



## Desarrollo neurológico en el primer año de vida de infantes prematuros con peso menor a 1,500 g en una institución de tercer nivel

Gabriela Arreola-Ramírez,\* Luis Alberto Fernández-Carrocera,\*\* Copitzi Zahamara Ramírez-López,\* René Humberto Barrera-Reyes,\*\*\* Luz María del Regil-Vélez,\* Braulio Ríos-Flores,† Carlos Fabián Martínez-Cruz \*

\* Departamento de Seguimiento Pediátrico.

\*\* Subdirector de Neonatología del Instituto Nacional de Perinatología

\*\*\* Jefe del Servicio de Seguimiento Pediátrico

† Departamento de Neurología.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

### RESUMEN

**Introducción:** Los estudios de neurodesarrollo reportan mejoría significativa en prematuros nacidos con muy bajo peso (< 1,500 g), pero en prematuros con peso extremadamente bajo (< 1,000 g) se informa una gran variabilidad de secuelas graves. **Objetivo:** Conocer y comparar el desarrollo neurológico de infantes nacidos con peso entre 1,000-1,499 g, comparado con los nacidos con peso menor de 1,000 g en una institución de tercer nivel de atención. **Material y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte, incluyendo recién nacidos con peso menor de 1,500 g, valorados a los 12 meses de edad gestacional corregida, nacidos entre enero de 2000 y diciembre de 2005. Se realizó examen neurológico de Amiel Tison y valoración audiológica. Se analizaron variables prenatales y neonatales y análisis estadístico con t de Student, chi cuadrada y regresión logística para predecir el riesgo de anormalidad neurológica, se estableció significancia con valor de  $p < 0.05$ . **Resultados:** Se estudiaron 599 neonatos, de los cuales 467 tuvieron un peso entre 1,000-1,499 g (grupo 1) y 132 con peso menor a 1,000 g (grupo 2). El grupo 1 presentó 41.1% de infantes normales comparado con 25.7% del grupo 2. Las anormalidades leves y moderadas fueron iguales para ambos grupos. El porcentaje de anormalidades severas fue de 13.6% en el grupo 1, comparado con 4.1% en el grupo 2. El 1% presentó hipoacusia sensorial. Las variables predictoras para anormalidad neurológica fueron: peso menor a 1,000 g: RR 2.04, IC 95% (1.25-3.31), sexo masculino: RR: 2.12, IC 95% (1.48-3.03), hemorragia intraventricular: RR 3.26, IC 95% (1.78-5.98) y sepsis: RR 1.4 IC 95% (1.2-2.15). **Conclusiones:** El peso al nacer, sexo masculino, hemorragia intraventricular y sepsis son factores de riesgo para desarrollo anormal en el primer año de vida.

**Palabras clave:** Recién nacido, neurodesarrollo, prematuridad, muy bajo peso al nacer.

### ABSTRACT

**Introduction:** The neurodevelopmental studies reported significant improvement in premature infants with very low birth weight (< 1,500 g), but in extremely low birth weight preterm (< 1,000 g) reports a great variability of serious sequelae. **Objective:** To determine and compare the neurological development of infants born weighing between 1,000-1,499 g compared with those born weighing less than 1,000 g at an institution of tertiary care. **Material and methods:** We conducted a cohort study, including newborns weighing less than 1,500 g, measured at 12 months corrected gestational age, born between January 2000 and December 2005. We performed Amiel Tison neurological examination and audiological assessment. We analyzed prenatal and neonatal variables and statistical analysis using Student's t, chi square and logistic regression to predict the risk of neurological abnormality was established significance with  $p$  value < 0.05. **Results:** We studied 599 infants, of whom 467 had a weight between 1,000-1,499 g (group 1) and 132 weighing less than 1,000 g (group 2). Group 1 showed 41.1% of normal infants compared with 25.7% in group 2. Mild to moderate abnormalities were similar for both groups. The percentage of severe abnormalities was 13.6% in group 1 compared with 4.1% in group 2. The 1% had sensory hearing loss. Predictor variables for neurological abnormalities were weight less than 1,000 g: RR 2.04, 95% CI (1.25-3.31), male: RR 2.12, 95% CI (1.48-3.03), intraventricular hemorrhage: RR 3.26, 95% CI (1.78-5.98) and sepsis: RR 1.4 (95% CI 1.2-2.15). **Conclusions:** Birth weight, male sex, intraventricular hemorrhage and sepsis are risk factors for abnormal development in the first year of life.

**Key words:** Newborn, neurodevelopment, prematurity, low birth weight.

## INTRODUCCIÓN

Los avances en la medicina perinatal y los cuidados neonatales han mejorado la supervivencia de los infantes prematuros. Las dos principales causas de esta mejoría se atribuyen al uso extensivo de esteroides prenatales como inductores de madurez pulmonar y al uso profiláctico de surfactante pulmonar para prevención del síndrome de dificultad respiratoria.<sup>1,2</sup> Concomitantemente con estos avances, los límites de viabilidad han disminuido; sin embargo, algunos cuestionamientos todavía no se han respondido satisfactoriamente respecto al pronóstico neurológico a corto y a largo plazo,<sup>3,4</sup> y otros aspectos relevantes, como la calidad de vida de estos niños, no se han evaluado en forma consistente.<sup>5,6</sup>

Los resultados actuales del desarrollo neurológico en los infantes de muy bajo peso al nacer (menor a 1,500 g) son optimistas y se reportan mejores resultados que en la década pasada con porcentajes de anormalidades que llegan hasta el 10%.<sup>7,8</sup> No obstante, los infantes de peso extremadamente bajo al nacer (menor a 1,000 g) son un punto importante de discusión porque a pesar de medidas proactivas intensas los resultados en el neurodesarrollo son diversos, con porcentajes de anormalidades que van del 3.5 al 37%.<sup>9,10</sup> Estas diferencias, en parte, se explican por las decisiones y las modalidades de manejo que cada centro de atención perinatal adopta ante la prematuridad y el peso extremo.<sup>11,12</sup> Otros autores refieren que las diferencias en los resultados se atribuyen a causas como la morbilidad, la edad de valoración de los infantes, al año de publicación y los criterios para codificar lo que es una secuela grave, así como a los métodos clínicos de valoración.<sup>13</sup>

En la actualidad se reconoce que el neurodesarrollo es el resultado de un sistema interactivo multifactorial, y en la literatura se han descrito factores prenatales y de morbilidad que afectan al neurodesarrollo en sentido positivo o negativo.<sup>14,15</sup> El objetivo de este estudio es conocer y comparar el desarrollo neurológico de los infantes nacidos con peso entre 1,000 y 1,499 g y los menores de 1,000 g, dentro de un Programa de Seguimiento Pediátrico en una institución de tercer nivel de atención.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de recién nacidos prematuros en el periodo comprendido del 1º de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2005, pertenecientes al programa de Seguimiento Pediátrico. Se excluyeron los neonatos portadores de malformaciones congénitas o que no contaran con la valoración neurológica a los 12 meses de edad gestacional corregida; los datos fueron obtenidos del expediente clínico.

**Definición de variables:** Para la variable independiente analizada se formaron dos grupos en función del peso al nacer: el grupo 1 con peso al nacimiento de 1,000 - 1,499 g) y el grupo 2 con peso menor a 1,000 g. Se incluyeron en el análisis las siguientes variables perinatales: edad gestacional al nacer en base a la fecha de última menstruación y en caso de ser incierta se consideró la valoración de Ballard, calificación de Apgar al primero y cinco minutos, sexo, días de estancia intrahospitalaria, uso de ventilación asistida y días de ventilación asistida, uso antenatal de esteroides, definida por la administración al menos de una dosis de betametasona a la madre antes del nacimiento, administración de surfactante pulmonar al recién nacido y la morbilidad neonatal.

La variable dependiente analizada fue el resultado de la valoración neurológica a través del examen de Amiel-Tison y Greiner,<sup>16,17</sup> realizada a los 12 meses de edad, corregida por pediatras estandarizados en la prueba. Este examen incluye un breve interrogatorio a la madre, explora el tono muscular activo y pasivo, reflejos primitivos, osteotendinosos y de equilibrio; también incluye valoración neurosensorial. Se consideró como examen normal al infante con normalidad en todas las maniobras. Se diseñó una clasificación de severidad de las anormalidades neurológicas de la manera siguiente: a) leve: cuando se encontró una maniobra alterada en el tono activo y/o pasivo o reflejos, de extremidades superiores y/o inferiores, sin asimetrías, pero que a los 12 meses presentaron control cefálico, sedestación independiente y con reflejos de equilibrio; b) moderada: cuando se encontraron asimetrías en extremidades superiores y/o inferiores, con alteración en el tono activo y/o pasivo, pero con control cefálico presente, que el infante ayudara a sentarse, lograra la sedesta-

ción sin caída hacia delante o atrás por 30 segundos y reflejos de equilibrio ausentes; c) severa: definida por la presencia de actividad motora anormal y pobre para la edad, sin control cefálico, ausencia de sedestación independiente, enderezamiento de miembros inferiores en tijera, y/o movilidad estereotipada, posturas patológicas como opistótonos y/o problemas graves en la alimentación y además sin reflejos de equilibrio.

Se realizó también valoración audiométrica y clínica por especialista certificado. La función auditiva se valoró a través de potenciales auditivos evocados del tallo cerebral, se consideró que había una sensibilidad auditiva periférica normal cuando la respuesta a 40 decibeles (dB) o menor para cada oído proporcionaba la reproductividad positiva de la onda V; sobre esta base se determinó el umbral auditivo neurofisiológico.<sup>18,19</sup> La pérdida auditiva se clasificó en tres grados: a) media 41-60 dB nHL; b) severa 61-80 dB nHL y c) profunda, a más de 81 dB nHL.<sup>20</sup> Se realizó también una audiometría clínica en campo libre.<sup>21,22</sup>

Análisis estadístico: para establecer diferencia entre ambos grupos de análisis se realizó prueba t de Student para variables cuantitativas y chi cuadrada para variables nominales. Se utilizó prueba U de Mann-Whitney para variables con distribución anormal. Se realizó análisis de regresión logística para predecir el riesgo de anormalidad neurológica. Se estableció un nivel de significancia con valor de  $p < 0.05$ . Los datos se procesaron en el programa estadístico SPSS versión 13.0.

## RESULTADOS

Se incluyeron 599 infantes que cumplieron con los criterios de inclusión, 467 pertenecieron al grupo 1 y 132 del grupo 2. El grupo 1 tuvo un peso promedio de  $1267.9 \pm 146$  g y  $31.6 \pm 2.4$  semanas de edad gestacional al nacer. Para el grupo 2 el peso promedio fue de  $885.4 \pm 125.2$  g y  $29. \pm 2$  semanas respectivamente. En los *cuadros I y II* se describen las características de la población estudiada, destacando en el grupo 2 la mayor proporción de prematuros del sexo femenino, con calificación de Apgar menor a seis al primero y a los cinco minutos, mayor proporción de niños que recibieron surfactante al nacimiento, así como más días de hospitalización, con diferencia estadísticamente significativa  $p < 0.001$ . En el grupo 1, 273 (58%) prematuros recibieron ventilación asistida y en el grupo 2, 123 (93%), la mediana de los días de ventilación también fue significativamente mayor para el grupo 2 con 5 días (1-77) vs el grupo 1 con 3 días (1-49) ( $p < 0.001$ ).

Con respecto a la morbilidad, se encontró en forma significativa mayor proporción de casos en el grupo 2 con los siguientes diagnósticos: retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), hemorragia intraventricular (HIV), enfermedad membrana hialina, displasia broncopulmonar (DBP), sepsis, apneas, anemia y enterocolitis necrosante (*Cuadro III*).

El resultado de la valoración neurológica de Amiel Tison y Greiner en el grupo 2 fue normal en el 25.7% (34/132) y anormal 74.2% (98/132). En el grupo 1

Cuadro I. Características generales de la población en función del peso al nacer.

Variable	Grupo 2 n = 132		Grupo 1 n = 467		Valor p*
	Media	DE	Media	DE	
Peso (g)	835.4	125.1	1267.9	146.0	< 0.000
Talla (cm)	34.2	2.5	38.7	2.2	< 0.000
Perímetro cefálico (cm)	24.9	1.7	27.8	1.4	< 0.000
Semanas de edad gestacional	29.1	2.0	31.6	2.4	< 0.000
Días de estancia intrahospitalaria	67.5	27.1	37.2	17.7	< 0.000

\* t de Student

Cuadro II. Características de la población estudiada en función del peso al nacer.

Variable	Grupo 2 n = 132		Grupo 1 n = 467		Valor p*
	No. de casos	%	No. de casos	%	
Sexo femenino	83	63.4	220	46.9	0.001
Apgar 1' (< 6)	72	54.5	162	34.7	0.000
Apgar 5' (< 6)	12	9.1	14	3	0.002
Esteroides prenatales	65	49.2	217	46.5	0.573
Uso de surfactante	114	86.4	234	50.1	0.000
Uso de ventilación	123	93.2	272	58.2	0.000

\* chi cuadrada

Cuadro III. Morbilidad de la población estudiada en función del peso al nacer.

Morbilidad	Grupo 2 n = 132		Grupo 1 n = 467		Valor p*
	No. de casos	%	No. de casos	%	
Retardo del crecimiento intrauterino	78	59.1	215	46.0	0.008
Hemorragia intraventricular	38	28.8	54	11.6	0.000
Enfermedad membrana hialina	57	43.2	138	29.6	0.003
Displasia broncopulmonar	59	44.7	80	17.1	0.000
Sepsis	85	64.4	171	36.6	0.000
Anemia	86	65.2	137	29.3	0.362
Neumonía	34	25.8	86	18.4	0.063
Hiperbilirrubinemia	100	75.8	328	70.2	0.260
Enterocolitis necrosante	29	22	28	6	0.000
Síndrome de fuga aérea	13	9.8	30	6.4	0.178
Crisis convulsivas	7	5.3	16	3.4	0.322
Apneas	75	56.8	129	27.6	0.000

\* chi cuadrada

la valoración neurológica se encontró normal en el 41.1% (192/467) y anormal en el 58.9% (275/467); esta diferencia fue estadísticamente significativa,  $p < 0.001$  (*Cuadro IV*).

Al realizar el análisis de la severidad de las anomalías neurológicas, el porcentaje de anomalías leves y moderadas fue igual en ambos grupos de análisis, pero existió mayor número de anomalías severas para el grupo 2, 18/132 (13.6%), comparado con 19/467 (4.1%) del grupo 1,  $p < 0.0001$  (*Cuadro IV*).

Las variables de morbilidad que demostraron mayor porcentaje de anomalías neurológicas fueron: la HIV, la DBP, la sepsis, el nacer con peso menor a 1,000 g y el ser del sexo masculino ( $p < 0.001$ ) (*Cuadro V*).

El análisis de regresión logística muestra como variables predictoras para un desarrollo anormal en el desarrollo neuromotor: el nacer con peso menor a 1,000 g, con riesgo relativo (RR) de 2.04, con intervalo de confianza (IC) al 95% (1.78-5.98), ser

Cuadro IV. Resultados de la exploración neurológica de acuerdo a la severidad de las anomalías.

Valoración Amiel Tison	PEBN n = 132		MBPN n = 467		Valor p*
	No. de casos	%	No. de casos	%	
Normal	34	25.7	192	41.1	0.001
Leve	61	46.2	201	43	0.58
Moderada	19	14.4	55	11.8	0.51
Severa	18	13.6	19	4.1	0.000

\* chi cuadrada

Cuadro V. Morbilidad de la población neurológica en función del resultado neurológico.

Variable	Normal N = 226		Anormal N = 373		Valor p*
	No. de casos	%	No. de casos	%	
Peso menor a 1,000 g	34	15	98	26.3	0.000
Sepsis	82	36.3	174	46.6	0.014
Hemorragia intraventricular	15	6.6	77	20.6	0.000
Sexo masculino	91	40.3	205	55	0.001
Displasia broncopulmonar	37	16.4	102	27.3	0.002

\* chi cuadrada

Cuadro VI. Análisis de regresión logística significativa para resultado neurológico anormal.

Variable	RR	Intervalo de confianza 95%	Valor p
Hemorragia intraventricular	3.26	1.78-5.98	0.000
Sepsis	1.48	1.2-2.15	0.037
Sexo masculino	2.12	1.48-3.03	0.000
Peso < 1,000 g	2.04	1.25-3.31	0.004

del sexo masculino con RR de 2.12, IC 95%(1.48-3.03), hemorragia intraventricular con RR 3.26, IC 95% (1.78-5.98) y sepsis con RR 1.48, IC 95% (1.2-.2.15) (Cuadro VI).

Se encontraron cinco infantes con hipoacusia bilateral severa de tipo sensorioneural y un infante con hipoacusia severa unilateral; todos pertenecieron al grupo 1 y fueron de 30 semanas o mayores, cuatro del sexo masculino y dos del femenino.

## DISCUSIÓN

El neurodesarrollo es el indicador y el resultado final más relevante de cada centro de medicina perinatal y neonatal.

De las características generales de la población evaluada destaca que el grupo con peso menor a 1,000 g, tiene más días promedio de estancia intrahospitalaria y días de ventilación con 67 y 5 días respectivamen-

te, comparado con 37 y 3.9 días del grupo con peso entre 1,000-1,499 g. Lo anterior reporta un avance en relación a lo informado en esta misma institución, hace 12 años, cuando había un promedio de 9 días de ventilación en los menores de 32 semanas y 85 días de estancia intrahospitalaria en los menores de 1,000 g.<sup>23,24</sup> Cabe mencionar que en esta institución, en la última década, se ha protocolizado el uso de esteroides prenatales, y uso profiláctico de surfactante pulmonar y modalidades más fisiológicas de ventilación.

En ambos grupos se encontró un porcentaje de uso de esteroides prenatales del 46-49% sin diferencia significativa entre los dos grupos de estudio y el análisis de regresión no mostró efecto protector en el neurodesarrollo. En otras instituciones de tercer nivel se reporta que el uso preventivo de esteroides se ha elevado hasta el 89% con un efecto benéfico en la disminución de secuelas graves, incluso en los menores de 1,000 g.<sup>2,25,26</sup> como Wilson que refiere una serie con sólo 5% de anormalidades graves en prematuros extremos.<sup>27</sup> El hecho de no contar con la administración profiláctica del esteroide en los infantes estudiados podría estar asociado a las características de la institución, de ser un centro de referencia.

En el presente estudio, el uso de surfactante pulmonar se administró en mayor porcentaje a los de menos de 1,000 g con 86.4%, comparado con el 50.1% en el grupo de 1,000-1,499 g, y la necesidad de ventilación mecánica fue de 93.2% en el grupo 2 y de 58.2% para el grupo 1. La administración del surfactante no demostró efecto protector en el neurodesarrollo. La terapia con surfactante pulmonar se ha convertido en el estándar de los cuidados críticos respiratorios del prematuro, con beneficios en la disminución de la mortalidad, y en el manejo respiratorio;<sup>28</sup> sin embargo, respecto al neurodesarrollo los resultados no revelan diferencias a dos años de vida de niños tratados con surfactante y sus controles en las valoraciones neuropsicológicas.<sup>29,30</sup>

En función del peso al nacer se encontró que los más afectados fueron los menores de 1,000 g con 74.2% de anormalidades, comparados con los de 1,000-1,499 de 58.9%. El análisis de regresión confirma también riesgo adverso para el neuroexamen a los 12 meses de edad para los menores de 1,000 g del grupo 2. Las anormalidades leves y moderadas no resultaron significativamente diferentes entre ambos grupos, pero las anormalidades graves se presentaron en 13% en los

menores de 1,000 g en comparación a 4.1% en los de 1,000-1,499 g. Constantinou, en un estudio, evaluó dos poblaciones de acuerdo al peso al nacer encontrando alteraciones severas del 20.4% en los menores de 1,000 g y del 8% en los menores de 1,500 g.<sup>31</sup>

Se reconoce que el mejor indicador de madurez y pronóstico neurológico es la edad gestacional al nacer y existen numerosos estudios en función de esta variable. Sin embargo, y a pesar de las desventajas que representa, las publicaciones actuales de neurodesarrollo siguen reportándose en función del peso al nacer.<sup>12,32</sup> Uno de los estudios más representativos lo hace el National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) en la era postsurfactante que refiere a los 18 meses de vida alteraciones neurológicas que van del 7 al 37% y parálisis cerebral que va del 16 al 30%.<sup>10</sup>

Uno de los reportes más extensos con 5,250 infantes valorados a los 10-22 meses de edad lo hace Gargus en prematuros extremos (401-1,000 g) nacidos de 1998 al 2001 y reporta el 16% sin daño, 22% con daño moderado y 22% con daño severo; 40% murieron; de los sobrevivientes de las unidades de terapia neonatal, uno de cada cuatro neonatos vivos no presentaron daño neurológico, motor auditivo o visual. La predicción de supervivencia sin daño fue asociada a haber recibido esteroides prenatales, nacimiento por cesárea, la ausencia de morbilidad mayor, nacimiento único, sexo femenino, mayor peso al nacer y variables sociodemográficas como: mejor nivel educacional de la madre, estar casada y tener derecho a servicios médicos.<sup>33</sup> Existen series que refieren casos de infantes con peso menor a 500 g con resultados óptimos, explicables a factores de buen pronóstico como: edad gestacional mayor a la valorada prenatalmente, nacer por cesárea, y en una institución de tercer nivel.<sup>14,15,34,35</sup>

Fernández C refiere la frecuencia de anormalidades graves para los prematuros: de 9% en 1991,<sup>23</sup> en 1994 del 12%,<sup>36</sup> en 1997 del 9%<sup>24</sup> y en 1999 del 25%,<sup>37</sup> es decir, no se observa una disminución en las alteraciones graves, incluso en dos periodos de estudio. Wilson informa en estudios de la década pasada que la proporción de discapacidad grave fue del 12% en los menores de 1,000 g; otros autores comentan un incremento hasta del 36%;<sup>38</sup> sin embargo, el mismo autor reporta en otra cohorte de estudio una disminución al 5% en los menores de 1,000 g nacidos del 2000-2002.<sup>27</sup> En los Países Bajos, el porcentaje de leucomalacia y de parálisis cerebral a los 18 meses de



edad fue del 3.5% en prematuros de 25 a 30 semanas; sin embargo, no se reporta el peso de los infantes estudiados.<sup>9</sup>

Los resultados del presente se analizaron a los 12 meses de edad corregida, en contraste con los reportados en la literatura internacional donde las valoraciones mínimas son a los 18, 22 ó 24 meses de edad y tiene relevancia porque las diferencias en los resultados podrían ser explicables por esta razón. También destaca la heterogeneidad en las pruebas de valoración neurológica. En la actualidad no hay consenso en la uniformidad de los instrumentos clínicos de valoración y se discute también su valor predictivo para el futuro individual de cada infante.<sup>39,40</sup>

El sexo masculino también fue una variable significativa para daño neurológico, lo cual también ya ha sido reportado por otros autores, quienes además sugieren que las anomalías severas, incluso sensoriales, se presentan con mayor frecuencia en este sexo.<sup>10,41,42</sup>

El grupo 2 presenta mayor morbilidad que el grupo 1, asociada a la prematuridad, lo cual es un resultado esperado. En el presente estudio, la HIV demostró ser una variable significativa para un resultado neurológico negativo con 77/92 casos anormales, comparado con 15/92 casos normales. El 90% de las hemorragias en ambos grupos fueron grado I o II y el análisis demostró que el grado de severidad no constituyó un riesgo para el examen neurológico anormal; pero se ha demostrado que la hemorragia severa sí es un predictor para daño grave en el neurodesarrollo a corto y largo plazo.<sup>10,43,44</sup> Otros autores reportan que a pesar de que se ha logrado la disminución de la severidad de la HIV, no ha mejorado necesariamente el resultado en el neurodesarrollo; una posible explicación es que se ha demostrado en el seguimiento la presencia de lesiones en la materia blanca cerebral detectadas por resonancia magnética y no evidentes por el ultrasonido transfontanelar y que correlacionan con las pruebas clínicas motoras y con las valoraciones de coeficiente intelectual.<sup>45,46</sup>

La sepsis resultó ser una variable de riesgo para casos anormales, y el análisis de regresión reporta un RR de 1.48 (IC 95% 1.2-2.15). Estos hallazgos ya han sido reportados por otros autores como Stoll, en una serie de prematuros extremos siendo la relación entre la sepsis (temprana, tardía o enterocolitis necrosante) y la prematuridad directamente proporcional

al daño neurológico, explicable por daño en la materia blanca cerebral donde la respuesta inflamatoria a la infección contribuye a la patogénesis de los disturbios funcionales motores, por lo que se deben proponer estrategias para disminuir la infección neonatal.<sup>47,48</sup> Se reconoce también que procesos infecciosos intrauterinos severos como la corioamnionitis son responsables de leucomalacia periventricular y parálisis cerebral, por lo que las estrategias para la prevención deben de iniciar *in utero*.<sup>49,50</sup>

En relación a la DBP, se encontró mayor número de casos significativos en el grupo 2 y con mayor proporción en los casos anormales; sin embargo, en el análisis de regresión no se demostró como una variable significativa de riesgo, lo que contrasta con lo reportado en años anteriores en esta misma Institución donde los infantes con esta morbilidad tuvieron mayor riesgo de anomalías neurológicas.<sup>51</sup> No obstante, en la actualidad otros estudios siguen refiriendo anomalías a corto y largo plazo,<sup>52</sup> atribuibles a los periodos recurrentes de hipoxia y daño en la materia blanca y reducción en el volumen de áreas cerebrales demostrada por resonancia magnética.<sup>34,53-55</sup>

Finalmente, en relación al daño auditivo se encontraron seis infantes, 1% a los 12 meses de vida con pérdida sensorineural auditiva severa bilateral y en sólo uno fue unilateral. Otros autores refieren anomalías en el mismo periodo de estudio que varían desde el 1.4 hasta el 13%.<sup>10,13,33 35,43</sup> Martínez reporta en esta institución, en una población de menores de 1,500 g, que los factores asociados a la sordera fueron la administración de fármacos ototóxicos y la hiperbilirrubinemia. El mismo autor reporta en infantes menores de 1,000 g nacidos entre 1990 al 2000 una frecuencia del 13% al 34% siendo la etiología multifactorial, destacando la hiperbilirrubinemia, la hemorragia intraventricular y la meningitis neonatal.<sup>56,57</sup>

En conclusión, el presente estudio encontró que los infantes con peso de 1,000-1,499 g al nacer presentaron menor porcentaje de anomalías severas, comparado con el grupo de menores de 1,000 g, y que en aquellos con peso al nacer menor a 1,000 g y de sexo masculino, la hemorragia intraventricular y la sepsis son factores de riesgo para desarrollo anormal durante el primer año de vida.

De acuerdo a lo informado en la literatura, para disminuir las anomalías neurológicas, especialmente las severas, se recomienda un adecuado control prenatal que incluya el uso oportuno y racional de

los esteroides prenatales para inducción de madurez pulmonar, así como la prevención y tratamiento oportuno de las infecciones perinatales.

## REFERENCIAS

1. Meadow W, Lee G, Lin K, Lantos J. Changes in mortality for extremely low birth weight infants in the 1990s: implications for treatment decisions and resource use. *Pediatrics* 2004; 113: 1223-9.
2. Gaillard EA, Cooke RW, Shaw NJ. Improved survival and neurodevelopmental outcome after prolonged ventilation in preterm neonates who have received antenatal steroids and surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F194-6.
3. Lorenz JM. Management decisions in extremely premature infants. *Semin Neonatol* 2003; 8: 475-82.
4. Johnson S, Fawke J, Hennessy E, Rowell V, Thomas S, Wolke D et al. Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation. *Pediatrics* 2009; 124: e249-e57.
5. Saigal S, Tyson J. Measurement of quality of life of survivors of neonatal intensive care: critique and implications. *Semin Perinatol* 2008; 32: 59-66.
6. Gray R, Petrou S, Hockley C, Gardner F. Self reported health status and health related quality of life of teenagers who were born before 29 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2007; 120: e86-e93.
7. Fily A, Pierrat V, Delparte V, Breart G, Truffer P. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the Population-Based Nort-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort. *Pediatrics* 2006; 117: 357-66.
8. Maguire CM, Walther FJ, van Zwieten PH, Le Cessie S, Wit JM, Veen S. Follow up outcome at 1 and 2 years of infants born less than 32 weeks, after newborn individualized developmental care and assessment program. *Pediatrics* 2009; 123: 1081-87.
9. Groenendaal F, Termote JUM, van der Heide-Jalving M, van Haastert IV, de Vries LS. Complications affecting preterm neonates from 1991 to 2006: what have we gained? *Acta Paediatr* 2010; 99: 354-8.
10. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000; 105: 1216-26.
11. Tommiska V, Heinonen K, Lethonen L, Renlund M, Sarela T, Tamela O et al. No Improvement in outcome of Nationwide extremely low birth weight populations between 1996-1997 and 1999-2000. *Pediatrics* 2007; 119: 29-36.
12. Lorenz JM, Paneth N, Jetton JR, den Ouden L, Tyson JE. Comparison of management strategies for extreme prematurity in New Jersey and The Netherlands: Outcomes and resource expenditures. *Pediatrics* 2001; 108: 1269-74.
13. Lorenz JM. The Outcome of extreme prematurity. *Semin Perinatol* 2001; 25: 348-59.
14. Bear LM. Early identification of infants at risk for developmental disabilities. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 685-701.
15. Shankaran S, Johnson Y, Langer JC, Vohr BR, Fanaroff AA, Wright LL et al. Outcome of extremely low birth weight infants at highest risk: gestational age < or = 24 weeks, birth weight < or = 750 g, and 1-minute apgar < 3. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1084-91.
16. Amiel TC, Grenier A. Valoración neurológica del recién nacido y del lactante. Barcelona, España: Toray-Masson, 1981.
17. Amiel-Tison C, Gosselin J. Desarrollo neurológico de 0 a 6 años, etapas y evaluación. Narcea, S.A de ediciones Madrid 2006, Madrid España. 128 pp.
18. Spelhlman R. Evoked potential primer visual auditory and somatosensory evoked potentials in clinical diagnosis. USA: Butterworth Publishers; 1985: 194-202.
19. Durieux-Smith A, Picton TW, Edwards CG, McMurray B, Goodman JT. Brainstem electric responses audiometry in infants of a neonatal care unit. *Audiology* 1987; 26: 284-9.
20. Paparella MM, Shumrick AD. Otorrinolaringología oído 2ª Ed. Buenos Aires, Argentina: Ed Médica Panamericana, 1987; 4: 1204.
21. Lowe A. Audiometría en el niño, implicaciones pedagógicas. Buenos Aires, Argentina: Ed. Médica Panamericana SA; 1981.
22. Notherm JL, Downs MP. Pruebas audiológicas clínicas. La audición en los niños. España: Ed. Salvat; 1981.
23. Fernández CL, Cano GR, Ortigosa CE, Barroso AJ, Udaeta ME. Evolución neurológica y psicomotora a los dos años de vida de recién nacidos que fueron sometidos a ventilación asistida. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 334-40.
24. Fernández CL, Granados CM, Barrera RH, Martínez CC, Ibarra RP, Rodríguez PL et al. Neurodesarrollo a los 3 años de vida en neonatos sometidos a ventilación mecánica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1997; 54: 464-70.
25. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Perrit R, Poole K, Tyson JL et al. Center differences and outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113: 781-9.
26. Anday EK, Conway D. Steroid therapy in the high-risk neonate: benefits and risk. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2003; 46: 190-210.
27. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* 2007; 119: 37-45.
28. Moya F. Synthetic surfactants: where are we? Evidence from randomized, controlled clinical trials. *J Perinatol* 2009; 29 (suppl): 523-8.
29. Sinn JKH, Ward MC, Henderson-Smart DJ. Developmental outcome of preterm infants after surfactant therapy: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr Child Health* 2002; 38: 597-600.
30. Fernández CL, Barrera RH, Arreola RG, Martínez CC. Morbilidad neonatal y alteraciones del neurodesarrollo al año de vida, en neonatos que recibieron surfactante. *Perinatol Reprod Hum* 2001; 15: 139-44.
31. Constantinou JC, Adamson ME, Mirmiran M, Ariagno RL, Fleisher BE. Neurobehavioral assesment predicts differential outcome between VLBW and ELBW preterm infants. *J Perinatol* 2005; 25: 788-93.
32. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: Outcomes for discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000; 106: 659-71.
33. Gargus RA, Vohr BR, Tyson JE, High P, Higgins RD et al. Unimpaired outcomes for extremely low birth weight infants at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2009; 124: 112-21.



34. Hack M, Wilson D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weight of less than 1,000 g 1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 725-31.
35. Sauve RS, Robertson Ch, Etches P, Byrne PJ, Dayer-Zamora V. Before viability: a geographically based outcome study of infants weighing 500 grams or less at birth. *Pediatrics* 1998; 101: 438-45.
36. Fernández CL, Barzola BA, Ortigosa CE, Ibarra RP, Martínez CC, Rodríguez PL et al. Neurodesarrollo al año de edad en neonatos con peso igual o menor a 1,000 g al nacer. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994.
37. Fernández CL, Besthoff D, Barrera RR, Martínez CC, Ibarra RM. Comparación del neurodesarrollo en neonatos de 27 a 34 semanas de edad gestacional nacidos en dos periodos en una institución de tercer nivel de atención. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1999; 56: 601-8.
38. Wilson-Costello D, Friedman H, Munich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005; 115: 997-1003.
39. Voss W, Neubauer AP, Wachterdorf M, Verhey J, Kattner E. Neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants: what is the minimum age for reliable developmental prognosis? *Acta Paediatr* 2007; 96: 342-7.
40. Vohr BR, O'Shea M, Wright LL. Longitudinal multicenter follow-up of high-risk infants: why, who, when, and what to assess. *Semin Perinatol* 2003; 27: 333-42.
41. Rose J, Butler EE, Lamont LE, Barnes PD, Atlas SW, Stevenson DK. Neonatal brain structure on MRI and diffusion tensor imaging, sex, and neurodevelopment in very-low-birthweight preterm children. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 526-35.
42. Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, Oh W, Ehrenkranz RA, Shankaran S et al. LA. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F-182-5.
43. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole K, Higgins RD. Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months' corrected age among infants of less 25 weeks' gestational age born in 1993-1999. *Pediatrics* 2005; 115: 1645-51.
44. Fernández CLA, González ME. Neurodevelopmental disorders in children with an antecedent of subependymal/intraventricular hemorrhage at 3 years of age. *Gac Med Méx* 2004; 140: 367-72.
45. Patra K, Wilson CD, Taylor HG, Minuch N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006; 149: 169-73.
46. Sampath V, Bowen J, Gibson F. Risk factors for adverse neurodevelopment in extremely low birthweight infants with normal neonatal cranial ultrasound. *J Perinatol* 2005; 23: 210-5.
47. Stoll BJ, Hansen NL, Adams Champman I et al. National Institute of Child Health and human development neonatal research network. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low birth weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 292: 2357-65.
48. Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW et al. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J Pediatr* 2008; 153: 170-5.
49. Shatrov JG, Birch SC, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyres, Mendz GL. Choriomnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 387-92.
50. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG* 2003; (suppl): 124-7.
51. Barrera RH, Fernández CL, Ortigosa CE, Martínez CC, Rodríguez PL, Ibarra RP. Comparación del neurodesarrollo al año y dos años de vida en pacientes con displasia broncopulmonar con y sin hemorragia subependimaria intraventricular. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1999; 56: 550-5.
52. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson ChM, Sauve RS, Whitfield MF. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low birth weight infants at 18 months. *JAMA* 2003; 289: 1124-9.
53. Thompson DK, Warfield SK, Carlin JB, Pavlovik M, Wang XH, Bear M et al. Perinatal risk factor altering regional brain structure in the preterm infant. *Brain* 2007; 130: 667-77.
54. Doyle LW, Anderson PJ. Long term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 391-5.
55. Anderson PJ. Preterm infant hippocampal volumes correlate with later working memory deficits. *Brain* 2008; 131: 2986-94.
56. Martínez CCF, Fernández CLA. Evaluación audiológica del niño con peso extremadamente bajo al nacer. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001; 58: 843-53.
57. Martínez CC, Fernández CLA, Ortigosa CE, Garza MA, Poblano A. Disfunción auditiva en niños egresados de una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal. *Rev Esp Pediat* 1996; 52: 123-9.

#### Correspondencia:

**Dra. Gabriela Arreola Ramírez**

Montes Urales Núm. 800,  
Col. Lomas Virreyes, 11000  
México, D.F.

Tel: 55 5520 9900 Ext. 533

Correo electrónico: gabrielaarreola@hotmail.com