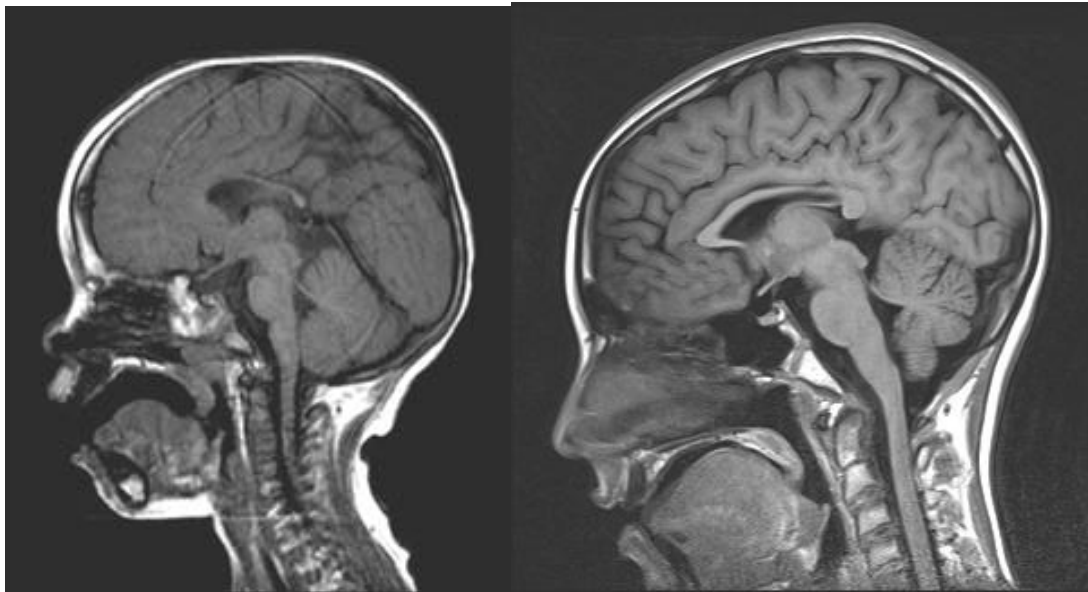


Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

Alteraciones graves (grado III- >2 zonas) (Figura 19-21):

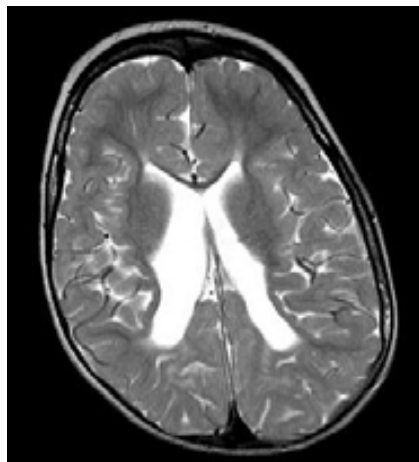
- a) Extensas áreas confluentes de gliosis periventricular con extensión difusa hacia la sustancia blanca subcortical y paraventricular (3 zonas).
- b) Áreas confluentes de gliosis en sustancia blanca que no rodea los ventrículos (subcortical o paraventricular).
- c) Leucomalacia multiquística.
 - Reducción del volumen de SB: marcada pérdida de sustancia blanca periventricular, subcortical y paraventricular (3 zonas).
 - Tamaño del ventrículo lateral: marcadamente dilatado y/o con paredes ventriculares irregulares de forma difusa.
 - Espacio subaracnoide: dilatación moderada o severa.

FIGURA 19 - Imagen sagital reducción del volumen de SB: marcada pérdida de sustancia blanca periventricular, subcortical y paraventricular y adelgazamiento del cuerpo caloso



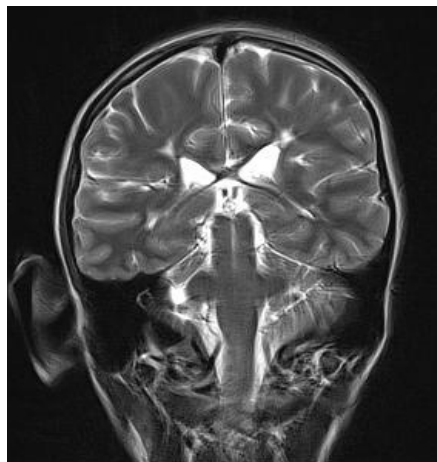
Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

FIGURA 20 - Imagen coronal: áreas confluentes de gliosis en sustancia blanca que no rodea los ventrículos (subcortical o paraventricular)



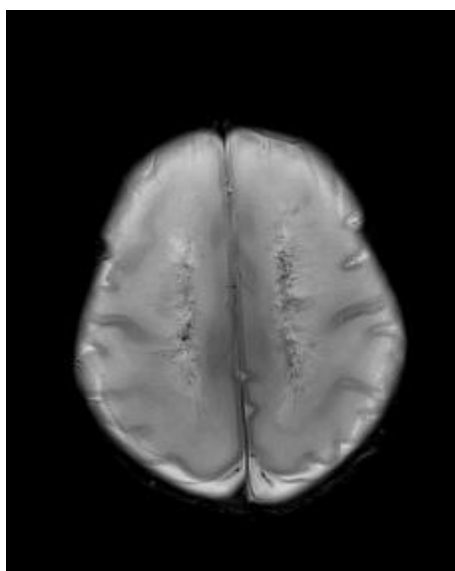
Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

FIGURA 21 - Imagen transversal: reducción del volumen de SB: marcada pérdida de sustancia blanca periventricular, subcortical y paraventricular



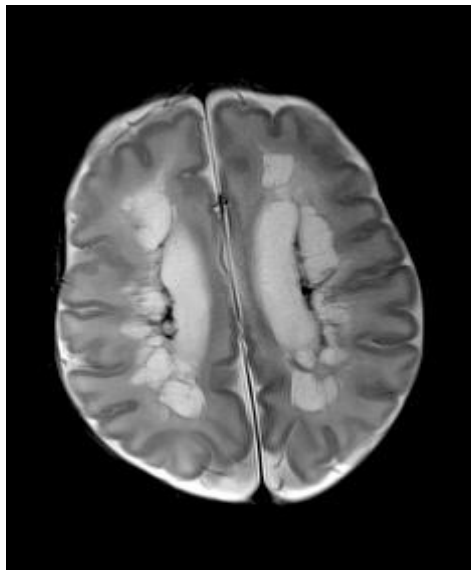
Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

FIGURA 22 - Imagen axial: extensas áreas confluentes de gliosis periventricular con extensión difusa hacia la sustancia blanca subcortical y paraventricular



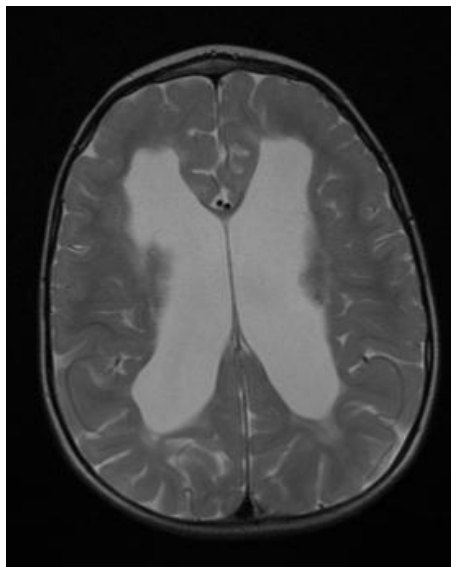
Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

FIGURA 23 - Corte axial: leucomalacia multiquística severa



Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

FIGURA 24 - Imagen axial: dilatación de ventrículos laterales, paredes ventriculares irregulares, espacio subaracnoideo con dilatación moderada



Fonte: archivo del Hospital Vall d Hebron.

Adicionalmente se registraron los siguientes ítems:

Afectación del sistema visual

- a) Presencia o ausencia de lesiones en las radiaciones ópticas (3 zonas):
- b) Sustancia blanca periventricular.
- c) Sustancia blanca paraventricular (destrucción de radiaciones ópticas).
- d) Sustancia blanca subcortical occipital.

Afectación del sistema motor

- a) Presencia o ausencia de lesiones en los tractos cortico-espinales (5 zonas):
- b) Sustancia blanca subcortical por debajo del surco central.
- c) Sustancia blanca centrum semiovale.
- d) Sustancia blanca periventricular.
- e) Cápsula interna.
- f) Tronco encefálico(hiperseñal o atrofia)

Lesión de sustancia gris cortical: alteración focal de señal (high T2) o alteración difusa de señal (high T2) y/o atrofia cortical.

Lesión ganglios basales: alteración de señal (high T2) o atrofia.

Lesión de núcleos talámicos: alteración de señal (high T2), atrofia.

Lesión cuerpo calloso (dividido en 5 partes rostrum, genu, cuerpo, istmo, esplenium): alteración de señal (high T2), atrofia focal = 1 región, atrofia difusa= >1 región.

Lesiones de cerebelo (vermis, hemisferios cerebelosos): atrofia focal, atrofia difusa.

Todas las alteraciones descritas fueron clasificadas en función de si fueron uni o bilaterales.

4.7 Evaluación motora

La capacidad neuromotora funcional fue determinada mediante la escala Gross Motor Function Classification System (GMFCS), descrita inicialmente por Palisano et al.¹⁴⁰. Esta subdividida en 5 grados en relación a la dependencia creciente para realización de actividades diarias y que establece los siguientes niveles de discapacidad:

Nivel 1: camina sin restricciones, pero presenta limitaciones en habilidades motoras más complejas.

- a) <2 años: se sienta en el suelo con las manos libres para coger objetos. Camina entre los 18 meses y 2 años sin ayuda.
- b) 2-4 años: la forma de moverse es básicamente caminar, sin ayuda.
- c) 4-6 años: se sienta en la silla sin ayuda, camina dentro y fuera de casa y sube escaleras.
- d) Inicia carrera y salto.
- e) 6-12 años: corre y salta, pero la velocidad, balance y coordinación están reducidas.

Nivel 2: camina sin aparatos, presenta limitaciones para caminar fuera de casa y en la comunidad.

- a) <2 años: se sienta en el suelo con soporte de las manos, puede levantarse agarrado en un mueble y dar algunos pasos.
- b) 2-4 años: se sienta en el suelo, tiene dificultades en equilibrarse cuando las manos están manipulando objetos, camina con ayuda.
- c) 4-6 años: se sienta en la silla y tiene las manos libres para coger objetos sin ayuda, camina dentro de casa sin ayuda y fuera de casa, en pequeñas distancias. Sube escaleras con apoyo. No corre ni salta
- d) 6-12 años: camina dentro y fuera de casa. Sube escaleras con apoyo. Presenta limitaciones para caminar en superficies desiguales. Mínima habilidad para correr o saltar

Nivel 3: camina con aparatos, presenta limitaciones para caminar fuera de casa y en la comunidad.

- a) <2 años: se sienta en el suelo con apoyo de la espalda.
- b) 2-4 años: necesita ayuda para sentarse. Camina dentro de casa con ayuda.
- c) 4-6 años: se sienta en la silla y con apoyo del tronco y espalda tiene las manos libres. Camina con ayuda, sube escaleras con apoyo.
- d) 6-12 años: camina dentro y fuera de casa con ayuda. Sube escaleras con apoyo.

Nivel 4: presenta movilidad propia limitada. Precisa transporte motorizado fuera de casa.

- a) <2 años: controla la cabeza pero para sentarse en el suelo tiene que apoyar el tronco.
- b) 2-4 años: se sienta con soporte de las manos. Usa aparatos para sentarse y levantarse.
- c) 4-6 años: se sienta en la silla y con apoyo del tronco. Se desplaza en silla, camina con andadores o con apoyo de un adulto, pero presenta dificultades para girarse.
- d) 6-12 años: se desplaza en silla de ruedas.

Nivel 5: presenta severa limitación en la movilidad propia, incluso con el máximo de soporte tecnológico.

- a) <2 años: incapaz en mantener la cabeza y tronco en posturas prona y sentada.
- b) 2-12 años: los movimientos voluntarios están restringidos, todas las funciones motoras están comprometidas.

4.8 Evaluación de las capacidades cognitivas

Se aplicó la prueba NEPSY I - Evaluación neuropsicológica del desarrollo descrita por Korkman et al.¹⁴¹. En la actualidad, se ha validado la prueba en la población española con el objetivo de poder homologar este instrumento de evaluación del neurodesarrollo para población catalana y española¹⁴². En este estudio utilizamos las versiones castellana y catalana de acuerdo con la lengua materna.

Los niños fueron evaluados por dos psicólogas ciegas respecto al diagnóstico ecográfico. Existen dos baterías de pruebas distintas para la aplicación del NEPSY, en función de la edad de los pacientes: una versión para niños de 3 y 4 años y otra para niños de 5 a 12 años.

El NEPSY I está compuesto por un conjunto de subtests a fin de evaluar el desarrollo neuropsicológico en cinco dominios funcionales: atención y ejecución, lenguaje, funciones sensoriomotrices, procesamiento visoespacial y memoria y aprendizaje. Cada dominio tiene sus subtests básicos y suplementarios. A continuación se presentan las pruebas que fueron pasadas en cada uno de los cinco dominios.

Los subcomponentes que evalúan las funciones de **atención y ejecutivas** son:

Niños de 3-4 años:

- a) Velocidad y precisión: prueba atención visual.
- b) Persistencia e inhibición motrices: prueba de la estatua.

Niños de 5-12 años:

- a) Planificación, control, auto regulación y solución de problemas: prueba de la torre.
- b) Velocidad y precisión: prueba atención visual.
- c) La prueba de atención auditiva y disposición de respuesta que evalúa la capacidad de alerta no pudo ser utilizada en este estudio por su tiempo de duración, que hubiese impedido finalizar el test NEPSY en un solo día, plazo acordado con los padres para la administración del test. Se añadió

en este dominio la prueba suplementaria de la estatua, que valora la persistencia e inhibición motrices, y que permitió calcular un percentil de rendimiento respecto a la población general.

Los subcomponentes que evalúan la función de **lenguaje** son:

Niños de 3-4 años:

- a) Capacidad de denominación: prueba de denominar partes del cuerpo.
- b) Capacidad para identificar palabras a partir de sus segmentos y formar una gestalt auditiva: prueba de procesamiento fonológico.
- c) Procesar y responder a instrucciones verbales cada vez sintácticamente más complejas: prueba de la comprensión de instrucciones.
- d) Producción de palabras según categorías fonémicas y semánticas: prueba de fluencia verbal.

Niños de 5-12 años:

- a) Capacidad para identificar palabras a partir de sus segmentos y formar una gestalt auditiva: prueba de procesamiento fonológico.
- b) Acceder con rapidez a palabras que son familiares, y para producirlas: prueba de rapidez de denominación.
- c) Procesar y responder a instrucciones verbales cada vez sintácticamente más complejas: prueba de la comprensión de instrucciones.

Los subcomponentes que evalúan las funciones **sensoriomotrices** son:

Niños de 3-4 años:

- a) Habilidad para imitar la posición de las manos: prueba de imitar posiciones de manos.
- b) Motricidad fina y coordinación visuo-manual: prueba de precisión visuomotriz.

Niños de 5-12 años:

- a) Destreza digital: prueba del golpeteo con los dedos.

- b) Habilidad para imitar la posición de las manos: prueba de imitar posiciones de manos.
- c) Motricidad fina y coordinación visuo-manual: prueba de precisión visuomotriz.
- d) Los subcomponentes que evalúan las funciones de procesamiento **visuoespacial** son:

Niños de 3-4 años:

- a) Integración visuomotriz: prueba de la copia de los dibujos.
- b) Reproducción de figuras geométricas en tres dimensiones: prueba de la construcción de bloques.

Niños de 5-12 años:

- a) Integración visuomotriz: prueba de la copia de los dibujos.
- b) Habilidad para juzgar la orientación de líneas: prueba de las flechas.
- c) Comprensión de las relaciones visuoespaciales y de la direccionalidad: prueba de encontrar la ruta
- d) Los subcomponentes que evalúan las funciones de **memoria y aprendizaje** son:

Niños de 3-4 años:

- a) Memoria narrativa bajo condiciones de recuerdo libre e inducido: prueba de memoria narrativa.
- b) Recuerdo de frases de complejidad y longitud crecientes: prueba de repetición de frases.

Niños de 5-12 años:

- a) Focalización de la atención y memoria: prueba de memoria de caras y nombres.
- b) Memoria narrativa bajo condiciones de recuerdo libre e inducido: prueba de memoria narrativa.

La duración aproximada de la realización del test fue de cuarenta minutos a una hora para niños de 3-4 años y de una hora y cuarto a una hora y media para niños de 5-12 años. Ello motivó que en los pacientes de más de 5 años el dominio de atención-ejecución se evaluara mediante la prueba de la estatua. La menor duración en el grupo de 3-4 años permitió administrar el dominio completo. Los otros cuatro dominios fueron pasados completamente para los dos grupos de edades.

Los resultados de la evaluación se expresaron en términos de puntuaciones típicas (puntuaciones transformadas) y de puntuaciones percentiladas, las cuales, a su vez, pueden ser resumidas mediante un perfil del rendimiento. El perfil del rendimiento representa los patrones relativos fuertes y débiles que el niño manifiesta en los subtests del NEPSY, dentro y a través de los cinco dominios. Estos patrones se pueden comparar con los obtenidos por la muestra de tipificación. Los resultados analizados con los siguientes percentiles: $p > 25$ nivel esperado para la edad y $p \leq 25$ limítrofe y por debajo del nivel esperado.

4.9 Análisis estadísticos

En el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 12.0 (SPSS for Windows, SPSS Inc, Chicago, USA statistical software). Cuando la variable dependiente fue cuantitativa se realizó Análisis Normal de la Varianza (ANOVA) y modelos de regresión lineal y en los casos en que la variable dependiente fue categórica se utilizó el test exacto de Fisher y modelos de regresión logística.

5 RESULTADOS

5.1 Características de la población

Total de pacientes incluidos: 120

TABLA 2 - Subdivisión por año de nacimiento

1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
2	1	3	12	9	8	10	13	11	15	17	16	3

Debe destacarse que a partir del año 2000 se utilizó un ecógrafo de mejor calidad que se incrementaron el número de controles ecográficos rutinarios por paciente.

Antes del año 2000 tenemos un 54% de niños con número de exámenes menor o igual a 3 y 38% de ellos con 4-9 ecografías.

Después del año 2000 hay una inversión de estas cifras: el 33% de los individuos recibieron 3 o menos exploraciones/paciente y 58% tuvieron entre 4-9 ecografías.

TABLA 3 - Peso y edad gestacional media

	Casos			Controles			p*
	N	Media	DE	N	Media	DE	
Peso Nacimiento	118	1445,50	719,79	68	1246,1	416,4	0,021
Edad gestacional	120	30,54	3,73	72	30,91	3,31	0,494

*Test t de Student.

Si hacemos la subdivisión por peso y edad gestacional podemos comprobar que los pacientes fueron grandes prematuros en su mayoría: más de 60% pesaron menos que 1500gramos y más de un tercio nacieron a las 28 semanas o antes.

TABLA 4 - Peso de nacimiento

Peso	≤ 1.000 g	1.000-1.500 g	≥ 1.500 g	≥ 3.000 g
Casos	=36 (30%)	n= 36 (30%)	n=39 (32,5%)	n=7 (5,8%)
Controles	n=18 (24,3%)	n=36 (48,6%)*	n= 11 (14,8%)	n=3 (4,0%)

*p<0.014, test Chi cuadrado.

Puede observarse que hay una mayor proporción de niños con peso entre 1000 y 1500g en el grupo de controles que en el de casos, lo que comporta un menor peso medio al nacer de aquellos (TABLA 3).

TABLA 5 - Edad gestacional al nacimiento

EG	≤ 28 semanas	28-32 sem	≥32- 35sem	≥ 35-37sem	≥ 37sem
Casos	n= 40 (33,3%)	n= 41 (34,1%)*	n=23 (19,1%)	n=4 (3,3%)	n=12 (10%)
Controles	n= 17 (22,9%)	n= 18 (24,3%)	n=19 (25,7%)	n=15 (20,2%)	n=3 (4,0%)

*p<0,001, test Chi cuadrado.

En el grupo de los casos existió una mayor proporción de niños <32 semanas de EG que en el grupo control.

TABLA 6 - Características clínicas perinatales de los pacientes con LPV

	n	NacVall d'Hebron	Corio amnionitis	Cortico terapia	Parto vaginal	Gem	CIUR	Apgar <6
Casos	120	98	28	71	49	36	21	18
	%	81,6	23,3	59,2	40,8	30	17,5	15

De los 22 niños que no nacieron en el Hospital Vall d Hebron: 8 niños fueron trasladados en las primeras 24 horas de vida, 13 niños fueron remitidos a consultas externas de neurología: 3 de ellos antes de 1 año de vida y 10 después de 12 meses.

TABLA 7 - Alteraciones del desarrollo

	n	Retraso Psicomotor	CDIAP	Educación especial/compartida
Casos	120	51	92	21
	%	42,5	76,6	18

TABLA 8 - Secuelas neurológicas

	n	Epilepsia	Microcefalia	Sordera	Ceguera	Nistagmus	Estrabismo	CVI	Distonia/ babeo
Casos	120	14	21	2	7	8	32	47	17
	%	11,6	17,5	1,6	5,8	6,6	26,6	39,2	14,1

CVI= afectación visual cortical: ceguera, nistagmus o estrabismo.

En cuanto a la relación entre el grado de discapacidad según la clasificación GMFCS y los síntomas neuromotores, llama la atención que 5 niños con monoparesia, 3 hemiparéticos y 8 niños dipléjicos pudieron ser clasificados como GMFCS grado 0 (ningún de estos pacientes fue clasificado antes de los 2 años de edad.) Del total de niños estudiados casi la mitad, 48,3%, presenta PC.

TABLA 9 - Clasificación motora: GMFCS y secuelas motoras

GMFCS	n	DNM	PC	Monoparesia	Hemiparesia	Diplejia	Triplejia	Tetraparesia
Grado 0	78 - 65,0%	6	16	5	3	8	0	0
Grado 1	12 - 10,0%	0	12	2	1	8	0	1
Grado 2	11 - 9,2%	0	11	0	1	10	0	0
Grado 3	9 - 7,5%	0	9	0	0	1	0	8
Grado 4	2 - 1,6%	0	2	0	0	0	1	1
Grado 5	8 - 6,6%	0	8	0	0	0	0	8
Total	120	6-5%	58-48,3%	7-5,8%	5-4,2%	27-22,5%	1-<1%	18-15%

5.2 Ecografía transfontanelar

De la población de estudio, en 112 niños constaba ecografía neonatal, en 8 no se practicó (diagnóstico de LPV retrospectivo) o eran de otro hospital y no había informe de la exploración en la documentación disponible.

El número de ecografías/ niño durante el ingreso fue - menos de 2 ecografías: n=22; entre 3 y 4 ecografía: n=54; y más de 5 ecografías: n= 32, sin datos, 6 niños.

95 de ellas resultaron alteradas (LPV y/o HPIV).

17 fueron informadas como normales.

78 (68%) ecografías fueron revisadas de nuevo en el presente estudio.

TABLA 10 - Clasificación por ecografía, peso de nacimiento y edad gestacional

Grado LPVV	n	%	Peso nacimiento			Edad gestacional		
			Media	Desviación	Mediana	Media	Desviación	Mediana
EPT	25	29,4	1347,9	575,8	1245,0	30,2	2,9	30,0
LPV I	31	36,5	1458,8	685,1	1360,0	30,5	3,8	30,0
LPV II-IV	29	34,1	1401,8	706,7	1265,0	30,2	4,1	30,0
Total	85	100	1406,9	656,3	1295,0	30,3	3,6	30,0

No existieron diferencias significativas en relación a peso y edad gestacional entre los tres grupos, según la prueba no paramétrica de Mann Whitney.

Algunos niños presentaban asimetría de las lesiones y fueron clasificados por el grado más alto de la LPV.

De las ecografías con LPV, la localización fue: frontal: n=3; parietal: n=2; occipital: n= 16; fronto-parietal: 4; fronto-occipital: 8; parieto occipital: 16; fronto-parieto- occipital: n=27.

5.2.1 Otras lesiones asociadas

44 (36%) niños presentaban hemorragia periintraventricular grados I o II; en 7 la HPIV era aislada sin ninguna otra alteración.

32 de ellos presentaban dilatación ventricular.

5.2.2 Asociación de la ecografía con datos neonatales y alteraciones del desarrollo

TABLA 11 - Características perinatales

	n	Nac Vall d Hebron	Corio amnionitis	Cortico terapia	Parto vaginal	Gem	CIUR	Apgar <6
EPT +	56	52	14	38	22	20	13	10
LPV I	%	92,8	25	67,8	39,2	35,7	23,2	17,8
LPV II- IV	29	24	7	18	14	10	2	4
	%	82,7	24,1	62	48,2	34,4	6,8	13,7
p		0,263	1,000	0,808	0,356	1,000	0,076	0,764

Test chi cuadrado.

TABLA 12 - Alteraciones del desarrollo

	n	Retraso psicomotor	CDIAP	Educación especial
EPT+LPVI	56	14	39	0
	%	25	69,6	0
LPV II- IV	29	15	27	11
	%	51,7	93,1	37,9
p		0,017	0,071	<0,0001

Test chi cuadrado.

TABLA 13 - Secuelas neurológicas y motoras

	n	Epilepsia	Microcefalia	CVI	PC	DNM	Monoparesia	Diplejia	Triplejia	Tetraparesia	Distonia/ babeo
EPT+	56	1	6	11	12	2	2	9	0	1	2
LPVI	%	1,8	10,7	19,6	21,4	3,6	3,6	16,1		1,8	3,6
LPV II- IV	29	7	8	14	19	1	1	4	1	9	3
	%	24,1	27,6	48,3	65,5	3,4	3,4	13,8		31,0	10,6
p		0,002	0,065	0,011	p<0,001	1,000	1,000	1,000	0,341	p<0,001	0,332

Test chi cuadrado.

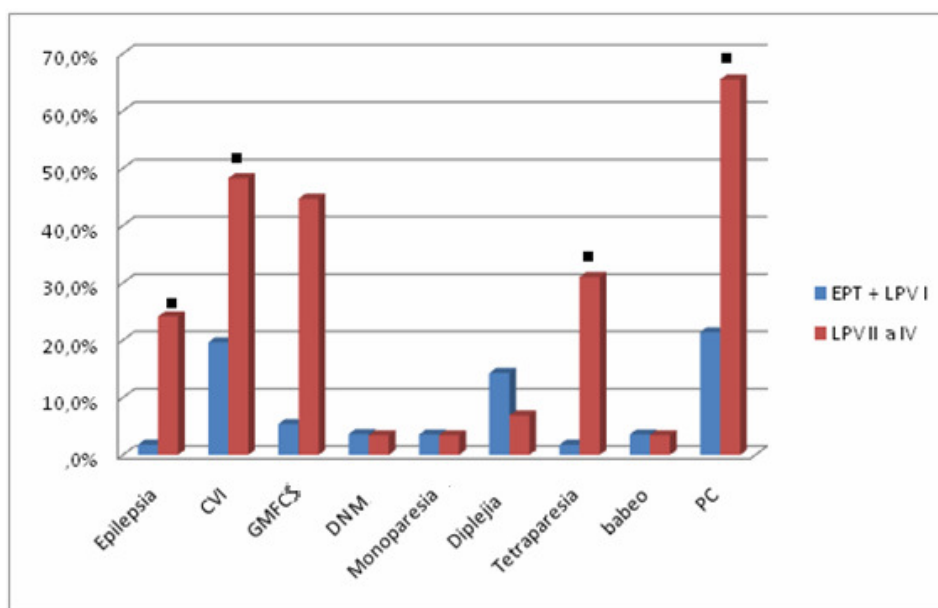
Los pacientes con lesiones quísticas (LPV grados II-IV) mostraron diferencias significativas en la incidencia de epilepsia, trastorno visual de origen central y trastornos neuromotores (parálisis cerebral), incluyendo 4 casos con hemiparesia (13,8%).

En el grupo con lesiones no quísticas, todos los niños que tenían discapacidad según el GMFCS correspondían al subgrupo con LPVI. Todos los niños con EPT se hallaban dentro de la normalidad funcional motriz (grado 0). Casi la mitad de los pacientes con lesiones quísticas presentaron también un GMFCS grado 0.

TABLA 14 - Secuelas neuromotoras en la LPV: distribución según grado de discapacidad motriz (GMFCS)

	n	GMFCS					
		Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
EPT+ LPVI	56	49	4	2	1	0	0
	%	87,5	7,1	3,6	1,8		
LPV II- IV	29	14	2	3	3	2	5
	%	48,2	6,8	10,6	10,6	6,8	17,2

FIGURA 25 - Secuelas neurológicas y motoras en relación al diagnóstico ecográfico



5.2.3 Comparación de los diferentes grupos según criterios ecográficos con el grupo control

Si analizamos la relación de las secuelas neurológicas y motoras entre los grupos, los resultados mostraron peor evolución en todos los casos en comparación con el grupo de prematuros control.

- Subgrupo EPT

TABLA 15 - EPT vs. controles: retraso psicomotor y CVI

	n	Retraso psicomotor	CVI
EPT	25	3	3
	%	12	12
Controles	72	0	0
p		0,015	

En cambio, no hubo diferencia significativa entre EPT vs. controles en la incidencia de epilepsia, sordera, DNM, monoparesia, hemiparesia, diplejia, triplejia, tetraparesia, distonia y PC.

- Subgrupo LPV grado I

TABLA 16 - LPV I vs. controles

	n	Retraso psicomotor	CVI	PC	Diplejia
LPV I	31	11	8	10	8
	%	35,5	25,8	32,3	25,8
Controles	72	0	0	0	0
p		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

No hubo diferencia significativa entre LPV I vs. controles en la incidencia de epilepsia, sordera, DNM, monoparesia, hemiparesia, triplejia, tetraparesia y distonia .

- Subgrupo alteraciones no quísticas - EPT +LPV gradol

TABLA 17 - EPT+ LPVI vs. controles

	n	Retraso psicomotor	CVI	PC	Diplejia
EPT + LPV I	56	14	11	12	9
	%	25	19,6	21,4	16,1
Controles	72	0	0	0	0
P		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

No hubo diferencia significativa entre EPT+ LPVI vs. controles en la incidencia de epilepsia, sordera, DNM, monoparesia, hemiparesia, triplejia, tetraparesia y distonia.

- Subgrupo alteraciones quísticas - LPV II - IV

TABLA 18 - LPV II, III y IV vs. controles

	n	Retraso	Epilepsia	CVI	Hemiparesia	Diplejia	Tetraparesia	PC	Distonia
LPV II- IV	29	15	7	14	4	4	9	19	3
	%	51,7	24,1	48,3	13,8	13,8	31	65,5	10,3
Controles	72	0	0	0	0	0	0	0	0
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,006	0,006	<0,001	<0,001	0,021

No hubo diferencia significativa entre LPVII- IV vs. controles en la incidencia de sordera, DNM, monoparesia y triplejia.

- Grupo total de casos con LPV

TABLA 19 - LPV no quísticas + LPV quísticas vs. controles

	n	Retraso	Epilepsia	CVI	Monoparesia	Diplejia	Tetraparesia	PC	Distonia
Casos	120	51	14	38	7	27	18	58	12
	%	42,5	11,7	31,7	5,8	22,5	15	48,3	10
Controles	72	0	0	0	0	0	0	0	0
	p	<0,001	0,001	<0,001	0,046	<0,001	<0,001	<0,001	0,004

No hubo diferencia significativa entre todos los casos vs. controles en la incidencia de a sordera, DNM, hemiparesia y triplejia.

5.3 Resonancia magnética

De las 74 RM craneales realizadas se pudieron revisar 58 (78%).

La edad de realización del examen fue: antes de los 24 meses de edad: n=18; entre los 24 y 36 meses: n= 20; de los 37 a los 60 meses: n= 15 y después de los 60 meses: n= 5 niños.

TABLA 20 - Clasificación por resonancia, peso de nacimiento y edad gestacional

Grado LPV	n	%	Peso nacimiento			Edad gestacional		
			Media	Desviación	Mediana	Media	Desviación	Mediana
Leve	17	29,3	1581,47	728,51	1370,00	30,8	4,2	30,0
Moderado	19	32,8	1353,95	750,36	1040,00	29,6	4,3	28,0
Grave	22	37,9	1561,77	899,16	1385,00	31,1	3,8	31,0
Total	58	100,0	1499,47	797,00	1300,00	30,5	4,1	30,0

No existieron diferencias significativas en relación a peso y edad gestacional entre los tres grupos de gravedad de LPV por RM, según la prueba no paramétrica de Kruskal- Wallis.

Algunos exámenes pudieron ser clasificados en dos grados, si hubo asimetría en la lesión, fue considerado el grado más grave.

La localización fue frontal: n=3; parietal: n=4; occipital: n=0; fronto -parietal: n=7;fronto- occipital: n=0; parieto-occipital: n=10; fronto-parieto-occipital: n=33

5.3.1 Otras lesiones asociadas

La lesión en el sistema visual fue encontrada en 15 de las RMs revisadas y en el sistema motor en 8 de los 58 exámenes revisados.

5.3.2 Relación de los hallazgos de RM con los datos neonatales y alteraciones del desarrollo

En cuanto a las características perinatales los tres grupos, estos son muy homogéneos en relación a las mismas, a excepción del parto vaginal que para la LPV grave representa casi 50% de los partos mientras la LPV leve y moderada menos del 5%. Hay más niños con retraso de crecimiento intrauterino en el grupo de lesiones leves (diferencia estadísticamente significativa).

Por lo que respecta al desarrollo, como ya es previsible, cuanto más grave es la lesión aumenta el porcentaje de retraso y con esto la necesidad de centros especiales de atención precoz y educación especial.

TABLA 21 - Características perinatales

	n	Nac Vall d Hebron	Corio amnionitis	Cortico terapia	Parto vaginal	Gem	CIUR	Apgar <6
LPV leve	17	14	3	11	8	1	5	3
	%	82	1,8	64,7	4,7	0,6	2,9*	1,8
LPV moderada	19	14	5	10	8	3	0	2
	%	73,6	2,6	52,6	4,2	1,6		1,0
LPV grave	22	13	3	7	11	6	3	2
	%	59	1,4	3,1	50	27,2	1,4	0,9
p		0,319	0,581	0,304	1,000	0,189	0,034	0,882

Test chi cuadrado.

TABLA 22 - Alteraciones del desarrollo

	n	Retraso psicomotor	CDIAP	Educación especial
LPV leve	17	4	10	2
	%	23,5	58,8	11,8
LPV moderada	19	7	16	1
	%	37	84	5
LPV grave	22	16	20	13
	%	73	90,9	59
p	0,009	0,005	0,009	□ 0,0001

Test chi cuadrado.

TABLA 23 - Secuelas neurológicas y motoras

	n	Epilepsia	Microcefalia	CVI	PC	DNM	Mono paresia	Diplejia	Tri plejia	Tetra paresia	Distonia/ babeo
LPV leve	17	1	1	2	10	0	3	6	0	0	1
	%	5,9	5,9	11,8	58,8		17,6	35,3			5,9
LPV moderada	19	0	5	9	10	4	1	8	0	1	0
	%		26	47,4	52,6	21,1	5,3	42,1		5,3	
LPV grave	22	8	8	14	21	0	1	6	1	10	5
	%	36,4	36,4	63,6	95,5		4,5	27,3	4,5	45,5	22,7
p		0,002**	0,071	0,003**	0,004**	0,015*	0,424	0,576	1,000	<0,001**	0,041*

Test chi cuadrado.

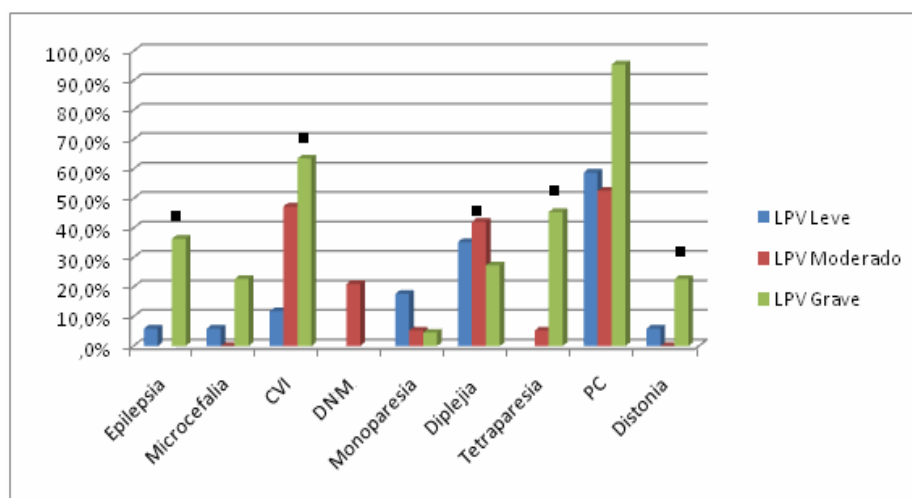
Los pacientes con LPV leve siempre correspondieron a GMFCS entre grados 0 y 2. En el caso de LPV grave, predominan los casos con discapacidad pero incluso en este grupo hay un 22,4% de niños con GMFCS grado 0.

TABLA 24 - Secuelas neurológicas y motoras

	n	GMFCS					
		Grado 0●	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
LPV leve	17	11	5	1	0	0	0
	%	64,7	29,4	5,9			
LPV moderada	19	14	3	0	2	0	0
	%	73,7	15,8		10,5		
LPV grave	22	5	2	4	5	2	4
	%	22,7	9,1	18,2	22,7	9,1	18,2

● Normalidad neuromotora.

FIGURA 26 - Secuelas neurológicas y motoras en relación al diagnóstico de la resonancia magnetica



5.3.3 Comparación de los diferentes grupos según criterios de RM con el grupo control

Si analizamos la relación de las secuelas neurológicas y motoras entre los grupos, los resultados mostraron peor evolución de los mismos frente al grupo de prematuros control.

TABLA 25 - LPV leve, moderada y grave vs. controles

	n	Retraso psicomotor	Epilepsia	CVI
LPV leve	17	4	1	2
	%	23,5	5,9	11,8
LPV moderada	19	7	0	9
	%	36,8		47,4
LPV grave	22	16	8	14
	%	72,7	36,4	63,6
Controles	72	0	0	0
p		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

Test chi cuadrado.

Si consideramos las secuelas motoras, también existen diferencias significativas :

TABLA 26 - LPV leve, moderada y grave vs. controles: secuelas motoras

	n	DNM	PC	Monoparesia	Hemiparesia	Diplejia	Triplejia	Tetraparesia	Distonia
Leve	17	0	10	3	1	6	0	0	1
	%	0	58,8	17,6	5,8	35,2	0	0	5,8
Moderada	19	4	10	1	0	8	0	1	0
	%	21	52,6	5,2	0	42,1	0	5,2	0
Grave	22	0	21	1	3	6	1	10	5
	%	0	95,4	4,5	13,6	27,2	4,5	45,4	22,7
Controles	72	0	0	0	0	0	0	0	0
p		0,001	<0,0001	0,008	0,011	<0,0001	0,443	<0,0001	<0,0001

Test chi cuadrado.

También se analizaron las secuelas en función de diferentes subgrupos establecidos en función de la topografía de la lesión por RM: lesión de sustancia gris cortical; lesión de ganglios de la base; lesión en tálamo, lesión en cuerpo caloso.

TABLA 27 - Lesión de sustancia gris cortical, de ganglios de la base, tálamo, cuerpo caloso

	n	Retraso	Epilepsia	Microcefalia	CVI	DNM	Mono paresia	Diplejia	Tetra paresia	PC
Lesión subs gris cortical	12	9	3	4	9	0	0	3	5	8
	%	75	25	33,3	75			25	41,6	66,6
Lesión ganglios base	24	17	7	8	18	1	0	6	10	16
	%	70,8	29,1	3,33	75	4,1		25	41,6	66,6
Lesión tálamo	28	17	11	10	23	1	1	8	11	20
	%	60,7	39,2	35,7	82,1	3,5	3,5	28,5	39,2	71,4
Lesión cuerpo caloso	23	16	7	9	19	2	0	7	9	16
	%	69,5	30,4	39,1	82,6	8,6		30,4	39,1	69,5

TABLA 28 - Localización de las lesiones

	n	Retraso	Epilepsia	Microcefalia	CVI	DMN	Mono paresia	Diplejia	Tetra paresia	PC
Lesión fronta	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lesión parietal	4	0	0	0	0	0	2	1	0	3
Lesión F-P	7	1	0	0	2	0	2	3	0	5
Lesión P-O	10	4	1	3	3	3	0	4	0	4
Lesión F-P-C	33	20	7	9	26	2	1	11	10	22

F-P: fronto -parietal; P-O: parieto -occipital; F-P-O: fronto -parieto -occipital.

Fueron consideradas las lesiones de la vía visual y vía motora completas (criterios de Flodmark modificado por N. Mayolas) y las secuelas de las mismas.

TABLA 29 - Lesión vía visual completa

	n	Retraso	Epilepsia	Microcefalia	CVI	DNM	Mono paresia	Diplejia	Tetra paresia	PC
Lesión visual completa	15	10	4	6	15	0	0	3	7	12
	%	66,6	26,6	40	100			20	46,6	80

CVI= Estrabismo: 9 Ceguera: 3 Nistagmus: 3

Cabe destacar que las puntuaciones del test Nepsy (ver más adelante) en el dominio visuomotor se hallaron $p \leq 25$: n=4 (26,6%) y $p > 25$: n=6 (40%); mientras que en cinco pacientes, (33,3 %), no se pudo administrar el test.

TABLA 30 - Lesión vía motora completa

	n	Retraso	Epilepsia	Microcefalia	CVI	DNM	Mono paresia	Diplejia	Tetra paresia	PC
Lesión motora completa	8	6	4	4	10	0	0	1	5	7
	%	75	50	50	100			12,5	62,5	87,5

GMFCS: grado 0:2 (25%) ; grado 1: 0; grado 2: 1; grado 3: 2; grado 4: 0; grado 5: 3 (38%)

Las puntuaciones NEPSY en el dominio sensoriomotriz (ver más adelante) se hallaron $p \leq 25$: 3 (38%) y $p > 25$: 1 (13%) y en 4, 50% de los pacientes, no pudo administrar el test.

5.4 Comparación diagnóstico por ecografía y resonancia

Si hacemos la comparación de métodos, a pesar de que la ecografía fue realizada en el período neonatal y la RM es de seguimiento y muestra lesiones definitivas y cicatrices, es interesante comprobar que entre los casos en que la ecografía diagnóstica lesión no quística en casi un 20% de las RM de seguimiento de los mismos niños, tenemos alteraciones graves. Por el contrario, un tercio de las lesiones quísticas diagnosticadas por ecografía muestran RM con alteraciones leves.

Más de la mitad de los casos tuvieron un GMFCS grado 0, pero casi un tercio de los pacientes corresponden a los grados 2-3.

TABLA 35 - Secuelas neurológicas y motoras

	GMFCS						
	n	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
ECO	17	10	2	3	2	0	0
Normal	%	58,8	11,7	17,6	11,7		

Estudios de RM en el grupo con Ecografía neonatal normal:

En 14 pacientes el diagnóstico se realizó por RM, de las cuales 9 pudieron ser revisadas para este trabajo, encontrando lesión leve: n= 2; moderada n=4 y grave n=3.

5.5 Secuelas neuropsicológicas (NEPSY)

Se seleccionaron 120 niños con LPV candidatos a pasar la prueba, de ellos se pudo administrar el test a 83;

- Grupo de edad 3-4 años: 35 pasaron la prueba;
Excluidos:
10 niños no fueron localizados;
16 niños por imposibilidad de pasar la prueba (10 de ellos no tenían la edad mínima para pasar en el momento del fin del estudio y 6 de ellos porque tienen secuelas graves).
- Grupo de edad 5-12 años: 48 pasaron la prueba;
Excluidos:
6 niños no fueron localizados;
6 niños por imposibilidad de pasar la prueba debido a secuelas graves
Niños ex-prematuros control, candidatos a pasar la prueba: 70;

- Grupo de edad 3-4 años: 21 pasaron la prueba;
Excluidas:
2 niñas que tenían la edad límite de 3 años y no consiguieron pasar la prueba
- Grupo de edad 5-12 años: 49 pasaron la prueba; (ningún excluido).

TABLA 36 - NEPSY- grupo LPV y controles, porcentaje de pacientes con puntuación percentilada inferior a la normalidad ($p \leq 25$) en los cinco dominios, divididos por edad

≤p25	Atención- ejecución/ Estatua		Lenguaje		Sensorio- motor		Visuoespacial		Memoria	
	caso	control	casos	control	caso	control	caso	control	caso	control
	s								s	
3-4 años	21	9	21	7	17	3	13	4	19	7
%	60	42.8	60	33.3	48.5	14.2	37.1	19	54.2	33.3
P		0,338		0,557		0,531		1,000		0,925
5-12 años	14	15	26	12	24	16	17	6	16	8
%	29.1	30.6	54.1	24.4	50	32.6	35.4	12.2	33.3	16.3
p		0,001		1,000		0,408		1,000		1,000

3-4 años casos: 35; controles: 21; 5-12 años casos :48; controles: 49.

5.6 Ecografía y NEPSY

- EPT vs. controles

Si analizamos las puntuaciones totales directas de las pruebas neuropsicológicas y comparamos los resultados entre el grupo EPT y el de los controles los resultados son significativos en los dominios lenguaje y visuoespacial.

Por la imposibilidad en pasar el dominio atención ejecución de forma completa no se pudo dar la puntuación directa de este dominio. En su lugar, las

tablas reflejan los valores percentilados de los subtest de ese dominio que pudieron pasarse a todos los niños en las diferentes edades.

TABLA 37 - EPT vs. controles: puntuaciones directas

Dominios		Score	p
Lenguaje	EPT	88.00	0.034
	Controles	97.00	
Sensoriomotriz	EPT	92.00	0.290
	Controles	98.00	
Visuoespacial	EPT	104.00	0.012
	Controles	107.00	
Memoria	EPT	92.00	0.138
	Controles	101.00	

Test de Mann-Whitney.

Si analizamos la puntuación percentilada de cada dominio los resultados son:

TABLA 38 - EPT vs. controles: porcentaje de pacientes con puntuación percentilada inferior a la normalidad ($\leq p25$)

	Aten Ejec 3-4	Aten Ejec 5-12	Lenguaje	Sensorio- motor	Visuoespacial	Memoria
EPT	66.7	16.7	57.9	47.4	47.4	47.1
Controles	42.9	32.6	26.8	26.8	14.1	21.4
p	0.282	0.653	0.015	0.100	0.004	0.062
OR (CI 95%)			3,763 (1,315-10,77)		5,490 (1,788-16,85)	

Test chi-cuadrado.

- LPV I vs. controles

Si analizamos las puntuaciones totales directas de las pruebas neuropsicológicas los resultados son significativos en las puntuaciones del dominio lenguaje.

Por la imposibilidad en pasar el dominio atención ejecución de forma completa no se pudo dar la puntuación directa de este dominio. En su lugar, las tablas reflejan los valores percentilados de los subtest de ese dominio que pudieron pasarse a todos los niños en las diferentes edades.

TABLA 39 - LPV I vs. controles: puntuaciones directas

Dominio		Score	p
Lenguaje	LPV I	88.00	0.015
	Controles	97.00	
Sensoriomotriz	LPV I	94.00	0.529
	Controles	98.00	
Visuoespacial	LPV I	98.00	0.055
	Controles	107.00	
Memoria	LPV I	94.00	0.076
	Controles	101.00	

Test de Mann-Whitney.

Si analizamos la puntuación percentilada de cada dominio los resultados son:

TABLA 40 - LPVI vs. controles: porcentaje de pacientes con puntuación percentilada inferior a la normalidad ($\leq p25$)

	Aten Ejec 3-4	Aten Ejec 5-12	Lenguaje	Sensorio- motor	Visuoespacial	Memoria
LPVI	50.0	42.9	64.7	35.3	16.7	41.2
Controle	42.9	32.6	26.8	26.8	14.1	21.4
P	1.000	0.678	0.005	0.553	0.721	0.121
OR (CI 95%)			5,018 (1,629-15,45)			

Test chi-cuadrado.

- EPT y LPV I vs. controles

Al comparar las puntuaciones totales directas de las pruebas en el grupo conjunto EPT y LPV I (grados leves de LPV) y los controles, hallamos diferencias significativas en los dominios Lenguaje, Visuoespacial y Memoria.

Por la imposibilidad en pasar el dominio atención ejecución de forma completa no se pudo dar la puntuación directa de este dominio. En su lugar, las tablas reflejan los valores percentilados de los subtest de ese dominio que pudieron pasarse a todos los niños en las diferentes edades.

TABLA 41 - EPT y LPV I vs. controles: puntuaciones directas

Dominios		Score	p
Lenguaje	EPT + LPV I	88.00	0.003
	Controles	97.00	
Sensoriomotriz	EPT + LPV I	94.00	0.272
	Controles	98.00	
Visuoespacial	EPT + LPV I	101.00	0.004
	Controles	107.00	
Memoria	EPT + LPV I	93.00	0.035
	Controles	101.00	

Test de Mann-Whitney.

Si analizamos la puntuación percentilada de cada dominio los resultados son:

TABLA 42 - EPT + LPVI vs. controles: porcentaje de pacientes con puntuación percentilada inferior a la normalidad ($\leq p25$)

	Aten Ejec 3-4	Aten Ejec 5-12	Lenguaje	Sensorio- motor	Visuoespacial	Memoria
EPT+LPVI	59.1	30.8	61.1	41.7	32.4	44.1
Controle	42.9	32.6	26.8	26.8	14.1	21.4
p	0.366	1.000	0.001	0.130	0.042	0.022
OR (CI 95%)			4,301 (1,835-10,07)		2,928 (1,122-7,644)	2,895 (1,194-7,018)

Test chi-cuadrado.

- LPV II - IV vs. controles

La comparación de las puntuaciones totales directas de las pruebas neuropsicológicas entre el grupo LPV II - IV (LPV quísticas) y los controles muestra diferencias significativas en los dominios Lenguaje, Sensoriomotriz y Visuoespacial.

Por la imposibilidad en pasar el dominio atención ejecución de forma completa no se pudo dar la puntuación directa de este dominio. En su lugar, las tablas reflejan los valores percentilados de los subtest de ese dominio que pudieron pasarse a todos los niños en las diferentes edades.

TABLA 43 - LPV II - IV vs. controles: puntuaciones directas

Dominios		Score	p
Lenguaje	LPV II- IV	91.00	0.003
	Controles	97.00	
Sensoriomotriz	LPV II- IV	87.00	0.014
	Controles	98.00	
Visuoespacial	LPV II- IV	92.00	0.016
	Controles	107.00	
Memoria	LPV II- IV	96.00	0.416
	Controles	101.00	

Test de Mann-Whitney.

Si analizamos la puntuación percentilada de cada dominio los resultados son:

TABLA 44 - LPVII -IV vs controles: porcentaje de pacientes con puntuación percentilada inferior a la normalidad ($\leq p25$)

	Aten Ejec 3-4	Aten Ejec 5-12	Lenguaje	Sensorio-motor	Visuoespacial	Memoria
LPVII- IV	71.4	22.2	50.0	58.8	33.3	27.8
Controle	42.9	32.6	26.8	26.8	14.1	21.4
p	0.385	0.705	0.087	0.020	0.083	0.544
OR (CI 95%)				3,91 (1,302-11,74)		

Test chi-cuadrado.

- Casos vs. controles

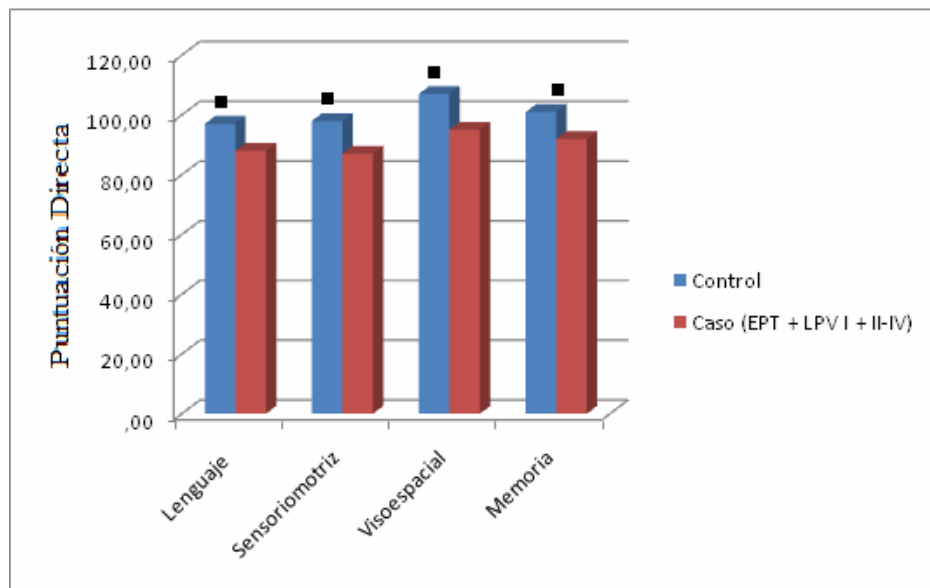
Al comparar las puntuaciones totales directas de las pruebas neuropsicológicas entre el grupo de casos completo y los controles, se encuentran diferencias significativas en todos los dominios analizados.

Por la imposibilidad en pasar el dominio atención ejecución de forma completa no se pudo dar la puntuación directa de este dominio. En su lugar, las tablas reflejan los valores percentilados de los subtest de ese dominio que pudieron pasarse a todos los niños en las diferentes edades.

TABLA 45 - Casos vs. controles: puntuaciones directas

Dominios		Score	p
Lenguaje	Controles	97.00	<0,001**
	Caso	88.00	
Sensoriomotriz	Controles	98.00	0.009
	Caso	87.00	
Visuoespacial	Controles	107.00	<0,001**
	Caso	95.00	
Memoria	Controles	101.00	0.003
	Caso	92.00	

Test de Mann-Whitney** $p < 0.01$ (nivel de confianza de 99%).

FIGURA 27 - Casos vs. controles: puntuaciones

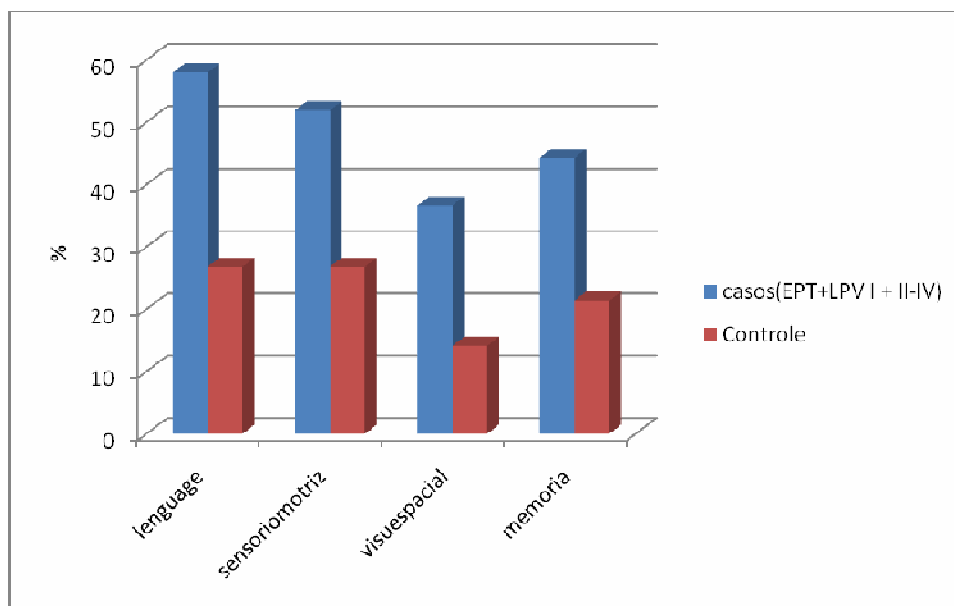
Si analizamos la puntuación percentilada de cada dominio los resultados son:

TABLA 46 - Casos vs. controles: porcentaje de pacientes con puntuación percentilada inferior a la normalidad ($\leq p25$)

	Aten Ejec 3-4	Aten Ejec 5-12	Lenguaje	Sensorio-motor	Visuoespacial	Memoria
Casos	63.6	32.6	58.0	51.9	36.6	44.3
Controles	42.9	36.8	26.8	26.8	14.1	21.4
P	0.167	0.818	<0,001**	0.003**	0.002**	0.003**
OR (CI 95%)			3,783 (1,905-7,514)	2,953 (1,487-5,865)	3,519 (1,572-7,876)	2,917 (1,415-6,011)

Test chi-cuadrado, ** p < 0.01 (nível de confianza de 99%).

FIGURA 28 - Casos vs. controles: puntuaciones directas, percentil ≤ 25



5.7 Resonancia magnética y NEPSY

- LPV vs. controles

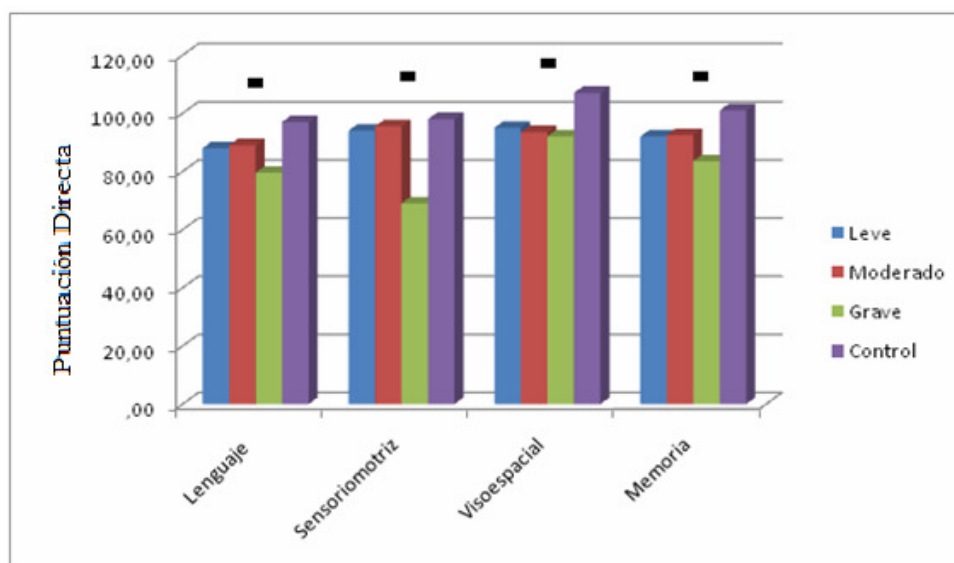
Si comparamos las puntuaciones totales directas de las pruebas neuropsicológicas en los pacientes con diferentes grados de LPV por RM y el grupo control, se obtienen diferencias significativas en los cuatro dominios estudiados.

TABLA 47 - RM vs. controles: puntuaciones directas

Dominios		Score	p
Lenguaje	Leve	88.00	0.003
	Moderado	89.00	
	Grave	79.50	
	Controles	97.00	
Sensoriomotriz	Leve	94.00	<0,001
	Moderado	95.50	
	Grave	69.00	
	Controles	98.00	
Visuoespacial	Leve	95.00	0.001
	Moderado	93.50	
	Grave	92.00	
	Controles	107.00	
Memoria	Leve	92.00	0.012
	Moderado	92.50	
	Grave	83.50	
	Controles	101.00	

Test de Kruskal-Wallis.

FIGURA 29 - Puntuaciones directas de los dominios estudiados en pacientes con diferentes grados de lesión por RM y los controles



Si analizamos las puntuaciones percentiladas existen diferencias significativas en los dominios Lenguaje, Sensoriomotriz, Visuoespacial y Memoria.

TABLA 48 - RM vs. controles: porcentaje de pacientes con puntuación percentilada inferior a la normalidad ($\leq p25$)

	Aten Ejec	Aten Ejec	Lenguaje	Sensorio- motor	Visuoespacial	Memoria
	3-4	5-12				
Leve	87,5	40,0	66,7	46,7	33,3	33,3
Moderada	40,0	62,5	52,9	43,8	35,3	47,1
Grave	100,0	60,0	66,7	78,6	40,0	66,7
Controle	42,9	67,4	19,0	26,8	14,1	21,4
p	0.053	0.639	0.002**	0.002**	0.033**	0.004**

** p < 0.01 (nível de confianza de 99%).

FIGURA 30 - Distribución de las puntuaciones percentiladas obtenidas por cada grupo en el dominio Lenguaje

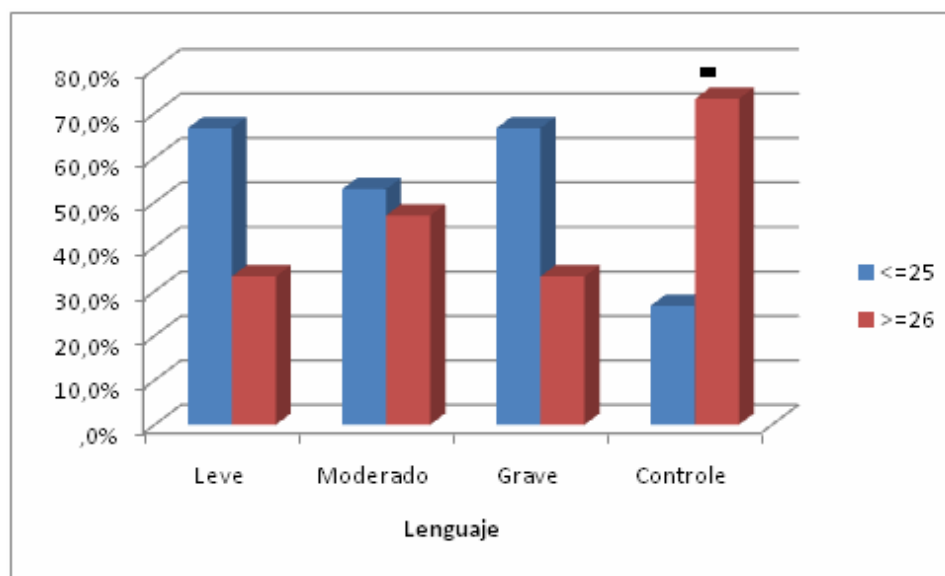


FIGURA 31 - Distribución de las puntuaciones percentiladas obtenidas por cada grupo en el dominio Sensoriomotriz

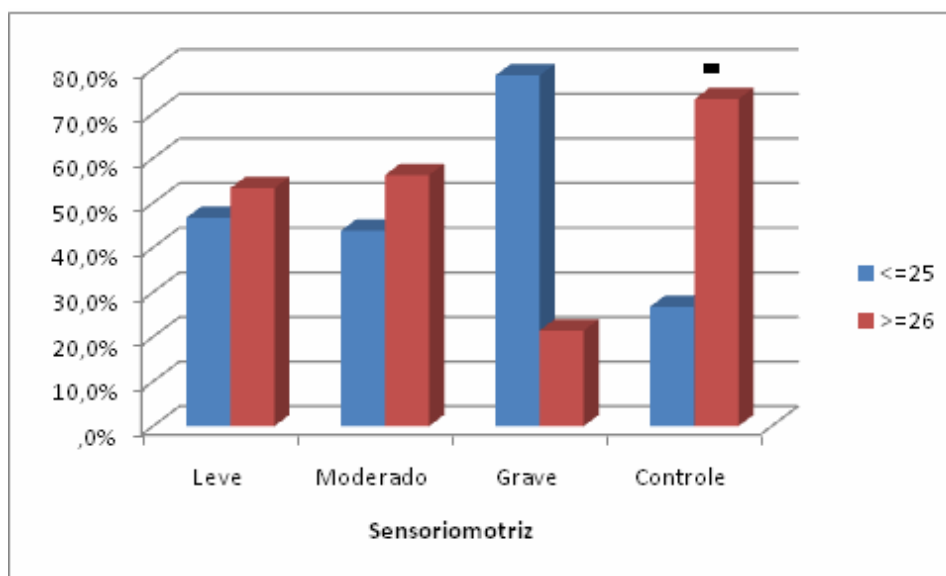


FIGURA 32 - Distribución de las puntuaciones percentiladas obtenidas por cada grupo en el dominio visuoespacial

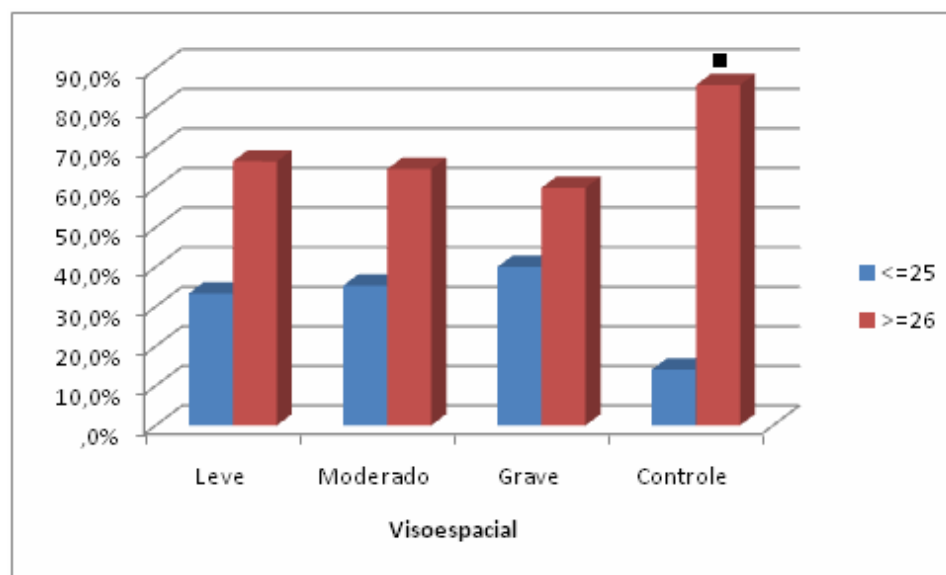
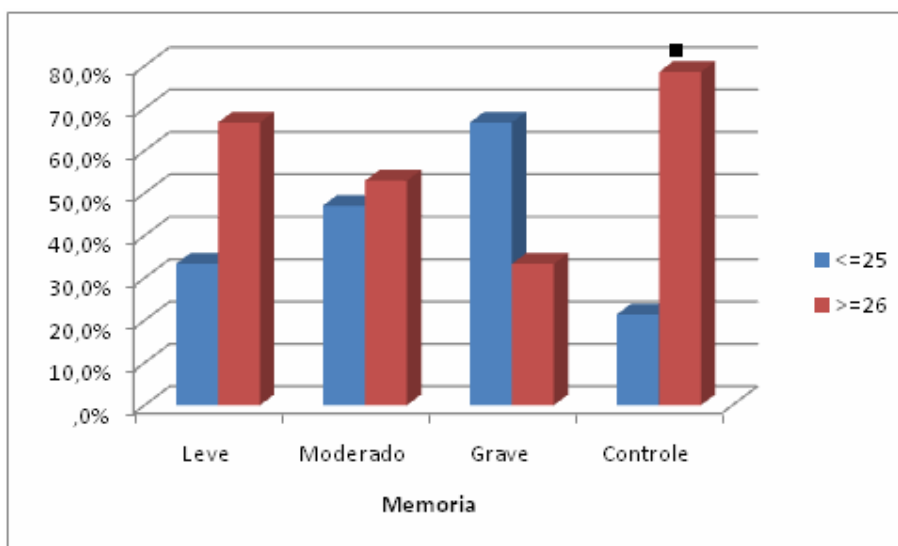


FIGURA 33 - Distribución de las puntuaciones percentiladas obtenidas por cada grupo en el dominio memoria



Los resultados del test NEPSY en el grupo diagnosticado por RM pero con antecedente de **ecografía neonatal normal** se detallan en la siguiente tabla.

TABLA 49 - Eco normal vs. casos

	Atención- ejecución/ Estatua	Lenguaje	Sensorio- motor	Visuoespacial	Memoria
Eco normal%	28,5	57,1	50	42,8	42,8
Casos %	42,6	58,0	51,9	36,6	44,3
p	0,394	1,000	0,783	0,771	1,000

Test exacto de Fisher

No existe diferencia entre las dos variables

6 DISCUSIÓN

El presente trabajo de tesis aborda el tema de la significación clínica de distintos patrones de lesión de la sustancia blanca cerebral en el recién nacido prematuro. Es conocido que dicha lesión es el principal sustrato de la llamada encefalopatía de la prematuridad, pero las secuelas que específicamente se asocian a los diferentes patrones de lesión y el peso relativo de esas lesiones frente al impacto de la inmadurez extrema no han sido suficientemente investigados. El estudio utiliza la ecografía neonatal como principal método de imagen diagnóstico y la resonancia craneal como imagen de seguimiento.

Nuestros resultados actuales confirman y extienden los presentados en nuestro trabajo previo sobre la alteración transitoria de la ecogenicidad periventricular así como en las formas de LPV no quística, donde la influencia de factores como la edad gestacional o el bajo peso al nacer sobre el resultado neurológico parece superior al de la lesión transitoria de sustancia blanca (Camila Romano Berindoague, Evolución neurológica y neuropsicológica de recién nacidos prematuros con ecodensidades periventriculares transitorias, DEA 2007, UAB).

En cuanto a las formas quísticas, se asociaron a mayor riesgo de secuelas neurológicas y neuropsicológicas aunque con fenotipos que en algunos casos difieren de los previamente publicados. Este trabajo también confirma la distinta sensibilidad de los diferentes métodos de neuroimagen en la detección y gradación de la encefalopatía del prematuro.

Un rasgo diferencial del presente trabajo es el uso de un grupo control de prematuros de igual edad gestacional a los del grupo LPV, lo que otorga, en nuestra opinión, mayor validez a los resultados obtenidos. En general, la presencia de ecodensidades aumenta de forma moderada el riesgo de algunas disfunciones motrices y/o cognitivas específicas respecto a los prematuros de igual edad gestacional sin alteraciones ecográficas neonatales.

Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio en nuestro país en el que se utiliza el test neuropsicológico NEPSY para la evaluación de las secuelas de una lesión del sistema nervioso y uno de los primeros que lo aplica al

estudio de la patología del neurodesarrollo¹⁴². En este trabajo, por otro lado, se excluyó a los pacientes con retraso mental moderado a grave, con el objetivo de poder evaluar y discriminar mejor las secuelas neuropsicológicas específicas de los pacientes con LPV. Cabe destacar que un porcentaje no despreciable de RNPT “de control” presentó resultados inferiores a la media poblacional en dicho test.

6.1 Demografía y datos clínicos neonatales

Empezando por los datos de la evolución neonatal, la **administración de corticosteroides** prenatales para mujeres con alto riesgo de parto prematuro es una poderosa intervención perinatal para reducir la mortalidad neonatal. En nuestro grupo poco más de la mitad, un 59,2%, recibió dicha profilaxis. Ello puede deberse a que el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona es un hospital de referencia que atiende una alta proporción de partos complejos y urgencias obstétricas, por lo que a menudo no hubo tiempo de administrar la pauta de profilaxis. En una revisión Cochrane se analizaron veintiún estudios, con un total de 3885 mujeres y 4269 neonatos. El tratamiento con corticosteroides prenatales no aumenta el riesgo de muerte materna, corioamnionitis o sepsis puerperal. El tratamiento se asocia con una reducción global de la mortalidad neonatal (riesgo relativo (RR) 0,69; intervalo de confianza del 95% (IC) 0,58 - 0,81, 18 estudios, 3956 neonatos), síndrome del distress respiratorio (RR 0,66; IC: 0,59-0,73, 21 estudios, 4038 neonatos), hemorragia cerebroventricular (RR 0,54; IC: 0,43 - 0,69; 13 estudios, 2872 neonatos), enterocolitis necrotizante (RR 0,46; IC: 0,29- 0,74, 8 estudios, 1675 neonatos), soporte respiratorio y admisiones en cuidados intensivos (RR 0,80; IC: 0,65- 0,99; 2 estudios, 277 neonatos) y las infecciones sistémicas en las primeras 48 horas de vida (RR 0,56; IC: 0,38 - 0,85; 5 estudios, 1319 neonatos). Incluso entre los bebés nacidos a las 23 a 25 semanas de gestación, la exposición prenatal a los corticosteroides en comparación con la no exposición se asoció con una menor tasa de muerte o de trastornos del neurodesarrollo a los 18 a 22 meses. Si las madres habían recibido corticosteroides prenatales, los siguientes eventos ocurrieron significativamente menos en los bebés nacidos a las 23, 24 y 25 semanas de gestación: la muerte a

los 18 a 22 meses, la muerte hospitalaria, la muerte, hemorragia intraventricular o leucomalacia periventricular, y la enterocolitis necrotizante^{143,144,145}. En nuestra serie 45% de niños que no recibieron corticoides presentaron retraso en el desarrollo y 47,5% tenían PC. En el grupo tratado, 39,4% sufrieron retraso y 38% PC.

El mismo motivo, el tratarse de una serie procedente de un hospital terciario, puede explicarla baja tasa de **parto vaginal** (40,8%) registrada, por la elevada incidencia de cesárea en los partos de riesgo. Hay asimismo un alto porcentaje de **partos gemelares**, un 30%. Estos números están de acuerdo con el perfil del hospital Vall d Hebrón, referencia para embarazos de riesgo, incluidos los gemelares monocoriales y los de prematuros extremos. En la literatura los datos son escasos sobre los resultados a largo plazo en los gemelos muy prematuros. El objetivo de un estudio fue comparar la mortalidad y los resultados del desarrollo neurológico de los muy prematuros únicos y los gemelos del grupo EPIPAGE. Fue estudiado el desarrollo neurológico, incluyendo parálisis cerebral, y una evaluación cognitiva de la Batería de Evaluación de Kaufman para Niños, con las puntuaciones en la escala compuesta de Procesamiento Mental (MPC). Entre los nacidos vivos, los gemelos tuvieron una mayor mortalidad hospitalaria que los embarazos únicos OR: 1,4. Entre los supervivientes, no hubo diferencias a los 5 años entre los gemelos y únicos en la prevalencia de la parálisis cerebral (8,0% frente a 9,1%, respectivamente), MPC <70 (9,5% frente a 11,1%) y la media de MPC (94,6 frente a 94,4). Sin embargo, después de ajustar por sexo, edad gestacional, restricción del crecimiento intrauterino y los factores sociales, los gemelos eran más propensos a tener puntuaciones más bajas MPC (diferencia media: -2,4). Los gemelos nacidos vivos tenían un mayor riesgo de mortalidad cuando hubo discordancia en el peso al nacer (ORa: 2,9), pero no hubo diferencias en los resultados a largo plazo¹⁴⁶. En nuestra serie 42,8% de niños que nacieron por parto vaginal presentaron retraso en el desarrollo y 57,1% tenían PC, mientras que entre los nacidos por cesárea 46% presentaron retraso y 39,6% PC. Respecto a los gemelos, 38,8% tuvieron retraso y 33,3% PC, frente a unos sorprendentemente elevados 45% de retraso y 45% PC en embarazos únicos.

Otros factores de riesgo de un mal pronóstico identificados en la literatura fueron la **corioamnionitis** y **restricción de crecimiento intrauterino**.

En un estudio de RN <29 semanas, divididos en dos grupos, con o sin corioamnionitis histológica. De los 384 niños, 197 (51%) tuvieron corioamnionitis. Se compararon los resultados del desarrollo neurológico de los niños a los 30 a 42 meses de edad corregida. No hubo diferencia significativa en la incidencia de retraso cognitivo, sordera, ceguera, o del total de las discapacidades mayores entre los dos grupos. Después de ajustar por las variables perinatales, la corioamnionitis se asoció con un mayor riesgo de parálisis cerebral (OR: 2,45, IC 95% 1,11 a 5,40)¹⁴⁷. Otro estudio confirma la asociación de infección perinatal con un mayor riesgo de lesión de la sustancia blanca cerebral. Hubo una fuerte asociación de fiebre materna, aunque no es común, con la SB. Este hallazgo planteó la posibilidad de que la fiebre materna e hipertermia pueden tener un efecto perjudicial sobre el feto inmaduro. Cada vez más se documenta el riesgo de hipertermia cerebral y por otro lado el efecto protector de la hipotermia sobre el cerebro²⁹. Entre nuestros pacientes, un 23,3% presentaron corioamnionitis y, de estos, 35,7% estaban retrasados en el desarrollo y 46,4% presentaron PC.

Padilla-Gomes et al. compararon la prevalencia de ecodensidades periventriculares transitorias, leucomalacia periventricular y lesiones cerebrales hemorrágicas en 35 niños prematuros 24-34 semanas de edad gestacional con retraso de crecimiento intrauterinocomparados con 35 controles adecuados para la edad gestacional. Los recién nacidos con CIUR presentaron una mayor prevalencia de EPT y LPV, pero no hubo diferencias significativas en la prevalencia de la hemorragia cerebral¹⁴⁸. En nuestra serie, un 52,3% tenían retraso de crecimiento intrauterino y de estos 35,7% estaban retrasados en el desarrollo y 33,3% presentaron PC.

Serdaraglu evalúa 89 niños con LPV en la RM. Encuentra la **asfixia** en el nacimiento en 50,6% de su cohorte y descubre que es uno de los factores de riesgo asociado con el retraso en el desarrollo⁹⁰. Son criterios diagnósticos para asfixia: pH < 7,2 en la sangre arterial en el cordón umbilical, Apgar < = 6 en el minuto 5, alteración fetal en la cardiocografía, alteraciones neurológicas neonatales en las primeras 24 horas de vida¹⁹. En nuestra serie 15% de los niños obtuvieron Apgar <6 en el quinto minuto. Un estudio multicentrico en 18 unidades de terapia intensiva en EUA intenta hacer un método de predicción de muerte y problemas en el desarrollo a los 18-22 meses. Los niños son evaluados en 4 momentos distintos. En la sala de parto, para predecir muerte y retraso en el

desarrollo, el bajo peso fue la variable que más contribuyó para los eventos adversos, pero en segundo lugar estuvo el Apgar bajo a los 5 min, seguido de sexo masculino, baja edad gestacional y uso de corticosteroides antenatales¹⁴⁹.

6.2 Seguimiento a largo plazo y secuelas neurológicas

Un 42,5% de nuestros pacientes presentaron **retraso psicomotor** durante el seguimiento neurológico. Si separamos por tipo de lesiones, fue del 25% para las no quísticas (EPT + LPV I) y 51,7% para las quísticas (LPVII- IV), una diferencia claramente significativa entre ambos grupos ($p= 0,017$). Todos los grupos, EPT + LPVI , LPV II- IV y el grupo total de LPV, presentaron diferencias significativas respecto al grupo de exprematuros control. Si consideramos los grados de lesión por RM es significativa la diferencia de incidencia de retraso psicomotor entre la LPV leve (24%), moderada (37%) y grave (73%) y también si comparamos cualquiera de ellos con los controles.

Diversos autores utilizaron la escala motora de Bayley II (PDI) o la exploración neurológica sistematizada para evaluar el desarrollo motor en prematuros con o sin LPV: Appleton et al encuentran 26% de retraso motor grueso a los 18 meses¹¹¹, Ringelberg et al. hallan un 50% de alteraciones motoras menores a los 2 años¹¹², Bos et al. un 28% de alteraciones motoras finas o del tono muscular a los 2 años¹¹³, Lai et al. observan un 56% de alteraciones motoras leves al año de edad¹¹⁴, Chen et al. encuentran 26% de retraso leve en el desarrollo al años de edad¹¹⁶ y Resch et al. un 3% de retraso en el desarrollo a los 2 años¹²⁰.

En lo tocante a la escala mental de Bayley II (MDI) u otras escalas de evaluación mental durante el neurodesarrollo, Ringelberg et al. encuentran un 10 % de alteración mental a los 2 años¹¹², Bos et al. un 9,5% en el mismo intervalo de tiempo¹¹³, Lai et al. observan un 47% de alteraciones mentales leves al año de edad¹¹⁴, y Chen et al. un 37%¹¹⁶.

Las tasas tan diferentes de secuelas entre las diversas publicaciones podrían justificarse por los distintos períodos de días de alteración de la ecodensidad que cada autor considera como criterio diagnóstico y también los criterios de exclusión. Ringelberg et al. excluyeron a niños con alteraciones de

menos de 7 días y presentan una serie de 10 pacientes¹¹², Lai et al. consideran todas las alteraciones transitorias independientemente del tiempo de duración¹¹⁴, Chen et al. consideran los 14 días como punto de análisis¹¹⁶, mientras que Bos et al. y Resch et al. separan tres categorías: <7, 7-14 y >14 días^{113,120}. Gran parte de los trabajos consideran pacientes >32 semanas y/o <1500g, salvo algunos autores que consideran niños inclusive con 35 semanas de edad gestacional^{116,120}.

Hadders Algra et al. encuentran en los pretérminos disfunciones posturales desde 1 año hasta los 4 años: en aquellos con lesiones en la sustancia blanca un repertorio limitado de movimientos de cuello, tronco y miembros. De los 13 niños del grupo, a los 4 años 3 tenían PC, 9 DNM (problemas llamados "movimientos en bloque", ausencia de rotación espontánea estando de pie y caminando, en niños con tono muscular y reflejos normales) y solamente uno tenía la exploración dentro de la normalidad¹⁵⁰.

Muchos estudios intentan predecir el déficit neurológico "final" con exploraciones en el periodo neonatal y hasta los 2 años al nacimiento. En un estudio fueron evaluados 44 niños con EPT y LPV no quística y quística a los 3 y 6 meses para intentar predecir la disfunción neurológica a los 18 meses. En el grupo de las EPTs se obtuvieron resultados alterados en 3 niños a los 3 meses y 4 niños a los 6 meses, pero a los 18 meses todos tenían una exploración dentro de la normalidad. En el grupo de las LPV III y IV, a los 3 meses 9 niños y a los 6 meses 10 niños tenían alteración generalizada de fuerza muscular lo que se asoció a discapacidad motora mayor a los 18 meses; resultados significativamente peores que el grupo de las EPTs. La combinación de la fuerza muscular de hombros y tronco a los 3 meses juntamente con la fuerza de los hombros a los 6 meses fue capaz de predecir las disfunciones motoras en niños con EPT y LPV⁸⁶.

Respecto a las secuelas específicas, 11,6% de nuestros pacientes presentaron **epilepsia** durante el seguimiento neurológico. En un estudio en 145 pretérminos seguidos longitudinalmente, se encontró que un 13,7% desarrollaron LPV quística. De estos, 4 (20%) presentaron epilepsia, tipo síndrome de West o convulsiones generalizadas⁹⁵. Serdaroglu et al., en 89 niños con LPV en la RM, encuentran epilepsia en un 33,7%, EEG patológico en 34,8% y no hubo diferencia significativa entre la epilepsia y los grados distintos de LPV I – IV⁹⁰.

En otro trabajo se analizó a pacientes con LPV y PC sin epilepsia. Encontraron una alta frecuencia de patrones epileptiformes benignos de la infancia, que en un 33% de los casos evolucionaron a patrones sintomáticos y epilepsia¹⁵¹.

El 17,5% de nuestros pacientes presentaron **microcefalia**. Solamente se menciona este parámetro en la serie de Kutschera et al.¹¹⁹ es quienes lo encuentran en el 13% de 23 pacientes evaluados. No fue medido el perímetro craneal de nuestros controles.

El 26,6% de nuestros pacientes presentaron **estrabismo** durante el seguimiento neurológico. En otras series se ha descrito en el 13% y el 10% de los casos^{111,112}. El estrabismo puede ser un primer signo de problemas visuomotores y visuoperceptivos, clásicamente asociados a la LPV quística, aunque también han sido encontrados en niños de 5 años de edad con LPV grado I⁹⁴. Fazzi et al seleccionaron 20 niños con LPV en la RM (13 niños con LPV grado II) y encontraron un 70% de estrabismo. Observaron diferencias significativas entre todos los scores del General Visual Perceptual Quotient, Non Verbal Motor Visual Perceptual Quotient, Motor Visual Integration Quotient entre los niños con y sin estrabismo¹⁵².

El nistagmus, en la misma serie, fue menos prevalente que el estrabismo (20%) y el desempeño de estos niños fue peor en las evaluaciones siguientes: figure ground (la figura es presentada pero con fondos distintos), position in space (figuras iguales pero en distintas direcciones) y coordinación visuomanual¹⁵². En nuestra serie, la incidencia de nistagmus fue 6,6%.

En relación a **CVI, o déficit visual cortical**, manifestado como **nistagmus, estrabismo y/o ceguera**, si consideramos las lesiones no quísticas (EPT + LPV I) la incidencia de déficit visual fue de 19,6% y en las quísticas (LPV II- IV) de 48,3%, lo que muestra una diferencia significativa entre grados distintos de lesión. Todos los grupos con alteración de sustancia blanca, el grupo global de LPV y los subgrupos EPT + LPV I y LPV II- IV (diagnóstico ecográfico neonatal), presentaron diferencia significativa respecto al grupo control.

Si consideramos los grupos clasificados según lesión en la RM, existieron diferencias significativas entre ellos (LPV leve 11,8%, moderada 47,4% y grave 63,6%) y respecto a los controles.

Cioni et al. correlacionaron la función visual y el neurodesarrollo en niños con LPV. Encuentran que el déficit visual (visual impairment) es el factor determinante más importante para los scores del neurodesarrollo. Así la gravedad de la LPV puede ser la responsable del déficit visual y consecuentemente del retraso motor y global del desarrollo¹⁵³.

Ricci et al practicaron exámenes de la función visual a la edad de término, 3 meses y 12 meses en prematuros con y sin lesión cerebral. El objetivo fue determinar si el examen neonatal consigue predecir la función visual al año de edad y la relación entre los hallazgos visuales y el seguimiento del neurodesarrollo a esta edad. Fue utilizada una batería de pruebas para evaluar la función visual neonatal (exploración propuesta por el mismo grupo), ecografía craneal y la escala Griffiths Mental Developmental a los 12 meses. De 145 niños, 35 tenían lesión grave en la ecografía craneal, 20 con LPV quística. Una exploración neonatal visual normal (n= 121) indicó una función normal al año; 116 tenían desarrollo normal. Al contrario, en el caso de resultados anormales a término, no hubo tan buena correlación. En 24 niños con exploración visual alterada a término, 12 (50%) estaban normales a los 12 meses. Por este motivo, se aconseja que los niños con exámenes alterados tendrían que recibir una nueva exploración a los 3 meses de edad. Una exploración visual normal a la edad de término tuvo buena correlación con una buena función visual al año y con un seguimiento neurológico normal a esta edad¹⁵⁴.

En cuanto a las **disfunciones oromotoras** y la LPV, la única publicación que los data de 1989, cuando Capute et al. encontraron una marcada correlación ($p < 0.000001$) entre los resultados neonatales del desarrollo neurológico y el resultado neuromotor al año de edad en 210 recién nacidos prematuros de alto riesgo (media de peso al nacer 1107 g, edad gestacional media 28,4 semanas). Este examen neonatal consistió en la evaluación de la postura, las extremidades y axiales tono, reflejos tendinosos profundos, reflejos patológicos, reflejos primitivos, la simetría, la función oromotora, la función del nervio craneal, auditiva y respuestas visuales y del comportamiento. La función oromotora se evaluó a través del cierre de la mandíbula, la acción de separación de la lengua y labio, patrón de succión y coordinación. Las alteraciones en el patrón de succión-deglución fueron consideradas disfunciones menores y formaron parte de una exploración neurológica completa pero no fueron datos específicos de recerca

para este grupo. De los 125 recién nacidos prematuros de alto riesgo clasificados como normales, 100 (81%) no tuvieron anomalías motoras, 16 (13%) tuvieron disfunción neuromotora menor y sólo ocho (6%) tuvieron parálisis cerebral. En contraste, 32 de los 85 (38%) que fueron clasificados como anormales tuvieron parálisis cerebral y 23 (27%) tuvieron disfunción neuromotora menor. Esta diferencia es altamente significativa ($P < 0,000001$). Concluyeron que aunque los resultados del examen neurológico neonatal anormal no se pueden utilizar para diagnosticar discapacidad en los bebés prematuros, estos datos pueden ser utilizados para seleccionar un grupo de recién nacidos de alto riesgo que deben ser controlados cuidadosamente durante la infancia y la niñez¹⁵⁵.

En relación a **disfunción neurológica menor**, si consideramos las lesiones no quísticas (EPT + LPV I) la DNM apareció en un 3,5% mientras que en las quísticas (LPVII- IV) lo hizo en un porcentaje casi idéntico 3,8%. En este caso tampoco hubo diferencia significativa de ninguno de los grupos de casos frente a los controles. Cuando se analizan las categorías por RM, en cambio, el grupo de LPV moderada presentó un 21% de DNM, que en cambio estuvo ausente en los controles y en los demás grupos de LPV.

Kreuzer et al. refieren que un 17% de sus pacientes presentaron DNM a los 6 años¹¹⁵, y Kutschera et al., aún excluyendo a los pacientes con PC y retraso mental significativo, obtienen mayor incidencia de DNM (8,5%) en 23 niños con EPT comparados con 23 niños del grupo control a los 3- 11 años (148). Jongmans estudia 183 niños prematuros a la edad de 6 años con el Touwen's Examination of the Child with Minor Neurological Dysfunction, Movement ABC, Rutter Scales y Developmental Test of Visual- Motor Integration. En este trabajo un 14% desarrolló PC. De los 45 niños que presentaron EPT(*flares*) en la ecografía, 4 sufrían PC y solamente 11 hicieron todas las pruebas dentro de la normalidad. De los 14 que tenían LPV quística, todos sufrieron PC y todos presentaron por lo menos una de las pruebas alteradas. Ningún niño con ecografía normal fue diagnosticado de PC, pero 43% tenían DNM y/o problemas en la parte de motricidad y percepción, sugiriendo que la ausencia de lesión cerebral no garantiza el seguimiento normal¹⁵⁶. Otra publicación anterior del mismo grupo y describe cifras más altas de DNM a esa misma edad en los niños con antecedente de EPT⁴³.

Durante la primera infancia, la DNM se manifiesta por alteraciones en la regulación del tono muscular ("distonía transitoria"). La disregulación del tono muscular afecta principalmente a los músculos axiales y resulta en una postura de hiperextensión del cuello y el tronco^{157,158,159}. En la edad escolar y la adolescencia esa misma DNM consiste en alteraciones del control postural y equilibrio, problemas de coordinación, una mala calidad de motricidad gruesa y fina^{160,161,162,163}.

En relación a **parálisis cerebral (PC)** se utilizó en este trabajo una evaluación funcional, el **GMFCS**, que de acuerdo con van Haastert es una clasificación que tiene estabilidad a lo largo del tiempo. En su estudio original, 59 niños fueron seguidos longitudinalmente en 4 momentos distintos: 9 meses- T1, 17 meses- T2, 24 meses- T3 y 7 años- T4. La probabilidad de un niño con LPV grado I y II caminar sin restricciones es del 93%, y la probabilidad de uno con grado III y IV de no caminar es del 83%. Así, en general, la funcionalidad depende de la gravedad de la LPV. La proporción de niños que mantiene la estabilidad en el mismo grado del GMFCS aumenta de 27% en T1 para 72% en T3-T4¹⁶⁴. Palisano et al. demuestran que 72% de los niños se mantienen en el mismo nivel de GMFCS a lo largo del tiempo y muestran también que niños clasificados inicialmente en los grados extremos I o V son los más propensos a ser reclasificados¹⁶⁵.

Para establecer grandes grupos pronósticos en nuestra serie asociamos los grados GMFCS I y II (secuelas leves con mejor pronóstico funcional) frente a los grados III- V (secuelas graves/mal pronóstico funcional). Así niños con grado I y II 78,2% tenían diplegia y 4,3% tetraparesia, mientras que los de grado III-V 5,2% tenían diplegia y 89,5% tetraparesia.

Serdaroglu et al. clasificaron a los niños en relación a su evolución funcional en normales hasta déficit grave con necesidad de asistencia permanente. Son observadas tasas de 40,9% de retraso funcional leve en pacientes con LPV I, y de 22,2%, 36,7% y 73,7% de retraso grave en los grupos LPV II, III y IV respectivamente. No hay retraso leve en el grupo con LPV IV¹²⁸.

El 48,3% de nuestros pacientes presentó evolución a **PC** durante el seguimiento neurológico, datos que son muy distintos a los de la mayoría de autores, que reportan cifras de entre 3 y 13%^{40,111,112,113,114,118,120}. Resch et al. incluso no encuentran PC en 33 niños que presentaron EPT durante menos de 7

días¹²⁰, mientras que en nuestra serie tenemos 8%. Kutschera et al. encuentran las tasas más altas, un 18% de PC, en niños con EPT de duración superior a 7 días mientras que en nuestros niños con LPVI, la incidencia de PC fue 32,3%¹¹⁹.

En nuestra serie, 21,4 % de niños con EPT y LPV I tenían el diagnóstico de PC vs. 65,5% de los LPV II- IV . En cuanto a la correlación con el grado de lesión por RM, un 58% de las LPV leves, 52% de las moderadas y 95% de las graves tenían PC.

Otros autores describen una significativa relación entre el desarrollo motor grueso y el grado de LPV: 89 niños con LPV, en el grupo con LPV I el control de la cabeza, sentarse y caminar en la edad apropiada fue en 95,5%, 72,7% y 68,2% respectivamente. En el grupo LPV IV los mismos marcos del desarrollo en la misma edad son: 42,1%, 10,5% y 10,5% ($p < 0,001$). En el grupo de LPV I 63,3% tenían desarrollo normal, no hubo niños con tetraparesia en ese grupo, pero hay 56,3% de tetraparesia espástica en el grupo de LPV IV y no hay desarrollo normal en ese grupo¹²⁸. En nuestro estudio no hubo tetraparesia en el grupo EPT y sí en el grupo LPV I (3,2%) y en el LPV II-IV (31%). Se ha establecido que la LPV constituye un riesgo independiente para el desarrollo de PC¹⁶⁶; en un estudio, el 4,8% supervivientes de 437 pretérminos evolucionaron a PC, mientras que un 56% de los niños con LPV desarrollaron PC, un porcentaje muy similar al nuestro (48,3%)⁹⁰.

Otro estudio multicéntrico longitudinal de 1860 niños de extremo bajo peso evalúa la correlación entre PC (número de miembros afectados, topografía), nivel funcional GMFCS y performance del desarrollo por la escala de Bayley II- parte motora. Un 15,2% del total presentaron PC a los 18-22 meses, el tipo más común fue la diplejía espástica: 39%. Entre los niños con GMFCS grado 3-5 , un 76,1% eran tetraplégicos, y más de 95% de ellos puntuaron < 70 en el Bayley motor¹⁶⁷. En nuestra serie 17/19, 89,5%, fueron tetraplégicos. En contraste, varios de los pacientes clasificados como monoplejía, hemiplejía y diplejía tenían una función motora gruesa dentro de la normalidad. Ello aboga por un mayor uso de las clasificaciones funcionales de discapacidad motora en lugar de las clasificaciones clínicas topográficas clásicas.

En realidad el conjunto de varias informaciones, tipo de PC, función motora gruesa, y parte motora del Bayley, puede ayudar a los padres y terapeutas a entender mejor la repercusión de la afectación motora. Fue comprobado que

cuantos más miembros involucrados, peor nivel del GMFCS y peores puntuaciones del Bayley motor¹⁶⁶.

Van den Broeck et al. investigan la relación entre la edad gestacional y el tipo de lesión cerebral; y entre la edad gestacional y tipo distribución y gravedad de la parálisis cerebral. En 40 recién nacidos pretérmino, el 39% de los que desarrollaron PC presentaban LPV y el 18% alteración de la ecogenicidad transitoria (o *flares*, que fueron definidos como alteraciones difusas con menos de 7 días de duración). El 72% de los niños con PC presentaron la forma espástica; 47% diplegicos y 40% tetraplégicos. Concluyen que la existencia de LPV es el factor de riesgo independiente más fuerte para el desarrollo de PC en el grupo de los prematuros¹⁶⁸.

Por último, cabe mencionar un estudio hecho con el objetivo de evaluar las características demográficas y clínicas de la parálisis cerebral (PC) en un período de 35 años. Los resultados de 442 pacientes con PC seguidos en el período 1995-2006 (Grupo 2) se compararon con los de 208 pacientes con PC seguidos entre 1972 y 1994 (Grupo 1), en la misma división de neurología pediátrica. Las tasas de prematuridad (38% vs. 17,7%) y muy bajo peso al nacer (MBPN) (13,8% vs. 1,5%) aumentaron significativamente en el grupo 2. Hubo también un aumento de cuatro veces del parto por cesárea en el Grupo 2 (42,3% frente a 9,6%). Un aumento significativo en la tasa de diagnóstico precoz durante el primer año se encuentra también en este grupo (56,9% frente a 39,4%). La tasa de casos diplejía espástica ha aumentado significativamente (33,7% frente a 7,7%), mientras que la tasa de casos tetraparesia espástica ha disminuido significativamente (63,5% frente a 37,3%)¹⁶⁹.

6.3 LPV y diagnóstico por neuroimagen

Aunque no fue un objetivo primario del trabajo, los datos recogidos permiten establecer ciertas comparaciones entre los dos métodos de diagnóstico utilizados a diferentes edades: la **ecografía transfontanelar** en el período neonatal y la **RM craneal** a lo largo del seguimiento. Así, pudimos comprobar que las lesiones más leves como EPT y LPV I identificadas por ecografía neonatal

seguían siendo leves en la RM de seguimiento en el 66,6% de los casos, pero un 16,7% tenían alteración grave en la RM. Por contra, de las LPV II- IV por ecografía, un 33,3 % fueron clasificadas como LPV leve en la RM, y una gran parte 83,3%, como era de esperar, correspondieron a casos graves por RM.

Son muchas las publicaciones que tratan sobre las limitaciones de la ecografía en el diagnóstico de la LPV. Debillon et al. hacen un estudio prospectivo comparando los dos métodos ECO vs. RM en 79 niños durante el primer mes de vida. El nivel de detección de lesión grave estuvo muy próximo entre las dos exploraciones pero no así en el caso de las lesiones leves sobre todo a expensas de lesiones difusas de la sustancia blanca que sólo se detectaron con RM. Los autores también compararon los hallazgos de la RM precoz y la de seguimiento, encontrando un elevado porcentaje de concordancia (98%). A pesar de estos resultados los autores reconocen la impracticabilidad de realizar RM en todo RN prematuro extremo y recomiendan el uso juicioso de la indicación. La ecografía mantiene su gran valor en el diagnóstico de lesiones graves, pero para aquellas más leves se recomienda la realización de RM adicional después de la tercera semana de vida¹²³.

Leijser et al. inciden en el papel de la ecografía como herramienta que puede descubrir la mayoría de las lesiones cerebrales si se lleva a cabo siguiendo protocolos adecuados. Exploraciones frecuentes y que compararon la localización y extensión de los quistes de LPV y desarrollo vieron que los quistes aparecen después del primer mes de nacimiento en más de la mitad de los pacientes y ya no son visibles a la edad de término^{170,171}. De Vries et al. utilizaron la ecografía secuencial para la predicción de PC. Dividió a sus pacientes en dos grupos, < 32 semanas y 33-36 semanas de edad gestacional, y practicó ecografía semanal hasta la edad de término. La ecografía mostró alteraciones en el 94% en los niños que tenían PC a los dos años. El riesgo de PC fue igual para los dos grupos, en los niños < 32 semanas las imágenes más importantes para predecir PC fueron hechas después de los 28 días de vida. Estos resultados plantearon dudas respecto a los protocolos actuales, ya que generalmente los niños del grupo de 33-36 semanas de EG no están incluidos en los protocolos de rastreo de lesiones cerebrales asociadas a la prematuridad, pero en función de los hallazgos debería considerarse una modificación de la frecuencia de las ecografías y ampliar el cribado a todos los prematuros¹¹⁰. En los niños de entre 23-26 semanas de EG la

propuesta sería de un mínimo de 7 ecografías, en los de 27-29 semanas, de 6 ecografías, en los de 29-32 semanas de 5 ecografías y en los de 32-35 semanas de al menos 4 ecografías. Los autores reconocen las ventajas de la RM frente a la ecografía, pero una ecografía bien hecha, por profesionales capacitados y con buenos equipos es fácil de realizar dentro de la propia unidad, en niños que están gravemente enfermos y permite monitorizar la lesión cerebral con la frecuencia que dicte la situación clínica¹⁷². Cabe citar aquí un estudio que comparó alteraciones focales de sustancia blanca en 105 RNs pretérmino con RM y ecografía. Todos los niños con RM normal tenían ecografía sin alteraciones. La RM se mostró superior para las lesiones focales y para definir la extensión de la lesión. Hubo buena correspondencia entre los dos métodos para las lesiones quísticas y también se concluyó que la ecogenicidad normal no es un buen predictor de una señal normal en la RM¹⁷³. Inder et al. aportaron resultados similares, la ecografía tiene baja sensibilidad 26% y bajo valor predictivo positivo (36%) para la presencia de las lesiones no quísticas²⁹.

La neuroimagen de los recién nacidos prematuros se ha convertido en parte de la atención clínica de rutina, pero la pregunta que se plantea a menudo es cual la frecuencia con que debe hacerse la ecografía craneal y si todos los recién nacidos prematuros de alto riesgo debe por lo menos tener una resonancia magnética durante el período neonatal. Un número creciente de centros realiza una resonancia magnética, ya sea en el momento del alta hospitalaria o alrededor de la edad equivalente de término. De Vries et al. realizaron una revisión para intentar definir el mejor momento para llevar a cabo estas dos técnicas de neuroimagen y de la información adicional que cada técnica puede proporcionar. Por lo que refiere a la lesión de sustancia blanca, se documentó una disminución de la lesión quística mientras que la lesión sutil fue muy común en los prematuros extremos^{20,170,174}. Esta lesión sutil no es fácil de reconocer en la ecografía. La lesión quística es una de las lesiones intracraneales más graves en el prematuro, pero en estudios cohorte no representa más que 1% de todas las lesiones. Una ecografía de admisión, otra al alta y otra a la edad de término, hecha por una persona experimentada es capaz de reconocer gran parte de las lesiones que resultan en PC moderada a grave y GMFCS grados 3-5. Pero para los grados más leves de PC, asociados comúnmente a las lesiones sutiles, la ecografía tuvo una sensibilidad de predicción de solamente 46%¹⁷⁵. Esta baja sensibilidad

distinta de estudios anteriores en 2004 del mismo grupo puede ser explicada por los casos más numerosos de LPV no quística y quística localizada. Para estos casos menos extensos el grupo recomienda la realización de la RM a la edad de término por la ventaja de poder detectar lesiones sutiles, lesiones de cerebelo y la mielinización del brazo posterior de la capsula interna, dato este último que ayuda a predecir la evolución a PC¹⁷⁶.

En línea con estas observaciones de la literatura, en el presente trabajo se obtuvo evidencia de que algunas lesiones leves apreciadas en la ecografías pueden indicar la presencia de una lesión difusa, de modo que lo que aparece en la imagen es solamente la punta del iceberg, mientras que lesiones quísticas circunscritas de localización determinada, pueden luego no mostrar lesiones tan graves en la RM.

6.4 Evaluación neuropsicológica: test NEPSY

6.4.1 NEPSY y grupos de lesión por ecografía neonatal

En cuanto a la **evaluación neuropsicológica** aplicada en nuestra serie de pacientes con aumento transitorio de ecogenicidad periventricular casi la mitad de los niños con **EPT** presentaron en los cinco dominios completados de NEPSY un resultado por debajo del percentil 25 (límite inferior del rango de la normalidad) frente a menos de una tercera o cuarta parte (según los dominios) en los niños del grupo control.

Los resultados mostraron diferencias significativas en el dominio lenguaje y visuoespacial y tan solo tendencia a la significación en los dominios sensoriomotriz y memoria, lo que podría justificarse por el tamaño relativamente reducido del grupo EPT^{35,36}. En el dominio atención ejecución encontramos resultados muy alterados para el grupo control. Aunque es conocida la elevada prevalencia de déficit de atención en exprematuros, es sorprendente que en nuestro estudio casi alcance (grupo 3-4 a) o supere (grupo 5-12 a) la de los pacientes con EPT. Sin embargo, para este dominio, en niños de 5-12 años solamente se pudo pasar una prueba y ello hace menos fiable este resultado, mientras que en el grupo de 3-4 años el hecho de haber admitido el test antes

de 3 años y 6 meses a 7/21 controles (4 de estos 7 niños puntuaron \leq p25) pudo determinar los resultados relativamente bajos al hallarnos muy cerca de la edad límite a la que el test NEPSY puede ser administrado.

En relación al grupo EPT y lenguaje, Appleton et al. describen 20% de los 15 niños de su serie con retraso de lenguaje desde los 14 hasta 35 meses de edad¹¹¹. Kutschera et al. demuestran peores habilidades cognitivas en el grupo de EPT aplicadas las escalas Draw-a-Man Test y Kaufman Assessment Battery for Children, evaluados niños de 3-11 años y además una tendencia a la significación en el desarrollo de la lenguaje¹¹⁹. En contrapartida Jongmans et al. obtienen diferencias motoras en el grupo de EPT a los 6 años de edad aplicándose el Touwen, Movement ABC y British Ability Scale, pero sin diferencias cognitivas respecto a los controles¹⁵⁶. Van den Hout et al. muestran que las EPTs están asociadas en problemas de la visuo percepción a los cinco años de edad⁹⁴.

Al analizar el grupo **LPV I** se encontraron resultados significativos solamente en el dominio lenguaje (TABLAS 37, 38). Es sorprendente el hecho de que el grupo LPV1 presentó mejores puntuaciones que los del grupo EPT. Los pacientes con EPT tuvieron mayor porcentaje de puntuaciones inferiores a la media en el dominio sensoriomotor 47,4% vs. 35,3% y en visuoespacial 47,4% vs. 16,7%. Debe tenerse en cuenta, además, que la distribución por grupos de edad en el momento del estudio, 3-4 años vs. 5-12 fue muy similar entre los dos grupos.

Una posible explicación para este resultado inesperado puede encontrarse en las diferencias demográficas entre los grupos EPT y LPV I. El 40% de los niños con EPT tenían peso de nacimiento entre 1000-1500g, mientras que 38% de los pacientes con LPV I pesaron 1500g o más. En cuanto a la edad gestacional, 68% de niños con EPT nació con 28-32 semanas y el grupo de LPV I se distribuye de la siguiente forma 35% de niños entre 28-32 semanas y 32% entre 32-35 semanas. Por lo tanto, los niños con EPT pesaron menos en promedio y fueron algo más inmaduros.

En contraste, Chen et al. estudió grupos de niños exprematuros con alteración de ecogenecidad de $< 0 >$ de 14 días y un grupo control. Los niños que tenían lesión de > 14 días fueron aquellos que presentaron mayor retraso en el desarrollo a los 18 meses según la escala de Bayley¹¹⁶.

Si consideramos el grupo total de pacientes con aumento transitorio de ecogenicidad periventricular, **EPT+ LPV I**, los resultados se mantienen en la misma proporción de los resultados del grupo EPT aislado, la mitad de los niños o más con rendimiento por debajo del percentil 25, frente a menos de un tercio o un cuarto de niños del grupo control con resultados subóptimos. Así, las proporciones de fracaso son significativas en: Lenguaje 26.8% (grupo control) vs. 61.1% (EPT+ LPV I); Visuoespacial 14.1% (grupo control) vs. 32.4% (EPT+ LPV I); pero muestran tendencia a la significación en los dominios sensoriomotriz y memoria. También se mantienen las peores puntuaciones en el dominio lenguaje en ambos grupos, en relación a los valores normativos de la población.

En cuanto a la evaluación neuropsicológica aplicada en los pacientes con lesión de sustancia blanca quística **LPV II- IV**, los resultados difieren en algunos aspectos respecto de la literatura, que normalmente considera que este grupo, al que se atribuye la lesión topográfica más severa, es el de peor pronóstico. Los resultados son significativos en el dominio sensoriomotriz, pero solo muestran tendencia a la significación en los dominios lenguaje e visuoespacial. Es curioso constatar que en el dominio memoria existe menor diferencia entre pacientes y controles, 21.4% (grupo control) vs. 27.8% (LPV II- IV), en este caso a expensas de mejores puntuaciones de los pacientes que en otros grupos. Una posible explicación de la aparente discrepancia con la literatura previa radica en el hecho del tamaño muestral. A diferencia de otras series que no administraron tests neuropsicológicos tan completos, el número de candidatos para el estudio fue reducido, ya que los pacientes con gran discapacidad fueron excluidos. Para facilitar el análisis estadístico se optó por agrupar las LPV no quísticas (EPT-LPVI) por un lado y las quísticas (LPV II-IV) por otro. Las características necesarias para pasar el test solo se dieron en 3 niños del grupo LPV III-IV de más de 5 años y en ninguno de 3-5 años. Por tanto, en el grupo LPV II-IV estuvieron sobrerrepresentados los pacientes con LPV grado II. Como ya se ha dicho, la incidencia de LPV difusa, luego inferida por las secuelas apreciadas en la RM, fue importante en el grupo de EPT- LPVI, mientras que algunos individuos con quistes pequeños (LPV II) tienen excelente pronóstico global. Ello pudo ser determinante en los resultados del test NEPSY.

Es curioso que el dominio visuoespacial de nuestra serie no está tan alterado como los otros tres (lenguaje, sensoriomotor y memoria). Es el dominio

donde se obtuvo mejor puntuación, de modo que un 63,4% de los niños están > percentil 25. Existe por supuesto abundante literatura que señala que los déficits visuales y motores son los más frecuentes entre las secuelas de la LPV quística. Cabe por tanto preguntarse si los ítems incluidos en la escala NEPSY evalúan las mismas capacidades visuales que otros tests más específicos de visión o si lo hacen con la misma precisión. Es también posible, de nuevo, que nuestra muestra, enriquecida en casos con LPV I-II, pueda estar “protegida” respecto de estas secuelas.

Sans et al. destacan la elevada incidencia de trastornos visuoespaciales en niños con LPV como déficit cognitivo específico. 8 niños fueron estudiados y en todos los casos las puntuaciones no verbales (WISC-R, matrices del K-BIT y procesamiento simultáneo del K-ABC) fueron inferiores a las puntuaciones verbales. En las pruebas de funciones visuoespaciales se observó una grave alteración de las funciones visuoconstructivas, en el 100% la prueba Figura de rey estuvo gravemente afectada. Estos datos apoyan la relación de la dispraxia constructiva de estos niños con la LPV¹⁷⁷. Fazzi et al. encontraron alteraciones en la visuopercepción al administrar el test del desarrollo de la percepción visual (Developmental Test of Visual Perception) a 20 niños de entre 5- 8 años. Hubo diferencia significativa entre el coeficiente de integración visuo-motora y el coeficiente no motor en todos los pacientes: no existió la habilidad de integración de partes pequeñas en la imagen completa, a pesar de que el reconocimiento del objeto entero estuvo preservado. Este patrón refleja un déficit en la coordinación ojo-mano y en las habilidades de la praxis constructiva¹⁵².

En cuanto al dominio de atención- ejecución, en el grupo de 3-4 años no se encontraron diferencias respecto a los controles aunque en ambos grupos las puntuaciones percentiladas se hallaron por debajo de lo normal en más de la mitad de los casos (42.9% - grupo control vs. 63.6% -casos). Para los niños de 5-12 años, sólo pudieron calcularse los percentiles de puntuaciones para el test suplementario de la estatua; los pacientes con alteración ecográfica de cualquier grado puntuaron por debajo de p25 en proporción también similar a la de los prematuros controles (36.8% -grupo control vs. 36.2% -casos).

6.4.2 NEPSY y grupo de lesión por RM

Como ya se ha dicho al valorar los resultados en relación a la clasificación ecográfica de la LPV, se detectaron mayores porcentajes de sujetos con bajo rendimiento en todos los grupos radiológicos de RM en referencia al grupo control. De nuevo, el dominio visuoespacial mostró un porcentaje algo inferior a lo esperado (33.3% - grupo LPV leve, 35.3% - grupo LPV moderado, 40.0% - grupo LPV grave y 26.8% - grupo control) (TABLAS 45, 46). Por ejemplo, Cioni et al, evaluaron la correlación entre la función visual en niños con LPV a los 1 y 3 años y la imagen cerebral por RM. El neurodesarrollo fue explorado con la escala de Griffiths y la capacidad visual con el test de Teller, campimetría y evaluación de nistagmus horizontal. Participaron 29 niños, de estos 21 presentaron alguna alteración en las pruebas visuales, proporción más elevada que la detectada por el NEPSY incluso en los pacientes con LPV grave en nuestro estudio, y más de 50% presentaron alteraciones múltiples. En relación a las imágenes hubo fuerte correlación entre el nivel de la discapacidad visual y lesión de las radiaciones ópticas en la RM. También hubo correlación entre la función visual y los coeficientes del neurodesarrollo al año y a los 3 años. Los análisis multivariantes mostraron que la discapacidad visual es la variable más importante en determinar los scores del neurodesarrollo, más que la discapacidad motora y la extensión de las lesiones en la RM¹⁷⁸. En nuestra serie, de los 33 niños con afectación bilateral del sistema visual grados 2 y 3 (destrucción de radiaciones ópticas y lesión de sustancia blanca subcortical occipital) 75,8% presentaron afectación visual cortical (CVI).

Nuestros pacientes presentaron déficit superiores a los controles en todos los demás dominios, reflejando unas dificultades cognitivas relativamente difusas. Estudios previos han incidido en este mismo punto y, para poder mejorar su detección precoz, han tratado de hallar la base neuropatológica de estas alteraciones. En un estudio, 92 RNPT y 103 RNT controles, fueron sometidos a RM cualitativa a los 2 años, encontrando que los prematuros tenían alteraciones en la sustancia blanca en un 24,2% de los casos: alteraciones leves en 57.1% y moderadas - graves en 18,7% (15.4% no quísticas y 3.3% quísticas). A los 2 años la diferencia en el desarrollo cognitivo y psicomotor era clara entre los RNPT y RNT controles. En la parte cognitiva del Bayley, 40,2% de los pretérminos y

17,5% de los controles estaban levemente retrasados y 12 y 3.9% respectivamente tenían retraso grave. En la parte motora, 27.2% de los RNPT y 7.8% de los controles estaban levemente retrasados y 4.3% y 1.9% tenían retraso motor graverespectivamente. Los prematuros fueron sometidos a una tarea de *working memory task* y tardaron más en aprender las tareas y más tiempo en su ejecución de forma independiente, sugiriendo que los prematuros tienen más dificultad en aprender una nueva secuencia. Esta dificultad fue relacionada con la medida cualitativa de la lesión de la sustancia blanca y la media cuantitativa del volumen total y regional cerebral en regiones específicas: cortex prefrontal dorsolateral, sensoriomotor, parietooccipital y premotor. Esta alteración en el desarrollo cerebral tiene un impacto negativo en la memoria (later working memory)¹⁷⁹.

De acuerdo con Taylor et al. el tipo de la déficit cognitivo de los prematuros depende del daño en la sustancia blanca versus sustancia gris y de la extensión de la lesión periventricular, lo que determinaría la presentación del deficit y si es global o selectivo¹⁸⁰. En el estudio de Peterson et al.¹⁸¹ 25 niños pretérminos presentaron la lesión mas importante en el lóbulo temporal medial. En el estudio postmortem se observó un patrón de lesión subcortical de reducción en la sustancia gris, con pérdida de neuronas en el tálamo y ganglios basales¹⁸². El impacto de estas lesiones esta relacionado a los déficit cognitivos en prematuros con lesión de sustancia blanca¹⁸³. También es posible que la reorganizacion neuronal aberrante que tiene lugar después de una lesión destructiva pueda afectar negativamentela performance cognitiva y neurológica como sugiere Marin Padilla en sus estudios neuropatológicos¹⁸⁴.

Soria Pastor et al. analizaron 44 niños prematuros con menos e 32 semanas a los 14 años y 43 RNT controles con el objetivo de encontrar una relación entre un bajo CI y lesión de sustancia blanca a través del estudio de la volumetría cerebral por RM. Los niños prematuros no tenían ninguna evidencia clínica de lesión en la SB.Sorprendentemente, 35 (80%) de los prematuros tenían reducción significativa de sustancia blanca en la adolescencia, comparados con los controles. En la escala de inteligencia de Wechsler el grupo de prematuros presentaron resultados más bajos que el grupo control y un volumen de sustancia blanca significativamente disminuido. En este estudio se demostró que los prematuros sufrieron disminución del volumen de la sustancia blanca y gris y que

ello tuvo relación con el CI, pero la alteración más robusta fue en el volumen de la sustancia blanca. Las pruebas más afectadas fueron el procesamiento del lenguaje y la prueba de "Digit symbol". Sin embargo, el estudio adoleció de abordaje neuropsicológico para evaluar funciones ejecutivas y poder relacionarla posible causa (lesión) y el efecto (deficit cognitivo específico)¹⁸⁵.

6.4.3 Grupo control: impacto de la prematuridad

En la parte de evaluación neuropsicológica de este trabajo hemos utilizado a ex prematuros de igual edad gestacional a los incluidos como pacientes. Dada la inmadurez extrema y bajo peso al nacer en muchos de ellos, cabía suponer que pudiesen existir alteraciones neuropsicológicas derivadas de estos factores de riesgo más que de la presencia o ausencia de ecodensidades transitorias o lesiones de LPV.

En los Estados Unidos un estudio en 800 niños confirmó que los subtests del Nepsy son sensibles a los efectos de la edad. Existe un gran efecto de la edad en el intervalo de los 5-8 años pero efecto moderado a los 9-12 años. Se concluyó que existe un desarrollo cognitivo rápido hasta los 9 años y un poco más moderado después de los 9. Entre los 5-8 años las tareas escolares formales empiezan a ser adquiridas: instrucción verbal, autocontrol, lectura escrita, matemática¹⁸⁶. Algunos autores han correlacionado esta evolución con la disminución de niveles de ciertos metabolitos en el cerebro a partir de 9 años de edad y también del número de sinapsis en algunas áreas corticales como el giro medio frontal, capa III (poda sináptica o synaptic pruning), fenómeno que prosigue hasta la adolescencia¹⁸⁷.

En nuestro grupo control de 3-4 años se incluyó a 21 niños y un 42.8% obtuvieron puntuaciones por debajo del percentil 25 en el dominio de atención ejecución, 33.3% en el dominio de lenguaje, 19% en el dominio visuoespacial, 14.2% en el dominio sensoriomotor y 33.3% en el dominio de memoria. Son pocas las publicaciones sobre alteraciones cognitivas en la edad preescolar, especialmente en exprematuros, pues la evaluación de estos niños es difícil. Además, gran parte de las publicaciones está basada en el test *goldstandard* para evaluar niños hasta los 3 años, el Bayley Scale of Infant development,

Second Edition (BSIDII). En un estudio de 200 niños consecutivos ingresados en la UCI neonatal y que fueron evaluados a los 20 meses y a los 8 años de edad, se halló un déficit cognitivo en el 39% a los 20 meses definido por el MDI (Mental Developmental Index), que disminuyó al 16% a los 8 años definido por el K-ABC (Kaufman Assessment Battery for Children). Sugiriendo que los prematuros extremos necesitan más tiempo para compensar las lesiones perinatales y se organizaren en los primeros años¹⁸⁸. Kitchen et al. sugieren que a los 2 años generalmente las conclusiones, en relación al pronóstico, son pesimistas¹⁸⁹. Sabiéndose de la dificultad de evaluación de este grupo de niños, otros trabajos utilizan escalas como el Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) y el Child Behavior Checklist (CBCL). Así, se compararon 1228 niños menores de 32 semanas de edad de gestación al nacer con RN a término a los 3 años de edad, comprobando que los RNPT presentan un score más alto de dificultades generales, hiperactividad, problemas de conducta y de convivencia con compañeros⁸.

Así, Mikkola et al. utilizaron la escala NEPSY para evaluar RN prematuros de extremo bajo peso a los 5 años, mostrando resultados significativamente peores que la población general en los cinco dominios NEPSY. En esta cohorte finlandesa de 351 niños pretérmino de <1000g y <27 sem, con supervivencia del 59% a los 5 años, se estudió la cognición a los 1,5 años y a los 5 años con el test WPPSI-R y el NEPSY. Un 61% de los pacientes presentaron alteraciones funcionales; 19% discapacidades menores y 20% discapacidades mayores. No hubo déficit cognitivo grave pero la media del CI fue inferior a la media de la población general. Todos los dominios Nepsy estuvieron bajo la media, con significación estadística y con mayor afectación de los dominios sensoriomotor y visuoespacial¹⁹⁰.

En la primera infancia, mientras que sólo el 7-17% de los supervivientes de extremo bajo peso al nacer (EBPN) tienen deficiencia neurosensorial, muchos más (13-37%) tienen importantes retrasos en la función cognitiva¹⁹¹. Las tasas de discapacidad aumentan con menor peso al nacer y la edad gestacional. Un estudio reciente de los bebés extremadamente prematuros nacidos a las 25 semanas de gestación o menos en el Reino Unido informó de las tasas de discapacidad son de 49%; 23% de discapacidad severa a los 30 meses de edad corregidos⁸. Los datos de Victoria, Australia, comparando los resultados a la edad

de 2 años en una cohorte de 1979-1980 con una cohorte de 1991- 1992 sugiere tasas más bajas de discapacidad para niños EBPN nacidos durante el segundo periodo¹⁹². En los EUA, hay un incremento en los supervivientes sin secuelas graves, pero sin variación por lo que respecta a la frecuencia de índices inferiores a lo normal en la función cognitiva

La medición de los resultados en edad escolar es un hito importante en el seguimiento longitudinal. La mayoría de los estudios de resultados en edad escolar de los niños muy prematuros han comparado estos sobrevivientes prematuros a los niños de peso normal al nacer, y en general han documentado coeficientes de inteligencia significativamente más bajos y mayores tasas de problemas de comportamiento y rendimiento escolar.

Resultados muy demostrativos fueron los reportados por Woodward et al. quienes hipotetizaron que las alteraciones en la sustancia blanca neonatal son un importante predictor del resultado neurocognitivo para los niños muy prematuros. Estudiaron 104 recién nacidos muy prematuros (≤ 32 semanas de gestación) y un grupo de comparación de 107 niños nacidos a término. A la edad equivalente de término, todos los recién nacidos prematuros se sometieron a una exploración de RM estructural que se analizó cualitativamente para la presencia y severidad de anomalías de la sustancia blanca cerebral, incluyendo quistes, anomalías de la señal, pérdida de volumen, ventriculomegalia, y adelgazamiento y mielinización del cuerpo caloso. A las edades corregidas 4 y 6 años, se les realizó a todos los niños una evaluación del desarrollo neurológico completo que incluía medidas de la capacidad intelectual general, el desarrollo del lenguaje y la función ejecutiva. A esas edades, los niños muy prematuros sin alteraciones en la sustancia blanca cerebral no mostró alteraciones neurocognitivas aparentes en relación con sus pares de término. En contraste, los niños nacidos muy prematuros con alteraciones en la sustancia blanca leve o moderada a severa se caracterizaron por alteraciones en el rendimiento en todas las medidas y puntos temporales. Anomalías cerebrales más graves estuvieron asociadas con un mayor riesgo de disfunción cognitiva¹⁹³.

Un meta-análisis de los resultados cognitivos y de comportamiento de los niños en edad escolar prematuros nacidos frente a los controles a término mostraron significativamente peores resultados cognitivos en los prematuros, con decrementos directamente proporcionales al grado de la inmadurez. También se

informó que los niños prematuros tenían más externalización e internalización de las conductas en el 81% y un riesgo de más de dos veces de desarrollar trastorno de hiperactividad con déficit de atención (RR = 2,64, IC = 1,85-3,78 95%) Otros problemas reportados en la edad escolar incluyen vocabulario más pobre y retrasos significativos en lectura, ortografía y matemáticas¹⁹⁴.

Pocos estudios han comparado los resultados en edad escolar sólo entre los recién nacidos prematuros. Un estudio reciente que comparó recién nacidos de muy bajo peso supervivientes nacidos en la década de 1980 a los nacidos a mediados de la década de 1990 sugiere que a pesar de las tasas de supervivencia mejoradas, las puntuaciones medias de inteligencia no reflejan diferencia¹⁹⁵.

La mayoría de los niños prematuros que están libres de las secuelas graves están funcionando dentro del CI normal- bajo en pruebas de inteligencia y no se entiende claramente por qué se requiere una cantidad desproporcionada de recursos de educación especial. Algunos investigadores han sugerido que las alteraciones en el funcionamiento de autorregulación pueden ser el vínculo entre la amplia variedad de problemas cognitivos, de comportamiento y académicos¹⁹⁶.

El proyecto finlandés PIPARI de seguimiento longitudinal de niños nacidos prematuros hasta la edad escolar, estudia 97 pacientes < 28 sem y 161 niños nacidos a término, a los cinco años de edad. El nivel cognitivo fue estudiado con el WPPSI y el Nepsy II. Se realizaron ecografías de acuerdo con el protocolo del hospital y RM cuando el RN alcanzó la edad de término. 15 niños presentaban discapacidades, 7 niños PC aislada y 6 no pudieron pasar las pruebas cognitivas por incapacidad intelectual. El 33% de los niños prematuros presentaban más de una función neuropsicológica alterada frente a 10% en el grupo control. En general el desarrollo psicomotor de estos pacientes se considera dentro del rango de la normalidad y el 85% de los niños prematuros alcanzaron un CI normal. Por ello es de mucha ayuda la pasación de diversas pruebas neuropsicológicas, a parte de los tests cognitivos, para obtener información valiosa sobre trastornos específicos de aprendizaje y conducta y hacer un planteamiento de soporte educacional correcto¹⁹⁷.

Es previsible que las secuelas publicadas en las cohortes de prematuros sean muy variables pues la selección de tamaños de las muestras, edad gestacional y o peso al nacer, complicaciones neonatales, tests utilizados, edad

de la evaluación, riesgos biológicos y sociales, son distintos en cada trabajo. Un estudio con 74 prematuros <1250 g a los 6 años de edad excluyéndose los que presentaron PC y retraso mental, muestra que los déficit motores se correlacionan con déficit cognitivos específicos sobre todo en el dominio visuomotor. La correlación indica una alteración en la transformación visuomotora que es un proceso intermedio entre la aferencia visuoperceptiva y la eferencia motora¹⁹⁸.

Zubiaurre-Elorza et al. estudiaron el grosor cortical en niños prematuros con lesión de sustancia blanca y sus efectos en la cognición y neurocomportamiento. Se practicó morfometría basada en voxel (VBM) en 22 niños prematuros con LPV y en los controles nacidos a término o pretérmino sin LPV apareados por edad gestacional y peso, a las edades de 6 hasta 14 años. Todos los participantes fueron sometidos a la escala WISC IV y la escala de comportamiento para los padres (CBCL). No hubo diferencia entre el grosor general del córtex entre los grupos. Pero en regiones específicas como los giro izquierdo pos central, supra marginal y mediano caudo rostral en los prematuros sin LPV el córtex fue más delgado en comparación con los RNT. Por otro lado, los RNPT con LPV tuvieron córtex más gruesos en la región pericalcarina derecha y mediana rostro frontal que los niños prematuros sin lesión. Los scores de atención (fueron más altos en pacientes con LPV lo que podría estar asociado al aumento en el córtex frontal. El crecimiento atípico en el córtex puede estar relacionado con problemas de comportamiento^{199,200}.

Las alteraciones en la ecografía han sido correlacionadas con un mayor riesgo de problemas en el neurodesarrollo, pero en cambio la ausencia de hallazgos ecográficos no permiten excluir con certeza la aparición de futuros déficit del neurodesarrollo^{201,202}.

Muchos autores especulan que los niños que no tienen evidencia de HPIV o LPV quística y presentan problemas en el desarrollo en realidad corresponden a RN en los que la ecografía no pudo detectar lesiones quísticas en la sustancia blanca. La RM parece que es más sensible en detectar estas lesiones²⁰³. Se ha observado que los niños prematuros presentan en la infancia (3-8 años) déficit de rendimiento cognitivo general^{182,204} y en ciertas habilidades no verbales²⁰⁵. Por otra parte también se han visto afectadas las habilidades verbales, destacando la comprensión gramatical, la comprensión auditiva de nombres de dibujos y la comprensión de ordenes verbales de complejidad creciente^{204,205}. No existe

consenso si los déficit cognitivos en los niños prematuros empeoran, se mantienen o mejoran a lo largo del tiempo. Ment 2003 observa que las habilidades cognitivas van mejorando de los 3 a los 8 años. Los resultados muestran clara mejora con el tiempo en la habilidad verbal y en el CI total y verbal²⁰².

Oslen et al. exploraron prematuros a los 8 años de edad con PC (n=4) y niños con DNM (n=24). En cuanto a rendimiento cognitivo general evaluado a través del WISC- R, los resultados indicaron que los prematuros tenían un CI dentro de los límites de la normalidad, pero significativamente más bajo que sus controles, sobre todo en las tareas visuoperceptivas y visuoespaciales de los subtest manipulativo. Al pasar el Nepsy los resultados indicaron que RNPT con DNM son los que puntúan más bajo, concretamente en atención y funciones sensoriomotoras. Estos resultados son similares a los obtenidos en nuestro grupo. En cuanto a los RNPT con PC, no presentaron diferencias significativas respecto a sus controles quizás por el escaso número de casos²⁰⁶.

El proyecto EPIPAGE evaluó el desarrollo a los 8 años de edad en el 90% de los supervivientes de una cohorte de 2480 pretérminos. Fueron divididos en tres grupos de EG (24-26, 27-28, y 29-32 semanas) y cuatro grupos de lesiones cerebrales (ninguno, leve, moderada o grave). Los prematuros tenían altas tasas de déficit motor (14%) y cognitivo (31%). Sólo el 6% presentaron una deficiencia motora aislada, 23% con secuela cognitiva aislada y el 8% los dos tipos juntos. Se observaron trastornos psiquiátricos y epilepsia en 6% y 2% de los niños, respectivamente. Los riesgos de al menos una deficiencia grave o moderada fueron del 11 y 29%. Estos riesgos aumentan cuando la EG disminuye, y sólo el 36% de los niños nacidos extremadamente prematuros no tenía ninguna deficiencia. Entre los niños con lesión de la sustancia blanca, las tasas de discapacidad alcanzan 71% a 24- 26sem, el 88% a los 27-28 sem, y el 80% a los 29-32 sem; más del 40% tuvieron discapacidades motora y cognitiva asociadas. Por el contrario, la deficiencia cognitiva aislada fue el problema más frecuente en los niños sin lesiones cerebrales importantes, por ello el seguimiento de los pacientes debe ser siempre a largo plazo²⁰⁷.

Podemos por tanto presumir que algunos de estos prematuros con ecografías normales en realidad forman parte del grupo con alteraciones

cerebrales, especialmente de la sustancia blanca, más “sutiles”, difusas, que no fueron diagnosticadas en el período de *screening* neonatal.

Los avances en las intervenciones perinatales en las últimas tres décadas, como la terapia prenatal de esteroides, las técnicas de ventilación, tratamiento con surfactante, y una mejor nutrición han dado lugar a un notable aumento de la supervivencia de los RN de muy bajo peso al nacer. Al mismo tiempo, otros avances en los procedimientos de tecnología reproductiva han dado lugar a un mayor número de nacimientos prematuros y múltiples. Estos representan nacimientos extremadamente prematuros que suponen una proporción importante de la mortalidad y morbilidad infantil en el mundo desarrollado. A pesar de las intervenciones innovadoras, los niños de MBPN siguen teniendo un riesgo importante de un amplio espectro de morbilidad a largo plazo, incluida la parálisis cerebral, retraso mental, retraso en el desarrollo, problemas escolares, problemas de conducta, retraso del crecimiento y estado de salud general pobre. Ello ha llevado a consideraciones éticas no exentas de controversia, pues es notorio que las mejores tasas de supervivencia de los niños más inmaduros pueden también resultar en mayores tasas de discapacidad y disminución de la calidad de vida de los sobrevivientes, así como en la utilización de ingentes recursos económicos sanitarios y sociales.

Es por ello imprescindible seguir investigando en la prevención y tratamiento del parto prematuro, pero también en la detección precoz de las secuelas asociadas a él, muy especialmente las que afectan al sistema nervioso en desarrollo. El presente trabajo ha sido realizado con esta intención y del mismo podemos extraer las siguientes conclusiones.

7 CONCLUSIONES

Los recién nacidos con lesión quística de sustancia blanca por ecografía tienen, en comparación con recién nacidos control de la misma edad gestacional un incremento estadísticamente significativo de riesgo de presentar las siguientes **alteraciones del desarrollo y secuelas neurológicas**: retraso psicomotor, necesidad de educación especial, epilepsia, disfunción visual cortical, parálisis cerebral y tetraparesia. Los pacientes con LPV que fueron catalogados de lesión grave de sustancia blanca en la RM de seguimiento presentan mayor incidencia de trastornos oromotores además de todos los déficit mencionados en relación a la ecografía neonatal.

Desde el punto de la vista de la discapacidad, las lesiones ecográficas de **LPV leve** se asociaron con un **buen pronóstico neuromotor**, como demostró su distribución mayoritaria en grados 0,1 y 2 del GFMCS (no discapacidad o discapacidad leve). Por el contrario, más de un tercio de los casos con **lesiones quísticas** correspondieron a grados funcionales 3, 4 y 5, asociados a muy importante limitación en las actividades de la vida diaria. El análisis de los datos clínicos de los grupos de afectación leve vs. grave en la RM de seguimiento corroboraron estos resultados.

Se detectó una cierta discrepancia diagnóstica entre la **Ecografía neonatal y la RM cerebral de seguimiento**; un tercio de niños que presentaron LPV quística fueron clasificados como RM grado I- leve, y casi una cuarta parte de niños con diagnóstico de lesión no quística por ecografía presentaron una RM clasificada como grave. Algunos pacientes tuvieron ecografía normal al nacer y fueron diagnosticados mediante RM a partir de la presentación de retraso en el desarrollo o signos motores.

Al comparar los percentiles de las puntuaciones obtenidas en los diferentes dominios del **test NEPSY**, en función de la **ecografía neonatal**, se halló que los pacientes con lesiones no quísticas presentaron rendimiento significativamente más bajo en lenguaje, capacidad visuoespacial y memoria respecto a los controles, siendo mayor el riesgo relativo de disfunción en el dominio lenguaje (OR=4,3). En contraste, para el grupo de LPV quísticas la diferencia más significativa fue en la

disfunción en el dominio sensoriomotor (OR=3,9).

Tomando como punto de partida la **clasificación de gravedad por RM**, el grupo de lesiones graves obtuvo resultados por debajo del límite inferior de la normalidad en más de 60% de los niños en los dominios atención ejecución para los dos grupos de edad, lenguaje, sensoriomotor y memoria del test **NEPSY**. En el grupo de lesiones leves, las cifras de percentil inferior a la normalidad fue de un 30-40% en todos los dominios, excepto en los dominios lenguaje y atención ejecución en niños de 3-4 años, donde más de la mitad puntuaron por debajo de la normalidad.

La población **control de exprematuros** con ecografía neonatal normal presentó resultados inferiores a lo esperado para la población general en todos los dominios. Este hallazgo apoya otros estudios que sugieren el riesgo de alteraciones cognitivas a largo plazo en los niños con antecedente de prematuridad sin lesión cerebral. Destacó especialmente el porcentaje de controles (60%) con bajo desempeño en las pruebas de atención-ejecución. Ello enfatiza la necesidad de utilizar siempre controles de igual edad gestacional en la valoración a largo plazo de las secuelas cognitivas de lesiones cerebrales perinatales.

REFERÊNCIAS

- 1 - Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look Bull PFA. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *World Health Organ* 2010; 88:31-38.
- 2 - Colvin M, McGuire W, Fowlie PW. Neurodevelopmental outcomes after preterm birth. *BMJ* 2004; 329: 1390-3.
- 3 - Msall ME. Neurodevelopmental surveillance in the first 2 years after extremely preterm birth: Evidence, challenges, and guidelines. *Early Hum Dev* 2006; 82: 157-66.
- 4 - Kinney HC. Human myelination and perinatal white matter disorders. *J Neurol Sci*. 2005 Feb 15;228(2):190-2
- 5 - Doyle LW. Neonatal intensive care at borderline viability- is it worth it? *Early Hum Dev* 2004; 80:103-13.
- 6 - Wood NS, Markow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2000; 343: 378 –384.
- 7 - Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, Dehan M, N'Guyen S, Escande B, Burguet A, Thiriez G, Picaud JC, André M, Bréart G, Kaminski M; EPIPAGE Study Group. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3):828-35
- 8 - Delobel-Ayoub M, Kaminski M, Marret S, Burguet A, Marchand L, N'Guyen S, Matis J, Thiriez G, Fresson J, Arnaud C, Poher M, Larroque B; EPIPAGE Study Group. Behavioral outcome at 3 years of age in very preterm infants: the EPIPAGE study. *Pediatrics*. 2006 Jun;117(6):1996-2005.
- 9 - Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, Pierrat V, Rozé JC, Messer J, Thiriez G, Burguet A, Picaud JC, Bréart G, Kaminski M; EPIPAGE Study group. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2008 Mar 8;371(9615):813-20
- 10 - Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Pierrat V, Marret S, Matis J, Ledésert B, Thiriez G, Fresson J, Rozé JC, Zupan-Simunek V, Arnaud C, Burguet A, Larroque B, Bréart G, Ancel PY; EPIPAGE Study Group. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Jun;52(6):e119-25.

- 11 - Larroque B, Ancel PY, Marchand-Martin L, Cambonie G, Fresson J, Pierrat V, Rozé JC, Marpeau L, Thiriez G, Alberge C, Bréart G, Kaminski M, Marret S; Epipage Study group Special care and school difficulties in 8-year-old very preterm children: the Epipage cohort study. *PLoS One*. 2011;6(7):e21361.
- 12 - Wilson Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005; 115 (4): 997-1003.
- 13 - Wilson Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schuchter M, Hack M. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* 2007; 119 (1): 37-45.
- 14 - Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scot H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants. A population based study. *Pediatrics* 2006; 118: 1621-6.
- 15 - Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, Krageloh-Mann I. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centers: a database study. *Lancet* 2007; 369: 43-50.
- 16 - Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics* 2006; 118(5):1466-77.
- 17 - Hack M. Young adult outcomes of very-low-birth-weight children. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11(2):127-37.
- 18 - Hack M, Wilson Costello D. Decrease in frequency of cerebral palsy in preterm infants. *Lancet* 2007; 369: 7-8.
- 19 - Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res*. 2001; 50: 553 -62.
- 20 - Hamrick S EG, Miller SP, Leonard C, Glidden DV, Goldstein R, Ramaswany V, Picuch R, Ferreiro DM. Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: the role of cystic periventricular leukomalacia. *J Pediatr* 2004; 145: 533-9.
- 21 - Volpe JJ. Cerebral White Matter Injury of the Premature Infant-More Common Than You Think. *Pediatrics* 2003; 112: 176-80.
- 22 - Perlman JM. White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopment outcome. *Early Human Development* 1998; 53: 99-120.

- 23 - Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 2004; 351: 1985-95.
- 24 - Blumenthal I. Periventricular leucomalacia: a review. *Eur j Pediatr* 2004; 163: 435-42.
- 25 - Horbar JD, Badger GJ, Lewit EM, Rogowski J, Shiono PH. Hospital and patient characteristics associated with variation in 28-day mortality rates for very low birth weight infants. Vermont Oxford Network. *Pediatrics*. 1997 Feb;99(2):149-56.
- 26 - Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology*. 2010 Jun;97(4):329-38.
- 27 - Iida K, Takashima S, Takeuchi Y, Ohno T, Ueda K. Neuropathologic study of newborns with prenatal-onset leukomalacia. *Pediatr Neurol*. 1993; 9(1):45-8.
- 28 - Rodriguez J, Claus D, Verellen G, Lyon G. Periventricular leukomalacia: ultrasonic and neuropathological correlations. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32(4):347-52.
- 29 - Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB, Spencer C, Volpe JJ. Defining the nature of cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *J Pediatr* 2003; 143: 171-9.
- 30 - Litt JT, Taylor HG, Klein N, Hack M. Learning disabilities in children with very low birthweight: prevalence, neuropsychological correlates, and educational interventions. *J Learn Disabil*. 2005; 38(2):130-41.
- 31 - Woodward LJ, Clark CA, Bora S, Inder TE. Neonatal white matter abnormalities an important predictor of neurocognitive outcome for very preterm children. *PLoS One*. 2012;7(12):e51879.
- 32 - Little, WJ. On the influence of abnormal parturation, difficult labours, premature birth and asphyxia neonatorum on the conditions of the child, especially in relation to deformities. *Transactions of the Obstetrical Society of London* 1861; 3: 293-344.
- 33 - Virchow R. Zur pathologischen Anatomie des Gehirns: I Congenitale encephalitis and Myelitis. *Virchow Arch Path Anat* 1867; 38: 129-42.
- 34 - Parrot J. *Clinique de nouveau-nés- L'Arthrepsie*. Masson G (ed). Masson & Cie, Paris, 1877; 281-345.
- 35 - Banker BQ, Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy. *Arch Neurol*. 1962; 7: 386- 410.

- 36 - Hill A, Melson GL, Clark HB, Volpe JJ. Hemorrhagic periventricular leukomalacia: diagnosis by real time ultrasound and correlation with autopsy findings. *Pediatrics*. 1982 Mar; 69(3):282-4.
- 37 - Leviton A, Gilles F. Ventriculomegaly, delayed myelination, white matter hypoplasia, and "periventricular" leukomalacia: how are they related? *Pediatr Neurol*. 1996 Sep;15(2):127-36. Review
- 38 - Paneth N. Classifying brain damage in preterm infants. *J Pediatr*. 1999 May;134(5):527-9.
- 39 - Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity--brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Semin Pediatr Neurol*. 2009 Dec;16(4):167-78.
- 40 - De Vries LS, Regev R, Pennock JM, Wigglesworth JS, Dubowitz LM. Ultrasound evolution and later outcome of infants with periventricular densities. *Early Hum Dev* 1988; 16(2-3):225-33.
- 41 - Pidock FS, Graziani LJ, Mitchel DG, Merton D. Neurosonographic features of periventricular echodensities associated with cerebral palsy in preterm infants. *J Pediatr* 1990; 116: 417-22
- 42 - De Vries LS, Eken P, Dubowitz. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Reser* 1992; 49:1-6.
- 43 - Jongmans M, Henderson S, de Vries L, Dubowitz L. Duration of periventricular densities in preterm infants and neurological outcome at 6 years of age. *Arch Dis Child* 1993; 69 (1): 9-13.
- 44 - Rees S, Mallard C, Breen S, Stringer M, Cock M, Harding R. Fetal brain injury following prolonged hypoxemia and placental insufficiency: a review. *Com Biochem Physiol* 1998; 119A (3): 653-60.
- 45 - De Reuck J. The cortico-subcortical arterial angio-architecture in the human brain. *Acta Neurol Belg*. 1972 Sep-Oct;72(5):323-9.
- 46 - Takashima S, Armstrong D, Becker LE, Huber J. Cerebral white matter lesions in sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1978 Aug;62(2):155-9.
- 47 - Borch K, Greisen G. Blood flow distribution in the normal human preterm brain. *Pediatr Res*. 1998 Jan;43(1):28-33.
- 48 - Pourcyrous M. Cerebral hemodynamic measurements in acute versus chronic asphyxia. *Clin Perinatol*. 1999 Dec;26(4):811-28. Review
- 49 - Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R, Volpe JJ. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics*. 2000 Oct;106(4):625-32.

- 50 - Back SA, Gan X, Li Y, Rosenberg PA, Volpe JJ Maturation-dependent vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion. *J Neurosci*. 1998 Aug 15;18(16):6241-53.
- 51 - Back SA. Recent advances in human perinatal white matter injury. *Prog Brain Res*. 2001;132:131-47. Review.
- 52 - Back SA, Craig A, Luo NL, Ren J, Akundi RS, Ribeiro I, Rivkees SA. Protective effects of caffeine on chronic hypoxia-induced perinatal white matter injury. *Ann Neurol*. 2006 Dec;60(6):696-705
- 53 - Gerstner B, Lee J, DeSilva TM, Jensen FE, Volpe JJ, Rosenberg PA. 17beta-estradiol protects against hypoxic/ischemic white matter damage in the neonatal rat brain. *J Neurosci Res*. 2009 Jul;87(9):2078-86.
- 54 - McQuillen PS, Sheldon RA, Shatz CJ, Ferriero DM. Selective vulnerability of subplate neurons after early neonatal hypoxia-ischemia. *J Neurosci*. 2003 Apr 15;23(8):3308-15.
- 55 - Hüppi PS. Advances in postnatal neuroimaging: relevance to pathogenesis and treatment of brain injury. *Clin Perinatol*. 2002 Dec;29(4):827-56. Review.
- 56 - Merrill JE, Ignarro LJ, Sherman MP, Melinek J, Lane TE. Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide. *J Immunol*. 1993 Aug 15;151(4):2132-41
- 57 - Baud O, Fayol L, Gressens P, Pellerin L, Magistretti P, Evrard P, Verney C. Perinatal and early postnatal changes in the expression of monocarboxylate transporters MCT1 and MCT2 in the rat forebrain. *J Comp Neurol*. 2003 Oct 20;465(3):445-54.
- 58 - Thordstein M, Bågenholm R, Thiringer K, Kjellmer I. Scavengers of free oxygen radicals in combination with magnesium ameliorate perinatal hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Pediatr Res*. 1993 Jul;34(1):23-6.
- 59 - Sarco DP, Becker J, Palmer C, Sheldon RA, Ferriero DM. The neuroprotective effect of deferoxamine in the hypoxic-ischemic immature mouse brain. *Neurosci Lett*. 2000 Mar 17;282(1-2):113-6.
- 60 - Takashima S, Mito T, Houdou S, Ando Y. Relationship between periventricular hemorrhage, leukomalacia and brainstem lesions in prematurely born infants. *Brain Dev*. 1989;11(2):121-4.
- 61 - Kuban K, Sanocka U, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Dammann O, Share J, Rosenfeld D, Abiri M, DiSalvo D, Doubilet P, Kairam R, Kazam E, Kirpekar M, Schonfeld S. White matter disorders of prematurity: association with intraventricular hemorrhage and ventriculomegaly. The Developmental Epidemiology Network. *J Pediatr*. 1999 May;134(5):539-46.

- 62 - Au JL, Panchal N, Li D, Gan Y. Apoptosis: a new pharmacodynamic endpoint. *Pharm Res.* 1997 Dec;14(12):1659-71. Review
- 63 - Follett PL, Rosenberg PA, Volpe JJ, Jensen FE. NBQX attenuates excitotoxic injury in developing white matter. *J Neurosci.* 2000 Dec 15;20(24):9235-41. Erratum in: *J Neurosci* 2001 Mar 1;21(5):1a
- 64 - Gilles FH. Myelination in the neonatal brain. *Hum Pathol.* 1976 May;7(3):244-8.
- 65 - Gilles FH, Averill DR Jr, Kerr CS. Neonatal endotoxin encephalopathy. *Ann Neurol.* 1977 Jul;2(1):49-56.
- 66 - Leviton A, Gilles FH. Acquired perinatal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 1984 Jul;16(1):1-8.
- 67 - Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics.* 1996 Jun;97(6 Pt 1):822-7.
- 68 - O'Shea TM, Preisser JS, Klinepeter KL, Dillard RG. Trends in mortality and cerebral palsy in a geographically based cohort of very low birth weight neonates born between 1982 to 1994. *Pediatrics.* 1998 Apr;101(4 Pt 1):642-7.
- 69 - Dammann O, Leviton A. Infection remote from the brain, neonatal white matter damage, and cerebral palsy in the preterm infant. *Semin Pediatr Neurol.* 1998 Sep;5(3):190-201. Review.
- 70 - Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Dammann O, Kuban K, Van Marter LJ, Pagano M, Hegyi T, Hiatt M, Sanocka U, Shahrivar F, Abiri M, Disalvo D, Doubilet P, Kairam R, Kazam E, Kirpekar M, Rosenfeld D, Schonfeld S, Share J, Collins M, Genest D, Shen-Schwarz S, et al. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. Developmental Epidemiology Network Investigators. *Pediatr Res.* 1999 Nov;46(5):566-75.
- 71 - Toti P, De Felice. Chorioamnionitis and fetal/neonatal brain injury. *C. Biol Neonate.* 2001;79(3-4):201-4. Review
- 72 - Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK, Kim IO, Choi JH, Syn HC. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 May;174(5):1433-40.
- 73 - Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, Kim IO. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Jul;177(1):19-26.

- 74 - Grether JK, Nelson KB, Walsh E, Willoughby RE, Redline RW. Intrauterine exposure to infection and risk of cerebral palsy in very preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003 Jan;157(1):26-32.
- 75 - Deguchi K, Mizuguchi M, Takashima S. Immunohistochemical expression of tumor necrosis factor alpha in neonatal leukomalacia. *Pediatr Neurol.* 1996 Jan;14(1):13-6.
- 76 - Deguchi K, Oguchi K, Takashima S. Characteristic neuropathology of leukomalacia in extremely low birth weight infants. *Pediatr Neurol.* 1997 May;16(4):296-300.
- 77 - Popko B, Baerwald KD. Oligodendroglial response to the immune cytokine interferon gamma. *Neurochem Res.* 1999 Feb;24(2):331-8. Review.
- 78 - Lehnardt S, Lachance C, Patrizi S, Lefebvre S, Follett PL, Jensen FE, Rosenberg PA, Volpe JJ, Vartanian T. The toll-like receptor TLR4 is necessary for lipopolysaccharide-induced oligodendrocyte injury in the CNS. *J Neurosci.* 2002 Apr 1;22(7):2478-86.
- 79 - Eklind S, Mallard C, Leverin AL, Gilland E, Blomgren K, Mattsby-Baltzer I, Hagberg H. Bacterial endotoxin sensitizes the immature brain to hypoxic-ischaemic injury. *Eur J Neurosci.* 2001 Mar;13(6):1101-6.
- 80 - Kumral A, Engür D. Surfactant Protein D as a Novel Therapy for Periventricular Leukomalacia: Is It the Missing Piece of the Puzzle? *ACS Chem Neurosci* 2012 19 3 (12) 990.
- 81 - Shuman RM, Selednik LJ. Periventricular leukomalacia. A one-year autopsy study. *Arch Neurol.* 1980 Apr;37(4):231-5.
- 82 - Cousell SJ, Allsop JM, Harrison MC, Larkman DJ, Kennea NL, Kapellou O, Cowan FM, Hajnal JV, Edwards AD, Rutherford MA. Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics* 2003; 112: 1-7.
- 83 - Miller SP, Cozzio CC, Goldstein RB, Ferriero DM, Partridge JC, Vigneron DB, Barkovich AJ. Comparing diagnosis of white matter injury in preterm newborns with serial MR imaging and transfontanel ultrasonography findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1661-9.
- 84 - Back SA. Perinatal white matter injury: the changing spectrum of pathology and emerging insights into pathogenetic mechanisms. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006; 12(2):129-40.
- 85 - Ohgi S, Akiyama T, Fukuda M. Neurobehavioural profile of low birthweight infants with cystic periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 221-8.

- 86 - Samsom JF, Sie LT, de Groot L. Muscle power development in preterm infants with periventricular flaring or leukomalacia in relation to outcome at 18 months. *Dev Med Child Neurol*. 2002 Nov;44(11):735-40.
- 87 - Ricci D, Cowan F, Pane M, Gallini F, Haataja L, Luciano R, Cesarini L, Leone D, Donvito V, Baranello G, Rutherford M, Romagnoli C, Dubowitz L, Mercuri E. Neurological examination at 6 to 9 months in infants with cystic periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics*. 2006 Aug;37(4):247-52.
- 88 - Tosun A, Gökben S, Serdaroğlu G, Polat M, Tekgül H. Changing views of cerebral palsy over 35 years: the experience of a center. *Turk J Pediatr*. 2013 Jan-Feb;55(1):8-15.
- 89 - Miller SP, Shevell MI, Patenaude Y, O’Gorman AM. Neuromotor spectrum of periventricular leukomalacia in children born at term. *Pediatr Neurol* 2000; 23:155–9.
- 90 - Serdaroglu G, Tekgul H, Kitis O, Serdaroglu E, Gökben S. Correlative value of magnetic resonance imaging for neurodevelopmental outcome in periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Nov;46(11):733-9.
- 91 - Gurses C, Gross DW, Andermann F, Melanson D, et al. Periventricular leukomalacia and epilepsy: incidence and seizure pattern. *Neurology* 1999; 52(2): 341-5.
- 92 - De Vries LS, Connell JA, Dubowitz LM, Oozeer RC, Dubowitz V, Pennock JM. Neurological, electrophysiological and MRI abnormalities in infants with extensive cystic leukomalacia. *Neuropediatrics*. 1987 May;18(2):61-6.
- 93 - Uggetti C, Fazzi E, Lanzi G, et al. Visual-perceptual impairment in children with periventricular leukomalacia. *Brain & Development*. 2004; 26: 506-12.
- 94 - Van den Hout BM, Haers M, van der Schouw YT, Eken P, Vandebussche E, Nieuwenhuizen O, De Vries LS. Relation between visual perceptual impairment and neonatal ultrasound diagnosis of haemorrhagic-ischaemic brain lesions in 5-year-old children. *Developmental medicine & Child Neurology* 2000; 42: 376-86.
- 95 - Ricci D, Romeo DM, Gallini F, Groppo M, Cesarini L, Pisoni S, Serrao F, Papacci P, Contaldo I, Perrino F, Brogna C, Bianco F, Baranello G, Sacco A, Quintiliani M, Ometto A, Cilauro S, Mosca F, Romagnoli C, Romeo MG, Cowan F, Cioni G, Ramenghi L, Mercuri E. Early visual assessment in preterm infants with and without brain lesions: correlation with visual and neurodevelopmental outcome at 12 months. *Early Hum Dev* 2011 Mar;87(3):177-82.
- 96 - Lin Y, Okumura A, Hayakawa F, Kato K, Kuno T, Watanabe K. Quantitative evaluation of thalami and basal ganglia in infants with periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol*. 2001 Jul;43(7):481-5.

- 97 - Whitaker AH, Feldman JF, Van Rossem R, Schonfeld IS, Pinto-Martin JA, Torre C, Blumenthal SR, Paneth NS. Neonatal cranial ultrasound abnormalities in low birth weight infants: relation to cognitive outcomes at six years of age. *Pediatrics*. 1996 Oct;98(4 Pt 1):719-29.
- 98 - Whitaker AH, Van Rossem R, Feldman JF, Schonfeld IS, Pinto-Martin JA, Tore C, Shaffer D, Paneth N. Psychiatric outcomes in low-birth-weight children at age 6 years: relation to neonatal cranial ultrasound abnormalities. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Sep;54(9):847-56.
- 99 - Allin M, Matsumoto H, Santhouse AM, Nosarti C, AlAsady MH, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM. Cognitive and motor function and the size of the cerebellum in adolescents born very pre-term. *Brain*. 2001 Jan;124(Pt 1):60-6.
- 100 - Parker J, Mitchell A, Kalpakidou A, Walshe M, Jung HY, Nosarti C, Santosh P, Rifkin L, Wyatt J, Murray RM, Allin M. Cerebellar growth and behavioural & neuropsychological outcome in preterm adolescents. *Brain*. 2008 May;131(Pt 5):1344-51.
- 101 - Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K, Robertson RL Jr, Sullivan NR, Benson CB, Avery L, Stewart J, Soul JS, Ringer SA, Volpe JJ, duPlessis AJ. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics*. 2007 Sep;120(3):584-93.
- 102 - Limperopoulos C, Soul JS, Gauvreau K, Huppi PS, Warfield SK, Bassan H, Robertson RL, Volpe JJ, du Plessis AJ. Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):688-95.
- 103 - Limperopoulos C, Chilingaryan G, Sullivan N, Guizard N, Robertson RL, du Plessis AJ. Injury to the Premature Cerebellum: Outcome is Related to Remote Cortical Development. *Cereb Cortex*. 2012 Nov 11.
- 104 - Inder T, Neil J, Kroenke C, Dieni S, Yoder B, Rees S. Investigation of cerebral development and injury in the prematurely born primate by magnetic resonance imaging and histopathology. *Dev Neurosci*. 2005 Mar-Aug;27(2-4):100-11.
- 105 - Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Duggan PJ, Harrison M, Allsop JM, Hajnal J, Herlihy AH, Edwards B, Laroche S, Cowan FM, Rutherford MA, Edwards AD. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):536-48.
- 106 - Zubiaurre-Elorza L, Soria-Pastor S, Junqué C, Fernandez-Espejo D, Segarra D, Bargalló N, Romano-Berindoague C, Macaya A. Thalamic changes in a preterm sample with periventricular leukomalacia: correlation with white-matter integrity and cognitive outcome at school age. *Pediatr Res*. 2012 Apr;71(4 Pt 1):354-60.

- 107 -Kontis D, Catani M, Cuddy M, Walshe M, Nosarti C, Jones D, Wyatt J, Rifkin L, Murray R, Allin M. Diffusion tensor MRI of the corpus callosum and cognitive function in adults born preterm. *Neuroreport*. 2009 Mar 4;20(4):424-8.
- 108 -DiPietro MA, Brady BA, Teele RL. Peritrigonal echogenic “blush” on cranial sonography. Pathological correlates. *Am J Radiol* 1985; 146:107-72.
- 109 -Bowman RA. Tangential sulcal echoes: potential pitfall in the diagnosis of parenchymal lesions on cranial sonography. *J Ultrasound Med* 1987; 6: 685-9.
- 110 -De Vries, Van Haastert ILC, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high- risk preterm infants. *The Journal of Pediatrics* 2004; 144: 815-20.
- 111 - Appleton RE, Lee RE, Hey EN. Neurodevelopmental outcome of transient neonatal intracerebral echodensities. *Arch Dis Child* 1990; 65: 27-9.
- 112 - Ringelberg J, Van de Bor M. Outcome of transient periventricular echodensities in preterm infants. *Neuropediatrics* 1993; 24: 269-273.
- 113 - Bos AF, Martijn A, Okken A, Prechtl HFR. Quality of general movements in preterm infants with transient periventricular echodensities. *Acta Paediatr* 1998; 87: 328-35.
- 114 - Lai FF, Tsou KY. Transient periventricular echodensities and developmental outcome in preterm infants. *Pediatr Neurol* 1999; 21 (5): 797-801
- 115 - Kreuzer C, Urlesberger B, Maurer U, Muller W. Transient periventricular echodensities (TPE) in preterm infants under 1500g: an analysis of the outcome of the last 10 years. *Klin Padiatr* 2003; 215 (5): 252-6.
- 116 - Chen CC, Huang CB, Cheng MY, Huang LT, Yang CY. Periventricular echogenicity is related to delayed neurodevelopment of preterm infants. *Am J Perinatology* 2004; 21: 483-9.
- 117 - Horsch S, Muentjes C, Franz A, Roll C. Ultrasound diagnosis of brain atrophy is related to neurodevelopmental outcome in preterm infants *Acta Paediatr*. 2005 Dec;94(12):1815-21.
- 118 - Pisani F, Leali L, Moretti S, Turco E, Volante E, Bevilacqua G. Transient periventricular echodensities in preterm and neurodevelopmental outcome. *J Clin Neurol* 2006; 21(3): 230-5.
- 119 - Kutschera J, Tomaselli J, Urlesberger B et al. Minor neurological dysfunction, cognitive development and somatic development at the age 3 to 11 years in very low birthweight infants with transient periventricular echodensities. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1577-1581.

- 120 - Resch B, Jammerneegg A, Perl E, Riccabona M, Maurer U, Muller WD. Correlation of grading and duration of periventricular echodensities with neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 810-5.
- 121 - Graham M, Levene MI, Trounce JQ, Rutter N. Prediction of cerebral palsy in very low birthweight infants: prospective ultrasound study. *Lancet* 1987 Sep 12;2(8559):593-6.
- 122 - Pinto-Martin JA, Riolo S, Cnaan A, Holzman C, Susser MW, Paneth N. Cranial ultrasound prediction of disabling and nondisabling cerebral palsy at age two in a low birth weight population. *Pediatrics*. 1995 Feb;95(2):249-54.
- 123 - Debillon T, N'Guyen S, Muet A, Quere MP, Moussaly F, Roze JC. Limitations of ultrasonography for diagnosing white matter damage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88: 275- 8.
- 124 - Mirmiran M, Barnes PD, Keller K, Constantinou JC, Fleisher BE, Hintz SR, Ariagno RL. Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics*. 2004 Oct;114(4):992-8.
- 125 - Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BG, Wyatt JS. Predictors of long-term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics* 2003 Nov;112 (5):1108-14.
- 126 - Fazzi E, Orcesi S, Caffi L, Ometto A, Rondini G, Telesca C, Lanzi G. Neurodevelopmental outcome at 5–7 years in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics* 1994; 25: 134–9.
- 127 - Fawer CL, Calame A. Significance of ultrasound appearances in the neurological development and cognitive abilities of preterm infants at 5 years. *Eur J Pediatr*. 1991 May;150(7):515-20.
- 128 - Serdaroglu G, Tekgul H, Kitis O, Serdaroglu E, Gökben S. Correlative value of magnetic resonance imaging for neurodevelopmental outcome in periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Nov;46(11):733-9.
- 129 - Ment LR, Schneider KC, Ainley MA, Allan WC. Adaptive mechanisms of developing brain. The neuroradiologic assessment of the preterm infant. *Clin Perinatol*. 2000 Jun;27(2):303-23.
- 130 - Cowan FM, de Vries LS. The internal capsule in neonatal imaging. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005 Oct;10(5):461-74. Review.
- 131 - Wang S, Fan G, Xu K, Wang C. Potential of diffusion tensor MR imaging in the assessment of cognitive impairments in children with periventricular leukomalacia born preterm. *Eur J Radiol*. 2013 Jan;82(1):158-64.

- 132 - Lee JD, Park HJ, Park ES, Oh MK, Park B, Rha DW, Cho SR, Kim EY, Park JY, Kim CH, Kim DG, Park CI. Motor pathway injury in patients with periventricular leukomalacia and spastic diplegia. *Brain*. 2011 Apr;134(Pt 4):1199-210.
- 133 - Hashimoto K, Hasegawa H, Kida Y. Correlation between neuroimaging and neurological outcome in periventricular leukomalacia: diagnostic criteria. *Pediatr Int* 2001; 43: 240–5.
- 134 - Murgo S, Avni EF, David P, Muller MF, Golzarian J, Balériaux D, Struyven J. Periventricular leukomalacia in premature infants: prognostic role of ultrasonography and MRI. *J Radiol*. 1999 Jul; 80(7):715-20.
- 135 - Sie LT, van der Knaap MS, van Wezel-Meijler G, Taets van Amerongen AH, Lafeber HN, Valk J. Early MR features of hypoxic-ischemic brain injury in neonates with periventricular densities on sonograms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 May;21(5):852-61.
- 136 - Counsell, 2003 Counsell SJ, , Allsop JM, Harrison MC, Larkman DJ, Kennea NL, Kapellou O, Cowan FM, Hajnal JV, Edwards AD, Rutherford MA. Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics* 2003; 112: 1-7.
- 137 - Srinivasan L, Allsop J, Counsell SJ, Boardman JP, Edwards AD, Rutherford M. Smaller cerebellar volumes in very preterm infants at term-equivalent age are associated with the presence of supratentorial lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Mar;27(3):573-9.
- 138 - Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34
- 139 - Flodmark O, Lupton B, Li D, Stimac GK, Roland EH, Hill A, Whitfield MF, Norman MG. MR imaging of periventricular leukomalacia in childhood. *AJR Am J Roentgenol*. 1989 Mar;152(3):583-90.
- 140 - Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Rossel S, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39:214-223.
- 141 - Korkman M, Kirk U, & Kemp S. NEPSY: A Developmental Neuropsychological Assessment. 1998. Manual. San Antonio The Psychological Corporation.
- 142 - Ángel Aguilar-Alonso, Verónica Moreno-González. Neuropsychological differences between samples of dyslexic and reader children by means of NEPSY- *Anuario de psicología / The UB Journal of Psychology* 2012;42:35-50.

- 143 - Devender R., Stuart R. D. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Editorial Group: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Published Online: 8 OCT 2008
- 144 - Althabe F, Belizán JM, Mazzone A, Berrueta M, Hemingway-Foday J, Koso-Thomas M, McClure E, Chomba E, Garces A, Goudar S, Kodkany B, Saleem S, Pasha O, Patel A, Esamai F, Carlo WA, Krebs NF, Derman RJ, Goldenberg RL, Hibberd P, Liechty EA, Wright LL, Bergel EF, Jobe AH, Buekens P. Antenatal corticosteroids trial in preterm births to increase neonatal survival in developing countries: study protocol. *Reprod Health*. 2012 Sep 19; 9:22.
- 145 - Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, Andrews WW, Wallace D, Das A, Bell EF, Walsh MC, Laptook AR, Shankaran S, Poindexter BB, Hale EC, Newman NS, Davis AS, Schibler K, Kennedy KA, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Goldberg RN, Watterberg KL, Faix RG, Frantz ID 3rd, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA*. 2011 Dec 7;306(21):2348-58.
- 146 - Bodeau-Livinec F, Zeitlin J, Blondel B, Arnaud C, Fresson J, Burguet A, Subtil D, Marret S, Rozé JC, Marchand-Martin L, Ancel PY, Kaminski M; On behalf of the EPIPAGE group. Do very preterm twins and singletons differ in their neurodevelopment at 5 years of age? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Jul 17.
- 147 - Soraisham AS, Trevenen C, Wood S, Singhal N, Sauve R. Histological chorioamnionitis and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *J Perinatol*. 2013 Jan;33(1):70-5.
- 148 - Padilla-Gomes NF, Enríquez G, Acosta-Rojas R, Perapoch J, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Prevalence of neonatal ultrasound brain lesions in premature infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr*. 2007 Nov;96(11):1582-7.
- 149 - Ambalavanan N, Carlo WA, Tyson JE, Langer JC, Walsh MC, Parikh NA, Das A, Van Meurs KP, Shankaran S, Stoll BJ, Higgins RD; Generic Database; Subcommittees of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Outcome trajectories in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2012 Jul;130(1):e115-25.
- 150 - Hadders-Algra M, Brogren E, Katz-Salamon M, Forssberg H Periventricular leucomalacia and preterm birth have different detrimental effects on postural adjustments. *Brain*. 1999 Apr;122 (Pt 4):727-40.

- 151 - Mukhin Klu, Kuz'mich GV, Balkanskaia SV, Batysheva TT, Kurenkov AL, Gorina TP. Features of epileptiform activity on EEG in children with periventricular leukomalacia and cerebral palsy without epilepsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2012;112(7 Pt 2):71-6.
- 152 - Fazzi E, Bova SM, Uggetti C, Signorini SG, Bianchi PE, Maraucci I, Zoppello M, Lanzi G. Visual-perceptual impairment in children with periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2004 Dec; 26(8):506-12.
- 153 - Cioni G, Bertuccelli B, Boldrini A, Canapicchi R, Fazzi B, Guzzetta A, Mercuri E. Correlation between visual function, neurodevelopmental outcome, and magnetic resonance imaging findings in infants with periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000 Mar; 82(2):F134-40.
- 154 - Ricci D, Romeo DM, Gallini F, Groppo M, Cesarini L, Pisoni S, Serrao F, Papacci P, Contaldo I, Perrino F, Brogna C, Bianco F, Baranello G, Sacco A, Quintiliani M, Ometto A, Cilauro S, Mosca F, Romagnoli C, Romeo MG, Cowan F, Cioni G, Ramenghi L, Mercuri E. Early visual assessment in preterm infants with and without brain lesions: correlation with visual and neurodevelopmental outcome at 12 months. *Early Hum Dev* 2011 Mar;87(3):177-82
- 155 - Allen MC, Capute AJ. Neonatal neurodevelopmental examination as a predictor of neuromotor outcome in premature infants. *Pediatrics*. 1989 Apr;83(4):498-506.
- 156 - Jongmans M, Mercuri E, de Vries L, Dubowitz L, Henderson SE. Minor neurological signs and perceptual-motor difficulties in prematurely born children. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;76 (1): 9-14
- 157 - Drillien CM. Abnormal neurologic signs in the first year of life in low-birthweight infants: possible prognostic significance. *Dev Med Child Neurol*. 1972 Oct;14(5):575-84
- 158 - Touwen BC, Hadders-Algra M. Hyperextension of neck and trunk and shoulder retraction in infancy--a prognostic study. *Neuropediatrics*. 1983 Nov;14(4):202-5.
- 159 - de Groot L, vd Hoek AM, Hopkins B, Touwen BC. Development of the relationship between active and passive muscle power in preterms after term age. *Neuropediatrics*. 1992 Dec; 23(6):298-305
- 160 - Hadders-Algra M, Brogren E, Katz-Salamon M, Forssberg H. Periventricular leucomalacia and preterm birth have different detrimental effects on postural adjustments. *Brain*. 1999 Apr;122 (Pt 4):727-40.

- 161 - Largo RH, Molinari L, Kundu S, Lipp A, Duc G. Intellectual outcome, speech and school performance in high risk preterm children with birth weight appropriate for gestational age. *Eur J Pediatr*. 1990 Sep;149(12):845-50.
- 162 - Soorani-Lunsing RJ, Hadders-Algra M, Huisjes HJ, Touwen BC. Minor neurological dysfunction after the onset of puberty: association with perinatal events. *Early Hum Dev*. 1993 Apr;33(1):71-80.
- 163 - Olsén P, Pääkkö E, Vainionpää L, Pyhtinen J, Järvelin MR. Magnetic resonance imaging of periventricular leukomalacia and its clinical correlation in children. *Ann Neurol*. 1997 Jun;41(6):754-61.
- 164 - Van Haastert IC, de Vries LS, Eijssermans MJ, Jongmans MJ, Helders PJ, Gorter JW. Gross motor functional abilities in preterm-born children with cerebral palsy due to periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol*. 2008 Sep;50(9):684-9.
- 165 - Palisano RJ, Cameron D, Rosenbaum PL, Walter SD, Russell D. Stability of the gross motor function classification system. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Jun;48(6):424-8.
- 166 - Han TR, Bang MS, Lim JY, Yoon BH, Kim IW. Risk factors of cerebral palsy in preterm infants. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002 Apr;81(4):297-303
- 167 - Vohr BR, Msall ME, Wilson D, Wright LL, McDonald S, Poole WK. Spectrum of gross motor function in extremely low birth weight children with cerebral palsy at 18 months of age. *Pediatrics*. 2005 Jul;116(1):123-9.
- 168 - Van den Broeck C, Himpens E, Vanhaesebrouck P, Calders P, Oostra A. Influence of gestational age on the type of brain injury and neuromotor outcome in high-risk neonates. *Eur J Pediatr*. 2008 Sep;167(9):1005-9
- 169 - Tosun A, Gökben S, Serdaroğlu G, Polat M, Tekgül H. Changing views of cerebral palsy over 35 years: the experience of a center. *Turk J Pediatr*. 2013 Jan-Feb;55(1):8-15.
- 170 - Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early Hum Dev*. 2006 Dec;82(12):827-35.
- 171 - Childs AM, Cornette L, Ramenghi LA, Tanner SF, Arthur RJ, Martinez D, Levene MI. Magnetic resonance and cranial ultrasound characteristics of periventricular white matter abnormalities in newborn infants. *Clin Radiol*. 2001 Aug;56(8):647-55.
- 172 - Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan F, Azzopardi D, Edwards AD. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics*. 2001 Apr;107(4):719-27.

- 173 - Sie LT, Hart AA, van Hof J, de Groot L, Lems W, Lafeber HN, Valk J, van der Knaap MS. Predictive value of neonatal MRI with respect to late MRI findings and clinical outcome. A study in infants with periventricular densities on neonatal ultrasound. *Neuropediatrics*. 2005 Apr;36(2):78-89.
- 174 - Pierrat V, Duquennoy C, van Haastert IC, Ernst M, Guilley N, de Vries LS. Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localised and extensive cystic periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 May;84(3):F151-6.
- 175 - de Vries LS, van Haastert IC, Benders MJ, Groenendaal F. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011 Oct;16(5):279-87
- 176 - de Vries LS, Benders MJ, Groenendaal F. Imaging the premature brain: ultrasound or MRI? *Neuroradiology*. 2013 Jul 10. [Epub ahead of print]
- 177 - Sans A, Boix C, López-Sala A, Póo P, Abenia P, Maristany M, Campistol J. Visuo-constructive disorders in periventricular leukomalacia]. *Rev Neurol*. 2002 Feb;34 Suppl 1:S34-7. Spanish.
- 178 - Cioni G, Bertuccelli B, Boldrini A, Canapicchi R, Fazzi B, Guzzetta A, Mercuri E. Correlation between visual function, neurodevelopmental outcome, and magnetic resonance imaging findings in infants with periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000 Mar;82(2):F134-40.
- 179 - Woodward LJ, Edgin JO, Thompson D, Inder TE. Object working memory deficits predicted by early brain injury and development in the preterm infant. *Brain*. 2005 Nov;128 (Pt 11):2578-87
- 180 - Taylor HG. Children born preterm or with very low birth weight can have both global and selective cognitive deficits. *J Dev Behav Pediatr*. 2006 Dec;27(6):485-6
- 181 - Peterson BS, Vohr B, Staib LH, Cannistraci CJ, Dolberg A, Schneider KC, Katz KH, Westerveld M, Sparrow S, Anderson AW, Duncan CC, Makuch RW, Gore JC, Ment LR. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA*. 2000 Oct 18;284(15):1939-47
- 182 - Pierson CR, Folkerth RD, Billiards SS, Trachtenberg FL, Drinkwater ME, Volpe JJ, Kinney HC. Gray matter injury associated with periventricular leukomalacia in the premature infant. *Acta Neuropathol*. 2007 Dec;114(6):619-31.
- 183 - Boardman JP, Craven C, Valappil S, Counsell SJ, Dyet LE, Rueckert D, Aljabar P, Rutherford MA, Chew AT, Allsop JM, Cowan F, Edwards AD. A common neonatal image phenotype predicts adverse neurodevelopmental outcome in children born preterm. *Neuroimage*. 2010 Aug 15;52(2):409-14

- 184 - Marín-Padilla M. Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage. III: gray matter lesions of the neocortex. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999 May;58(5):407-29
- 185 - Soria-Pastor S, Gimenez M, Narberhaus A, Falcon C, Botet F, Bargallo N, Mercader JM, Junque C. Patterns of cerebral white matter damage and cognitive impairment in adolescents born very preterm. *Int J Dev Neurosci.* 2008 Nov;26(7):647-54.
- 186 - Korkman M, Kemp SL, Kirk U. Effects of age on neurocognitive measures of children ages 5 to 12: a cross-sectional study on 800 children from the United States. *Dev Neuropsychol.* 2001;20(1):331-54
- 187 - Müller RA, Rothermel RD, Behen ME, Muzik O, Chakraborty PK, Chugani HT. Plasticity of motor organization in children and adults. *Neuroreport.* 1997 Sep 29;8(14):3103-8.
- 188 - Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Wilson-Costello D, Klein N, Friedman H, Mercuri-Minich N, Morrow M. Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics.* 2005; 116(2):333-41.
- 189 - Kitchen WH, Rickards AL, Ford GW, Doyle LW, Kelly E, Ryan MM. Selective improvement in cognitive test scores of extremely low birthweight infants aged between 2 and 5 years. *Aust Paediatr J.* 1989;25(5):288-91.
- 190 - Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, Paakkonen L, Olsen P, Korkman M, Fellman V. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics.* 2005;116(6):1391-400.
- 191 - Agarwal P, Lim SB. Long-term follow-up and outcome of extremely-low-birth-weight (ELBW) infants. *Ann Acad Med Singapore.* 2003 May;32(3):346-53. Review
- 192 - [No authors listed] Improved outcome into the 1990s for infants weighing 500-999 g at birth. The Victorian Infant Collaborative Study Group. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997 Sep;77(2):F91-4
- 193 - Woodward LJ, Clark CA, Bora S, Inder TE. Neonatal white matter abnormalities an important predictor of neurocognitive outcome for very preterm children. *PLoS One.* 2012;7(12):e51879.
- 194 - Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA.* 2002 Aug 14;288(6):728-37.
- 195 - Hansen BM, Greisen G. Is improved survival of very-low-birthweight infants in the 1980s and 1990s associated with increasing intellectual deficit in surviving children? *Dev Med Child Neurol.* 2004 Dec;46(12):812-5.

- 196 - Winders Davis D, Burns B. Problems of self-regulation: a new way to view deficits in children born prematurely. *Issues Ment Health Nurs.* 2001 Apr-May;22(3):305-23.
- 197 - Lind A, Korkman M, Lehtonen L, Lapinleimu H, Parkkola R, Matomäki J, Haataja L; PIPARI Study Group. Cognitive and neuropsychological outcomes at 5 years of age in preterm children born in the 2000s. *Dev Med Child Neurol.* 2011 Mar;53(3):256-62.
- 198 - Seitz J, Jenni OG, Molinari L, Caflisch J, Largo RH, Latal Hajnal B. Correlations between motor performance and cognitive functions in children born < 1250 g at school age. *Neuropediatrics.* 2006 Feb;37(1):6-12.
- 199 - Zubiaurre-Elorza L, Soria-Pastor S, Junque C, Segarra D, Bargalló N, Mayolas N, Romano-Berindoague C, Macaya A. Gray matter volume decrements in preterm children with periventricular leukomalacia. *Pediatr Res.* 2011 Jun;69(6):554-60.
- 200 - Zubiaurre-Elorza L, Soria-Pastor S, Junque C, Sala-Llonch R, Segarra D, Bargallo N, Macaya A. Cortical thickness and behavior abnormalities in children born preterm. *PLoS One.* 2012;7(7):e42148
- 201 - Adams-Chapman I. Insults to the developing brain and impact on neurodevelopmental outcome. *J Commun Disord.* 2009 Jul-Aug;42(4):256-62.
- 202 - Ment LR, Vohr B, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Westerveld M, Duncan CC, Makuch RW. Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. *JAMA.* 2003 Feb 12;289(6):705-11.
- 203 - Wilson-Costello D. Is there evidence that long-term outcomes have improved with intensive care? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 Oct;12(5):344-54
- 204 - Briscoe J, Gathercole SE, Marlow N. Everyday memory and cognitive ability in children born very prematurely. *J Child Psychol Psychiatry.* 2001 Sep;42(6):749-54.
- 205 - Peterson BS, Vohr B, Kane MJ, Whalen DH, Schneider KC, Katz KH, Zhang H, Duncan CC, Makuch R, Gore JC, Ment LR. A functional magnetic resonance imaging study of language processing and its cognitive correlates in prematurely born children. *Pediatrics.* 2002 Dec;110(6):1153-62.
- 206 - Olsén P, Vainionpää L, Pääkkö E, Korkman M, Pyhtinen J, Järvelin MR. Psychological findings in preterm children related to neurologic status and magnetic resonance imaging. *Pediatrics.* 1998 Aug;102(2 Pt 1):329-36.

- 207 - Marret S, Marchand-Martin L, Picaud JC, Hascoët JM, Arnaud C, Rozé JC, Truffert P, Larroque B, Kaminski M, Ancel PY; EPIPAGE Study Group. Brain injury in very preterm children and neurosensory and cognitive disabilities during childhood: the EPIPAGE cohort study. *PLoS One*. 2013 May 2;8(5):e62683.

ANEXOS

Anexo A - Hoja para evaluación de datos generales y secuelas neurológicas

IDENTIFICACIÓN	
NHC paciente	<input type="text"/>
Apellidos _____	Fecha de nacimiento <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> D D M M Y Y
Nombre _____	
DATOS GENERALES	
Peso Nacimiento:	
Edad gestacional:	
Epilepsia	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Microcefalia	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Sordera	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Ceguera	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Nistagmus	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Estrabismo	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
GMFCS	<input type="checkbox"/> Grado I <input type="checkbox"/> Grado II <input type="checkbox"/> Grado III <input type="checkbox"/> Grado IV <input type="checkbox"/> Grado V
Monoparesia	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Diplejia	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Tetraparesia	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No

Anexo B - Hoja para evaluación de las ecografías transfontanelares en pacientes con EPT y LPV

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO				
Número total de exámenes:				
Tiempo total de seguimiento exámenes por ecografía:				
HEMORRAGIA PERI INTRAVENTRICULAR () Si () No				
HIPV I	()	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()	
HIPV II	()	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()	
LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR () Si () No				
HIPERCOGENICIDAD PERIVENTRICULAR ≤ 7 días () (EPT)				
> 7 días () (LPV GRADO I)				
≤ plexo coroideo () > plexo coroideo ()				
Izquierda () Derecha ()				Bilateral ()
Anterior () Parietal ()				Occipital ()
LPVGRADO II	()	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()	
LPVGRADO III	()	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()	
LPVGRADO IV	()	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()	
LPVGRADO V	()	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()	
Vasculopatía ganglios basales	()	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()	
Lesión ganglios basales	()	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()	
Lesión talámica	()	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()	
Dilatación ventricular	()	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()	
Frontal ()	Parietal ()	Occipital ()	()	

Anexo C - Hoja para evaluación de las resonancias magnéticas en pacientes con LPV leve moderada y grave

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO			
Edad de realización del examen (años o meses):			
LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR () Si ()No			
Leve	()	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
Moderado	()	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
Grave	()	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
ALTERACIÓN DE SUSTANCIA GRIS CORTICAL () Si ()No			
Alteración focal de señal	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
Alteración difusa/atrofia cortical	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
LESION DE GANGLIOS BASALES () Si ()No			
Alteración focal de señal	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
Atrofia (pérdida de volumen)	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
LESION DE NUCLEOS TALAMICOS () Si ()No			
Alteración focal de señal	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
Atrofia (pérdida de volumen)	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
LESION DE CUERPO CALLOSO () Si ()No			
Alteración focal de señal	() Si ()No		
Atrofia focal (1 parte)	() Si ()No		
Atrofia difusa (>1 parte)	() Si ()No		
Rostrum	()	Genu ()	Cuerpo () Istmo () Esplenium ()
LESION DE CEREBELO () Si ()No Hemisferios atrofia focal			
() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()	
Hemisferios atrofia difusa	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
Vermis atrofia focal	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
Vermis atrofia difusa	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
SISTEMA VISUAL			
1	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
2	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
3	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
SISTEMA MOTOR			
1	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
2	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
3	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
4	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()
5	() Si ()No	Izquierda () Derecha ()	Bilateral ()

Anexo D - Hoja de consentimiento informado para padres/ tutores

Estudio clínico-radiológico-psicológico de la lesión cerebral isquémica del recién nacido. Aplicación de la escala NEPSY en la evaluación de las secuelas de la leucomalacia periventricular y de la prematuridad.

Descripción

Su hijo (a) _____ ha sido invitado (a) a participar en una investigación sobre la evaluación de las potenciales secuelas de los niños afectados de leucomalacia periventricular que es la lesión de la sustancia blanca que ocurre en el cerebro de los recién nacidos, por lo general prematuros.

El propósito de esta investigación, llevada a cabo por la Sección de Neurología Infantil del Hospital Universitari Vall d'Hebron, es correlacionar los diferentes patrones de lesiones radiológicas (ecografía y/o resonancia magnética cerebral) con la evolución clínica, motora y neuropsicológica, para tratar de establecer el pronóstico de dichas lesiones y, en un futuro, mejorar su prevención.

Su hijo (a) fue seleccionado (a) para participar en esta investigación porque:

- 1) fue diagnosticado (a) de leucomalacia periventricular
- 2) fue recién nacido prematuro

Se espera que en este estudio participen aproximadamente 100 niños como voluntarios.

Si acepta participar en esta investigación, se le solicitará una prueba neuropsicológica, el NEPSY (Developmental Neuropsychological Assessment), que consiste en diversos juegos que serán aplicados por una psicóloga o una pediatra con los cuales serán evaluadas las siguientes funciones: atención y ejecución, lenguaje, sensorial y motora, visuoespacial y memoria. La prueba será aplicada en los consultorios de Neurología y Neonatología del Hospital Vall d'Hebron, donde ya son o fueron controlados los pacientes.

El participar en este estudio le tomará aproximadamente una hora y media para la aplicación de la prueba psicológica.

Riesgos y beneficios

No hay riesgos conocidos en la aplicación de la prueba psicológica.

Los beneficios esperados de esta investigación son establecer diferentes subgrupos pronósticos en función de las correlaciones clínico-radiológica-psicológica y intentar predecir las posibles secuelas.

Confidencialidad

La identidad del participante será protegida. Sus datos serán utilizados de forma absolutamente confidencial, de forma que únicamente miembros autorizados dispondrán de acceso a la información obtenida.

Derechos

Yo

_____ (padre/madre/tutor) he leído esta hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

Si ha decidido participar, por favor entienda que la participación de su hijo(a) es completamente voluntaria y que usted tiene derecho a abstenerse de participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin dar ninguna explicación.

Obviamente, su decisión no afectará al tratamiento que recibe su hijo (a).

Nombre del responsable

Firma

Fecha

Nombre del investigador

Firma

Fecha

Anexo E - Hoja de puntuaciones directas e percentiladas del Nepsy



**UNA EVALUACION
NEUROPSICOLOGICA
DEL DESARROLLO**

NOMBRE: _____
 EXAMINADOR: _____
 SEXO HEMBRA VARON
 PREFERENCIA MANO DCHA. IZDA.
 NO ESTABLECIDA

**Formulario de Registro
Edades 3 - 4**

	AÑO	RES	DIA
FECHA INICIO TEST			
FECHA NACIMIENTO			
EDAD			

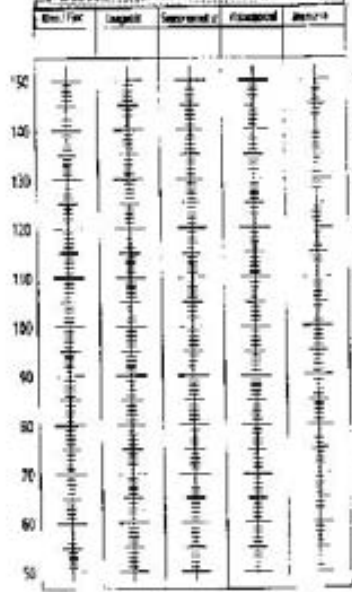
OBJETO DEL EXAMEN: _____

Análisis del dominio Básico

Subtest	Punt. Brutas	Punts. Transformadas			
		Int. Verbal	Int. No Verbal	Int. Total	Int. Perfil
Examinar Partes Cuerpo					
Copia Dibujos					
Procesam. Fonológico					
Atención Visual					
Comprensión Escrita					
Imitar Posición Manos					
Figuras Visuales					
Memoria Manual					
Construcción Bloques					
Repetición Frases					
Escucha					
Subtest. Punt. Total					
Punt. Dominio Básico					
Total					
Int. Total (Int.)					

ver Tablas A y B

Punts. en Dominio Básico



EL NEPSY ES UN REGISTRO DE INTELIGENCIA
 Copyright © 1977 by The Psychological Corporation
 375 Madison Avenue, New York, N.Y. 10017
 Printed in the United States of America

Este es el Manual de instrucciones para el Nepsy. El Nepsy es un registro de inteligencia que mide el desarrollo intelectual de los niños de 3 a 4 años de edad. El Nepsy mide el desarrollo intelectual de los niños en cinco áreas: comprensión verbal, habilidades visuales, memoria manual, atención visual y repetición de frases. El Nepsy es un registro de inteligencia que mide el desarrollo intelectual de los niños en cinco áreas: comprensión verbal, habilidades visuales, memoria manual, atención visual y repetición de frases. El Nepsy es un registro de inteligencia que mide el desarrollo intelectual de los niños en cinco áreas: comprensión verbal, habilidades visuales, memoria manual, atención visual y repetición de frases.

2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 A B C D E

0154570117



**UNA EVALUACION
NEUROPSICOLOGICA
DEL DESARROLLO**

**FORMULARIO DE REGISTRO
EIDADES 5 - 12**

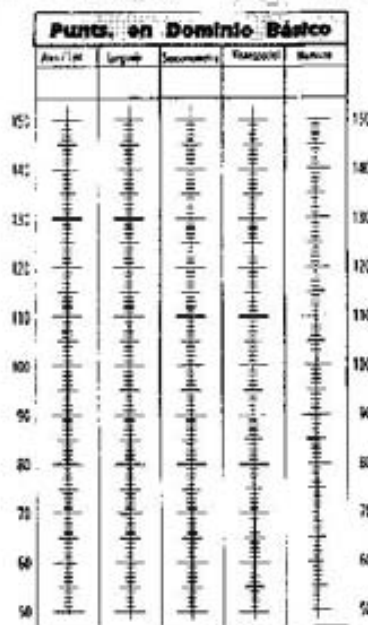
	AÑO	RES	DIAS
FECHA INICIO TEST			
FECHA NACIMIENTO			
EDAD			

NOMBRE: _____
COLEGIO: _____ **CURSO ACTUAL:** _____
EXAMINADOR: _____
 SEXO NIJIER VARON
 MANO PREFERENTE DCHA. IZDA. AMBIDIESTRO
 NO ESTABLECIDA

OBJETO DEL EXAMEN: _____

ANALISIS del dominio BASICO

Subtest	Punt. Bruto	Punt. Transformadas				
		Int. Ver.	Lingües	Secuenciación	Memoria	Motor
Copia Dibujos						
Procesos Perceptivos						
Memoria de Ceros						
Toca						
Memoria Auditiva y Discriminación de Fono						
Figuras Desmembradas						
Figuras						
Memoria de Nombres						
Caligrafía con Deditos						
Atención Visual						
Composición Imitativa						
Hechos Perceptivos Manos						
Percepción Visuoespacial						
Memoria Narrativa						
Suma Punt. Total						
Punt. Dominio Básico						
Percentil						
Ab. Intervalo Conf.						



Usar Tablas A-R y A-S

THE PSYCHOLOGICAL CORPORATION
 111 WEST WASHINGTON STREET
 P.O. BOX 1219
 CHICAGO, ILLINOIS 60606-1219
 (312) 541-0700

Copyright © 1985 by The Psychological Corporation
 All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.
 The Psychological Corporation and the NEPSY logo are registered trademarks of The Psychological Corporation. NEPSY is a trademark of The Psychological Corporation.
 Printed in the United States of America. 0154570133

R 54570133 11 82 A B C D F

Anexo F – Publicaciones del autor relacionadas con el presente trabajo de tesis