

**UNIVERSIDAD CAMILO JOSÉ CELA  
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
FACULTAD DE EDUCACIÓN Y SALUD**



**DETECCIÓN DE LESIONES ISQUÉMICAS Y  
HEMORRÁGICAS EN RECIÉN NACIDOS  
PREMATUROS CON ECOGRAFÍA DE ALTA  
RESOLUCIÓN**

**Tesis doctoral**

**Autor: Gonzalo José Romero Guzmán  
Director: Francisco López Muñoz**

**Madrid, 2019**



**AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS**

**D. Francisco López Muñoz, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA Y PROFESOR TITULAR DE FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE EDUCACIÓN Y SALUD DE LA UNIVERSIDAD CAMILO JOSÉ CELA,**

**CERTIFICA**

Que, D. Gonzalo José Romero Guzmán, licenciado en Medicina por la Universidad de Nuestra Señora de la Paz (Bolivia), ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado "DETECCIÓN DE LESIONES ISQUÉMICAS Y HEMORRÁGICAS EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS CON ECOGRAFÍA DE ALTA RESOLUCIÓN". Considero que se trata de un trabajo bien elaborado, de actualidad, que reúne todas las condiciones necesarias y de calidad suficiente, y autorizo a ser defendido en lectura pública como TESIS DOCTORAL.

En Madrid, a 12 de Noviembre de 2018.



Dr. D. Francisco López Muñoz



*Comentaba el físico alemán Wilhelm Conrad Röntgen,  
descubridor de los Rayos X y ganador del Premio Nobel de Física en 1901:*

***“Yo no pienso; investigo”***

*Tomado de: Dam HJW. The New Marvel in Photography. McClure's Magazine. 1896;6(5):416.*



## **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo de investigación no habría sido posible sin el apoyo fundamental de mi familia, especialmente de mi esposa, cuyo sostén diario mantiene la estructura de mis proyectos y de mi vida. A mi padre, que siempre me ha inculcado el valor y el amor hacia el estudio y el trabajo. A mi madre, que me ha enseñado que la perseverancia y la tenacidad al afrontar cualquier proyecto tiene sus frutos. A mis hermanos, que mantienen su apoyo constante dentro de una familia unida.

En segundo lugar, a mi Director de la tesis, el Doctor Francisco López Muñoz, director de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Camilo José Cela, por toda su asistencia, apoyo y consejos durante la realización de esta investigación.

A mis compañeros radiólogos, que me han apoyado continuamente para poder alcanzar las metas de este proyecto, por su colaboración y enseñanzas.

A todos mis profesores y compañeros, que me han formado en el arte de la medicina y la radiología, gracias por instaurar dentro de mí el aprecio a estas artes de las que disfruto practicando diariamente.





ÍNDICE 9

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS 13

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS 15

RESUMEN / ABSTRACT 19

## **PRIMERA PARTE: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA**

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN 25

1.1 Estructura general de la tesis doctoral 27

1.2 Antecedentes y estado actual del tema 30

1.3 Anatomía cerebral del recién nacido 33

1.4 La ecografía

1.4.1 Historia de la ecografía 36

1.4.2 Bases físicas de los ultrasonidos 38

1.4.3 Tipos de transductores 40

1.4.4 Ecografía doppler color, dúplex y doppler espectral 41

1.4.5. Ecografía cerebral neonatal 42

1.4.5.1. Técnica ecográfica transfontanelar 44

1.4.5.2. Indicaciones de la ecografía transfontanelar 50

1.5 Leucomalacia periventricular

1.5.1 Definición 52

1.5.2 Epidemiología 53

1.5.3 Patogenia 53

1.5.4 Clínica 54

1.5.5 Diagnóstico 55

1.5.6 Clasificación 56

1.5.7 Diagnóstico diferencial 59

1.5.8 Complicaciones 60

1.5.9 Tratamiento 60

1.5.10 Pronóstico 62

1.5.11 Prevención 62

1.6 Hemorragia cerebral en el recién nacido

1.6.1 Definición 64

1.6.2 Epidemiología 65

1.6.3 Patogenia 67

1.6.4 Clínica 68

1.6.5 Diagnóstico 68

1.6.6 Clasificación 69

1.6.7 Diagnóstico diferencial 73

|  |     |
|--|-----|
| 1.6.8 Complicaciones                               | 74  |
| 1.6.9 Tratamiento                                  | 74  |
| 1.6.10 Pronóstico                                  | 75  |
| 1.6.11 Prevención                                  | 76  |
| 1.7 Hidrocefalia neonatal poshemorrágica           | 79  |
| 1.8 Parálisis cerebral infantil                    | 80  |
| 1.9 Revisión sistemática                           | 92  |
| 1.9.1 Declaración QUOROM                           | 94  |
| 1.9.2 Declaración PRISMA                           | 96  |
| 1.10 Estudios de precisión de pruebas diagnósticas | 102 |
| 1.10.1 Valores de asociación                       | 107 |

## **SEGUNDA PARTE: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ESTUDIO DE PRECISIÓN DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS**

### **CAPITULO II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 112**

|               |     |
|---------------|-----|
| 2.1 Hipótesis | 113 |
| 2.2 Objetivos | 118 |

### **CAPITULO III. MATERIAL Y MÉTODOS 122**

|  |     |
|--|-----|
| 3.1 Primera Fase: Prevalencia y factores de riesgo de leucomalacia periventricular | 124 |
| 3.1.1 Protocolo y registro   | 125 |
| 3.1.2 Criterios de elegibilidad  | 125 |
| 3.1.3 Fuentes de información   | 126 |
| 3.1.4 Búsqueda   | 127 |
| 3.1.5 Selección de los estudios  | 128 |
| 3.1.6 Proceso de extracción de datos   | 129 |
| 3.1.7 Lista de datos   | 130 |
| 3.1.8 Riesgo de sesgo en los estudios  | 130 |
| 3.1.9 Síntesis de resultados   | 131 |
| 3.2 Segunda Fase: Detección de lesiones hipóxico-isquémicas y Hemorrágicas         | 132 |
| 3.2.1 Diseño del estudio   | 133 |
| 3.2.2 Población estudiada  | 134 |
| 3.2.3 Selección de los participantes   | 133 |
| 3.2.4 Recogida de datos  | 134 |

- 3.2.5 Especificaciones técnicas *134*
- 3.2.6 Medidas estadísticas para evaluar las pruebas diagnósticas *135*
- 3.2.7 Análisis estadístico *136*

#### CAPITULO IV. RESULTADOS *139*

Prevalencia y factores de riesgo de leucomalacia periventricular *141*

- 4.1.1 Selección de estudios *142*
- 4.1.2 Características de los estudios *143*
- 4.1.3 Riesgo de sesgo en los estudios *144*
- 4.1.4 Resultados de los estudios *144*

### **TERCERA PARTE: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

#### CAPITULO V. DISCUSIÓN *150*

- 5.1 Resumen de la evidencia *151*
- 5.2 Limitaciones de la investigación *189*
- 5.3 Desarrollo de futuro *192*

#### CAPITULO VI. CONCLUSIONES *200*

#### BIBLIOGRAFÍA *204*

#### ANEXOS *236*

## **ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

3D: Tres dimensiones

AUC: Área bajo la curva ROC

DWI: Diffusion weighted imaging

EMBASE: Excerpta Medica Database

ELBW: Recién nacido con peso extremadamente bajo

ETF: Ecografía transfontanelar

FLAIR: Fluid attenuated inversión

FR: Factor de riesgo

HIV: Hemorragia intraventricular

HMG: Hemorragia de la matriz germinal

ID: Número de identificación

IR: Índice de resistividad

IME: Base de datos de biomedicina en España

Kg: Kilogramo

LILACS: Base de datos en Ciencias de la Salud en Latinoamérica

LPM: Latidos por minuto

LPV: Leucomalacia periventricular

MeSH: Listado de terminología controlada para la indexación de artículos médicos

Mhz: Megahercio

MRI: Magnetic resonance imaging

N: Numero

NICU: Unidad de cuidados intensivos neonatales

OMS: Organización Mundial de la Salud

OVID: Base de datos internacional en Ciencias de la Salud

P: Valor de p

PACS: Picture Archiving and Communication System

PC: Parálisis cerebral

PCR: Proteína C reactiva

pH: Potencial de hidrogeniones

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PVHI: Infarto hemorrágico periventricular

QUOROM: Quality of reporting of meta-analysis

REMARK: Directrices para publicación de estudios sobre marcadores tumorales

ROC: Receiver operating characteristic.

RM: Resonancia magnética

RNPT: Recién nacido pretérmino

RNT: Recién nacido a término

SCIELO: Scientific Electronic Library Online

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

STARD: Directrices para publicación de estudios de precisión de pruebas diagnósticas

TAC: Tomografía axial computarizada

TR: Tiempo de repetición

US: Ultrasonido

VVP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

VLBW: Recién nacido con muy bajo peso al nacimiento

## ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS

### Figuras

Figura 1. Esquema de los cortes ecográficos estándar en los planos axial y coronal.

Figura 2. Ventanas acústicas en ecografía cerebral neonatal.

Figura 3. Tipos de sondas ecográficas para el estudio cerebral transfontanelar.

Figura 4. Eco doppler color transfontanelar, visualizando la arteria cerebral anterior.

Figura 5. Eco doppler color visualizando la onda espectral y las mediciones de velocidades y el índice de resistividad.

Figura 6. Grados de leucomalacia periventricular por resonancia magnética.

Figura 7. Grados de hemorragia de la matriz germinal / hemorragia intraventricular por resonancia magnética.

Figura 8. Diagrama de flujo de resultados de búsqueda y de la selección de los estudios.

Figura 9. Distribución de la prevalencia de la leucomalacia periventricular.

Figura 10. Comparación de las curvas ROC.

Figura 11. Comparación de ecografía de alta resolución y ecografía convencional en leucomalacia periventricular.

Figura 12. Progresión imagenológica de la hemorragia de la matriz germinal.

Figura 13. Hemorragia extra-axial valorada por ecografía de alta resolución.

Figura 14. Imagen de prematuro con hemorragia intraventricular.

Figura 15. Ecografía de alta resolución de schwannoma cervical y correlación con RM.

Figura 16. Ecografía de alta resolución visualizando los ligamentos de la muñeca.

Figura 17. Nódulos tiroideos de origen benigno visualizados con ecografía de alta resolución.

Figura 18. Nódulos mamarios visualizados con ecografía de alta resolución.

Figura 19. Estimación del tamaño ventricular con ecografía de alta resolución.

Figura 20. Estimación del tamaño del vermis cerebeloso con ecografía de alta resolución.

Figura 21. Estimación del espacio subaracnoideo con ecografía de alta resolución.

Figura 22. Aumento del espacio subaracnoideo con ecografía de alta resolución.

Figura 23. Estimación del tamaño del cuerpo calloso con ecografía de alta resolución.

Figura 24. Ecografía prenatal valorando holoprosencefalia alobar.

Figura 25. Megacisterna magna en paciente con trisomía 21.

Figura 26. Hemorragia cerebral grado IV valorada con ecografía en tres dimensiones y resonancia magnética.

Figura 27. Hemorragia intraventricular en recién nacido con malformación de Chiari tipo II visualizada en ecografía en tres dimensiones.

Figura 28. Tomografía visualizando hematoma intra y extra-axial en recién nacido con convulsiones.

Figura 29. Leucomalacia periventricular valorada por tomografía axial computarizada y por resonancia magnética.

Figura 30. Recién nacido con leucomalacia periventricular visualizada por resonancia magnética.

Figura 31. Empleo de ventanas acústicas complementarias en recién nacido prematuro con hemorragia intraventricular.

Figura 32. Recién nacido con hemorragia de la matriz germinal visualizada con ecografía de alta resolución.

## **Tablas**

Tabla 1. Protocolo de cribado con ecografía transfontanelar en prematuros.

Tabla 2. Clasificación ecográfica de leucomalacia periventricular.

Tabla 3. Clasificación de leucomalacia periventricular por resonancia magnética.

Tabla 4. Clasificación ecográfica de la hemorragia de la matriz germinal / hemorragia intraventricular.

Tabla 5. Clasificación de la hemorragia de la matriz germinal / hemorragia intraventricular por resonancia magnética.

Tabla 6. Términos y palabras clave empleados en la búsqueda sistemática.

Tabla 7. Tabla de contingencia y las formulas empleadas para el cálculo de las estimaciones.

Tabla 8. Número de pacientes y características demográficas de la población.

Tabla 9. Descripción del número de casos de cada entidad.

Tabla 10. Medición de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

## **Anexos**

Anexo 1. Imágenes del protocolo de ecografía cerebral transfontanelar.

Anexo 2. Diagrama de flujo para la publicación de estudios de precisión diagnóstica.

Anexo 3. Imágenes ecográficas de ecografía cerebral transfontanelar obtenidas por sondas específicamente diseñadas para ecografía neonatal.

Anexo 4. Protocolo de cribado con ecografía transfontanelar.



## RESUMEN

### DETECCIÓN DE LESIONES ISQUÉMICAS Y HEMORRÁGICAS EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS CON ECOGRAFÍA DE ALTA RESOLUCIÓN

Las lesiones isquémicas y hemorrágicas en recién nacidos prematuros son complicaciones frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La leucomalacia periventricular y la hemorragia de matriz germinal / hemorragia intraventricular, son las entidades más frecuentes, siendo los principales factores de riesgo asociados con el desarrollo de parálisis cerebral.

Los objetivos de este estudio fueron realizar una revisión sistemática en relación con la prevalencia y los factores de riesgo de la leucomalacia periventricular en prematuros, debido a la enorme heterogeneidad en las referencias de los estudios publicados, comparar la precisión diagnóstica de la ecografía de alta resolución y la ecografía convencional para la detección de lesiones hipóxicas-isquémicas y hemorrágicas en recién nacidos prematuros y realizar un análisis a cerca de las clasificaciones que se utilizan actualmente para el diagnóstico de estas entidades, y del calendario de cribado de ecografía transfontanelar.

El método empleado en la primera fase de la investigación consistió en una revisión sistemática consultando múltiples bases de datos de los últimos 20 años. Los términos de búsqueda fueron: leucomalacia periventricular, prevalencia, factores de riesgo y recién nacidos prematuros. Se incluyeron todos los estudios que señalaran o condujeran a la obtención de la prevalencia de la leucomalacia periventricular y los que hicieran referencia a sus factores de riesgo. En la segunda fase de la investigación se realizó un estudio prospectivo con ecografía cerebral transfontanelar de recién nacidos prematuros, comparando la ecografía de alta resolución y la ecografía convencional. Se analizaron la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo del ultrasonido alta resolución y la convencional. Se realizó el análisis de las características operativas del receptor. Por último, se realizó un análisis de las clasificaciones y del calendario de cribado de ecografía transfontanelar.

Los resultados de la primera fase de la investigación presenta 107 estudios en los que se mencionó o condujo a la obtención de la prevalencia de la leucomalacia periventricular o se describían los factores de riesgo. Se efectuó un análisis estratificado para la técnica de diagnóstico y edad gestacional, además de una síntesis narrativa. Ecográficamente se detectó una prevalencia del 14,7% y con resonancia magnética del 32,8%. La prevalencia en menores de 28 semanas fue del 39,6%; 27,4% en menores de 32 semanas y 7,3% en menores de 37 semanas. Entre los factores de riesgo destacan la edad gestacional, infección intrauterina, ruptura prematura de membranas y corioamnionitis. En la segunda fase de la investigación dirigida a la detección de lesiones hipóxico-isquémicas y hemorrágicas, el ultrasonido de alta resolución tuvo una sensibilidad del 81,7%, una especificidad del 82,3%, un VPP del 82,1% y un VPN del 81,4%. La ecografía convencional tuvo una sensibilidad del 77,1%, una especificidad del 74,2%, un VPP del 73,9% y un VPN del 76,8%. Las áreas

de la curva de características operativas del receptor fueron 0.84 para ultrasonido de alta resolución y 0.78 para ultrasonido convencional.

Las principales conclusiones de la tesis revelan que existe una prevalencia de la leucomalacia periventricular en prematuros heterogénea, aumenta según el grado de prematuridad y es mejor detectada con resonancia magnética. Existen múltiples factores relacionados con su presentación, siendo el principal factor la edad gestacional. La ecografía de alta resolución tiene una mayor precisión en comparación con la ecografía convencional para la detección de lesiones hipóxicas-isquémicas y hemorrágicas en lactantes prematuros. La ecografía de alta resolución mejora la detección de lesiones en estadios tempranos y hemorragias extra-axiales en comparación con la ecografía convencional. El empleo de clasificaciones actualizadas y estandarizadas para el diagnóstico de leucomalacia periventricular y hemorragia de la matriz germinal / hemorragia intraventricular proporcionan una mejor manera de comparar la prevalencia de estas enfermedades en diferentes poblaciones, siendo aconsejable la utilización de una sola clasificación para el diagnóstico de la misma entidad. La realización de un cribado estandarizado a neonatos prematuros con ecografía transfontanelar, incrementan las tasas de detección de leucomalacia periventricular, hemorragia de la matriz germinal / hemorragia intraventricular y hemorragias extra-axiales. Las nuevas herramientas con las que cuentan los nuevos equipos de ultrasonido mejoran significativamente la valoración del cerebro neonatal del prematuro y permitiendo la detección de alteraciones secundarias a leucomalacia periventricular o de trastornos hemorrágicos en fases cada vez más tempranas.

**Palabras clave:** Ecografía. Factores de riesgo. Prevalencia. Recién nacido prematuro. Leucomalacia periventricular. Hemorragia cerebral.

## **ABSTRACT**

### **DETECTION OF ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC INJURIES IN NEW PREMATURE BORN WITH HIGH RESOLUTION ECHOGRAPHY**

Ischemic and hemorrhagic lesions in preterm infants are common complications in neonatal intensive care units. Periventricular leukomalacia and germinal matrix hemorrhage / intraventricular hemorrhage are the most frequent entities, being the main risk factors associated with the development of cerebral palsy.

The objectives of this study were to perform a systematic review about the prevalence and risk factors of periventricular leukomalacia in premature infants, due to the enormous heterogeneity in the references of the published studies, to compare the diagnostic accuracy of high resolution ultrasound and conventional ultrasound for the detection of hypoxic-ischemic and hemorrhagic lesions in preterm infants, to perform an analysis of the classifications currently used for the diagnosis of these entities, and of the transfontanel screening ultrasound schedule.

The method used in the first phase of the investigation consisted in a systematic review consulting multiple databases of the last 20 years. The search terms were: periventricular leukomalacia, prevalence, risk factors and premature newborns. We included all the studies that pointed or led to the prevalence of periventricular leukomalacia and those that made reference to their risk factors. In the second phase of the investigation, a prospective study was performed with transfontanelar brain ultrasound of premature infants, comparing high resolution ultrasound and conventional ultrasound. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of high resolution and conventional ultrasound were analyzed. The analysis of the receiver's operating characteristics was performed. Finally, an analysis of the classifications and the transfontanelar ultrasound screening schedule was carried out.

The result of the first phase of the research presents 107 studies in which the prevalence of periventricular leukomalacia was mentioned or led to or the risk factors were described. A stratified analysis was performed for the diagnosis technique and gestational age, as well as a narrative synthesis. Ultrasonographically, a prevalence of 14.7% was detected and with magnetic resonance of 32.8%. The prevalence in children under 28 weeks was 39.6%; 27.4% in children under 32 weeks and 7.3% in children under 37 weeks. Risk factors include gestational age, intrauterine infection, premature rupture of membranes and chorioamnionitis. In the second phase of the investigation aimed to the detection of hypoxic-ischemic and hemorrhagic lesions, the high resolution ultrasound had a sensitivity of 81.7%, a specificity of 82.3%, a PPV of 82.1% and a VPN of 81.4%. Conventional ultrasound had a sensitivity of 77.1%, a specificity of 74.2%, a PPV of 73.9% and a NPV of 76.8%. The areas of the operating characteristics curve of the receiver were 0.84 for high resolution ultrasound and 0.78 for conventional ultrasound.

The main conclusions of the thesis reveal that there is a heterogeneous prevalence of periventricular leukomalacia in preterm infants, increases according to the degree of prematurity and is better detected with magnetic resonance. There are multiple factors related to its presentation, the main factor being gestational age. High resolution ultrasound has a higher accuracy compared to conventional ultrasound for the detection of hypoxic-ischemic and hemorrhagic lesions in preterm infants. High resolution ultrasound improves the detection of lesions in early stages and extra-axial hemorrhages compared to conventional ultrasound. The use of updated and standardized classifications for the diagnosis of periventricular leukomalacia and germinal matrix hemorrhage / intraventricular hemorrhage provide a better way to compare the prevalence of these diseases in different populations, being advisable to use a single classification for the diagnosis of the same entity. The performance of a standardized screening of premature infants with transfontanelar ultrasound, increase the detection rates of periventricular leukomalacia, germinal matrix hemorrhage / intraventricular hemorrhage and extra-axial hemorrhages. The new tools available in the new ultrasound equipment significantly improve the assessment of the neonatal brain of premature infants and allow the detection of alterations secondary to periventricular leukomalacia or hemorrhagic disorders in earlier stages.

**Keywords:** Ultrasound. Risk factor's. Prevalence Premature newborn. Periventricular leukomalacia. Cerebral haemorrhage.

## **PRIMERA PARTE: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA**

---



# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN





## 1.1 LA ESTRUCTURA GENERAL DE LA TESIS DOCTORAL

El estudio que soporta esta tesis doctoral se ha dividido en dos fases. En la primera fase se ha realizado una revisión sistemática de la bibliografía, siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA, buscando en múltiples bases de datos en ciencias de la salud, indagando sobre la prevalencia actual y los factores de riesgo (FR) asociados al desarrollo de la leucomalacia periventricular (LPV). Después de una extensa revisión bibliográfica, se ha elegido investigar la prevalencia y los factores de riesgo de leucomalacia periventricular, debido a que existe una enorme variabilidad en las referencias según la edad gestacional de las poblaciones estudiadas y de la distribución geográfica de las publicaciones.

En la segunda parte de la investigación se ha desarrollado un estudio de precisión de pruebas diagnósticas, que es un estudio similar a un ensayo clínico, con la salvedad que, en el área de la radiología y en general para las pruebas de diagnóstico por imagen, no se comparan métodos terapéuticos como base de la investigación; por el contrario, consiste en comparar dos métodos diagnósticos.

En primera instancia se comentan los antecedentes y el estado actual del tema, conformando el marco teórico para la investigación. A continuación, se realiza una descripción de los puntos más relevantes en relación con la anatomía del cerebro del prematuro. Posteriormente, se realiza una descripción detallada del conocimiento actual a cerca de los ultrasonidos, haciendo especial hincapié en la descripción de la técnica de la ecografía cerebral neonatal. A continuación, se describe el estado actual de los conocimientos de la leucomalacia periventricular y de las lesiones hemorrágicas en el cerebro neonatal, describiendo sus definiciones, la epidemiología, patogenia, manifestaciones

clínicas, sus formas de diagnóstico, las clasificaciones empleadas, tanto por ecografía como por resonancia magnética, los diagnósticos diferenciales de cada entidad, las complicaciones derivadas de su padecimiento, los tratamientos que actualmente se prescriben, el pronóstico y finalmente las medidas de prevención.

Posteriormente, debido a su gran importancia, se comentan las principales complicaciones de estas entidades: la hidrocefalia neonatal y la parálisis cerebral infantil.

A continuación, se describen los métodos de investigación que se han empleado en el estudio, la revisión sistemática, con sus respectivas actualizaciones, y posteriormente, se hace una descripción de los estudios de precisión diagnóstica, debido a que, en particular éste último, es un método poco conocido, aunque de gran valor como herramienta de medición de una prueba de diagnóstico.

Se describen las hipótesis y objetivos de forma conjunta para toda la investigación; sin embargo, los contenidos de material y métodos y los resultados se describen de forma independiente, según cada fase de la investigación. Cabe señalar que ambas fases de la investigación, tanto la revisión sistemática como el estudio de precisión de pruebas diagnósticas, se han basado en directrices diseñadas específicamente para este tipo de investigaciones, y siguiendo rigurosamente estos criterios es que se ha llegado a finalizar la investigación.

Se ha realizado una discusión de los resultados de forma conjunta, describiendo el resumen de la evidencia encontrada; posteriormente se

describen las limitaciones de la investigación y finalmente, en este apartado, se comenta el desarrollo de futuro del estudio.

En la parte final de la tesis se describen las conclusiones generales de la investigación. A continuación, las referencias bibliográficas que se han utilizado para el desarrollo de la tesis y finalmente los anexos.

## 1.2 ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Las lesiones hipóxico-isquémicas y hemorrágicas en recién nacidos prematuros son complicaciones frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales (NICU) (1-5). El incremento en su manifestación y la gravedad de estas lesiones están directamente asociadas con la edad gestacional y el peso corporal del recién nacido prematuro. Cuanto menor es el peso y la edad gestacional del prematuro, las complicaciones son más frecuentes y se manifiestan con mayor severidad (6-7). Ambas entidades pueden ser diagnosticadas con ecografía cerebral transfontanelar (ETF) y con resonancia magnética (RM). La utilidad de la tomografía axial computarizada (TAC) está restringida a un contexto de urgencia, debido a la exposición a la radiación.

En España, 1 de cada 13 nacimientos corresponde a un recién nacido pretérmino (RNPT); aproximadamente 29.000 nacimientos prematuros, según el último informe del Euro-Perisat (8), siendo esta es una de las mayores tasas de nacimiento de prematuros en el mundo. La tasa de nacimientos prematuros vivos en Europa ronda del 5%, hasta el 10%, aproximadamente. En el mundo, la cifra se aproxima a los 15 millones de nacimientos prematuros cada año.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) refiere a la prematuridad como la segunda causa de mortalidad en infantes con edades comprendidas entre los 0 y los 5 años, con una cifra que se aproxima a un millón en el año 2015.

En los países con mayor desarrollo económico, el nacimiento de recién nacidos prematuros se incrementa paulatinamente, probablemente debido al

retraso en la edad de la maternidad y el uso más frecuente de métodos de fecundación asistida.

En los países occidentales, los avances en los cuidados neonatales han aumentado significativamente los índices de supervivencia, hasta situarlos en torno al 90%.

Se ha descrito que los neonatos prematuros tienen unas perspectivas mayores en el riesgo de mortalidad, morbilidad y alteraciones en el desarrollo motor y cognitivo comparado con los datos obtenidos en los recién nacidos que han alcanzado las 37 semanas de gestación. Los recién nacidos que no han superado las 32 semanas de gestación tienen un riesgo elevado de resultados adversos, aumentando su morbilidad, con tasas de mortalidad que rondan entre el 10% y 15% y tasas de incidencia para la parálisis cerebral infantil que oscilan entre 5% y 10% (9); de la totalidad de muertes, más de tres cuartas partes se podrían evitar con una atención eficiente, remarcando el periodo durante el parto y en la fase postnatal inmediata (10).

La patogenia de la leucomalacia periventricular y de los trastornos hemorrágicos es diferente, según comentaremos posteriormente; sin embargo, el hecho de que acontezca una confluencia de factores de riesgo determinados, asociada a un sistema vascular cerebral particularmente vulnerable a los cambios de autorregulación secundarios al estrés del parto, parecen confluir en la manifestación de estas patologías en el prematuro.

La leucomalacia periventricular (LPV) y la hemorragia de la matriz germinal / hemorragia intraventricular (HMG / HIV) son las entidades más frecuentes, y determinan los principales factores de riesgo involucrados con el

desencadenamiento de parálisis cerebral infantil (11-15). Se estima que las complicaciones isquémicas y hemorrágicas en el prematuro son responsables de entre el 5 al 15% de los pacientes que han sido diagnosticados posteriormente de parálisis cerebral infantil (PC), y entre el 25 al 50% de los niños que sobreviven presentan grados variables de deterioro cognitivo. Además, un porcentaje significativo de casos se asocian con retraso en el desarrollo del lenguaje, alteraciones visuales, auditivas y motrices, hiperactividad, trastornos de atención y epilepsia (16-21). Actualmente, con los recursos sofisticados de las unidades de neonatología, la mayor especialización de los profesionales, así como el desarrollo de nuevos equipos, se ha incrementado significativamente la supervivencia de los neonatos prematuros que nacen con edades gestacionales y peso bajo.

La neuroimagen es una herramienta imprescindible para la identificación, caracterización, tratamiento y prevención de la lesión cerebral en neonatos con encefalopatía neonatal.

### **1.3 ANATOMÍA CEREBRAL DEL RECIÉN NACIDO**

El cerebro de un prematuro difiere significativamente del cerebro de un adulto, de un feto y de un recién nacido que ha superado las 37 semanas de gestación. Se calcula que el tamaño del cerebro de un prematuro a las 25 semanas es aproximadamente un tercio más pequeño que el volumen de un cerebro de un neonato a término. El gasto energético del cerebro de un prematuro es muy bajo comparado con el cerebro de un adulto; aproximadamente 60% menor. El gasto energético está focalizado fundamentalmente en la sustancia gris, hecho que aumenta la vulnerabilidad de esta región. Las lesiones en estas etapas repercuten de forma más acusada, debido a que el cerebro está en desarrollo activo. La remodelación posterior suele tener un resultado indeterminado, ya que se produce una reorganización anormal de forma focal y a distancia, y por lo tanto, la magnitud exacta de la lesión puede no ser reconocible hasta etapas tardías (22-23).

En la estructura del cerebro del prematuro aún no existe una conexión establecida entre la corteza y los elementos que conforman las estructuras subcorticales. El tejido que conforma la glia, las células astrogiales, oligodendrogiales y microgliales sufre un proceso de transformación, maduración y migración. La matriz germinal sigue proporcionando neuronas activas. Muchas células continúan migrando inclusive hasta el tercer trimestre, y la conexión neuronal podría afectarse de forma crítica por el estrés asociado a un parto prematuro.

Los orígenes de las regiones más vulnerables tienen lugar entre la quinta y la sexta semana de gestación, con la preplaca o la corteza primitiva; es un tejido transitorio que se localiza subyacente a la superficie meníngea, y está

compuesta por neuronas predecesoras, que serán la fuente de la futura placa cortical final. En la región más profunda adyacente a los ventrículos laterales darán lugar a la matriz germinal y en la región dorsal y hemisférica a las células neuronales piramidales. La región ventral o eminencia gangliónica, dará lugar a las neuronas inhibitorias, y posteriormente, las migraciones de estas células conformarán los ganglios basales y el tálamo.

El sistema vascular del cerebro del prematuro es escaso, inmaduro y primitivo, salvo en las zonas germinales, como la matriz germinal, que posteriormente desarrollará la sustancia blanca, donde se observa mayor vascularización. Este acontecimiento en el cerebro del prematuro es de primordial importancia, debido a que estas zonas con alta vascularidad suelen tener problemas para la autoregulación en condiciones de estrés. Por este motivo, se considera como una de las fuentes en el comienzo de la hemorragia cerebral. Otro hecho que se ha destacado en relación con el riesgo de sangrado, es que las paredes de los vasos en estas localizaciones suelen ser más delgadas, comparado con otras arterias o capilares, lo que dificultan más la modulación de los cambios hemodinámicos en el periodo postnatal.

El sistema venoso, particularmente las venas periventriculares, están predispuestas a eventos hemorrágicos y en menor medida isquémicos, también debido a su inmadurez y fragilidad.

En el caso de leucomalacia periventricular la injuria concierne al tejido formado por oligodendrocitos, células especialmente vulnerables a la hipoxia. Además, existe afectación de las células neuronales intersticiales en la sustancia gris central y de la región cortical, promoviendo una compleja transformación del



medio interno, así como también alteraciones en el crecimiento y en la reorganización, conduciendo a una modificación en la conectividad cerebral.

En el tercer trimestre de gestación, las distribuciones de los lóbulos cerebrales están bien definidas. Estos progresivamente aumentan su volumen, configurando ondulaciones a medida que alcanzan la corteza cerebral. De la misma forma, se definen las circunvoluciones, los surcos y las cisuras cerebrales. La capa de sustancia gris, formada por los cuerpos y las dendritas neuronales, junto a las células gliales, aumenta de espesor. La superficie de mielina que recubre las capas celulares aumenta de tamaño, mejorando la conectividad nerviosa. En lo concerniente a los niños prematuros, estas modificaciones tienen que producirse externamente al útero materno, condiciones que en la mayor parte de las veces no son ideales en términos de aporte de oxígeno y equilibrio electrolítico, y todo ello puede interferir en diferentes grados el neurodesarrollo cerebral normal. Estas alteraciones tendrán mayores secuelas posteriores, mientras la edad del recién nacido sea menor. Así mismo, los niños que han sido consecuencia de un parto prematuro tienen tendencia a un menor volumen cerebral y menor espesor de la corteza, a una disminución de tamaño del cerebelo, de los ganglios de la base y del cuerpo calloso.

Gracias a estudios de resonancia magnética de alto campo se ha demostrado que la mielinización también se ve afectada en neonatos prematuros, predisponiendo a déficits motores y cognitivos en etapas posteriores de su vida.

## **1.4 LA ECOGRAFIA**

### **1.4.1 Historia de la ecografía**

Los primeros registros sobre la publicación de la ecolocación, que fundamenta los principios físicos en los que se asienta la ecografía, datan de 1794. En ese periodo el naturalista y biólogo Lazzaro Spallanzani (1729-1799) publicó en Italia sus primeros hallazgos. Posteriormente, Jacques Currie (1855-1941) y Pierre Currie (1859-1906), en 1877, revelaron sus descubrimientos en relación a la piezo-electricidad, efecto físico consistente en la emisión y recepción de ondas, en el cual se basa actualmente el mecanismo de conducción de ondas en los transductores ecográficos.

La primera sonda ecográfica se atribuye al físico Paul Langevin (1872-1946), en 1915.

La utilización de la ecografía en el ámbito médico se inició en 1942, con las investigaciones del Dr. Karl T. Dussik (1908-1968), en Austria, donde publicó la investigación de los ultrasonidos en el cerebro, emitiendo ondas transcraneales. Posteriormente, Ian Donald (1910-1987), en Escocia, profundizó en los conocimientos tecnológicos, intentando popularizar el uso de los ultrasonidos en otros ámbitos de la medicina, especialmente en la ginecología y la obstetricia. En 1953, Inge Edler (1911-2001), y C. Hellmuth Hertz (1920-1990), ejecutaron por primera vez un registro cardíaco utilizando los ultrasonidos, lo que denominaron ecocardiograma.

Con el progreso y perfeccionamiento de los materiales piezo-eléctricos y la mejor resolución en la deficiencia de las imágenes, en el periodo de los años setenta se extendió su investigación y desarrollo.

Un hito importante en la popularización de la ecografía fue el descubrimiento del ultrasonido doppler color, gracias a los principios que había descrito previamente Christian Andreas Doppler (1803-1853), en Austria, en el año 1842.

En 1966, John Reid, Don Baker y Dennis Watkins, en sus publicaciones de registros vasculares y cardíacos, valoraron por primera vez el flujo vascular de forma no invasiva, hecho que no sólo fue empleado en la patología, sino que, al contrario, facilitó la comprensión de características básicas de la fisiología humana.

Actualmente, los ultrasonidos son herramientas imprescindibles en multitud de campos, especialmente en la medicina, y particularmente para el diagnóstico de patologías. Comparado con años previos, se ha mejorado significativamente la resolución espacial, la mejor valoración de estructuras en profundidad, la ecografía doppler triplex, ecografía 3D y 4D, y el ultrasonido endoscópico. Además, se han popularizado las técnicas de intervencionismo guiadas por ecografía, como son las biopsias, punciones, drenajes, cateterizaciones, entre otros gracias a que los ultrasonidos permiten realizar dichos actos en la cabecera del enfermo, con gran rapidez, no requieren radiación como en otras técnicas y su coste es bajo. De la misma forma, el tamaño de los equipos ecográficos ha evolucionado, disminuyendo significativamente de volumen, siendo más versátiles y accesibles.

### 1.4.2 Bases físicas de los ultrasonidos

La ecografía se fundamenta en la emisión de ondas mecánicas o pulsos de ultrasonidos a través de un transductor o sonda. Esta onda produce una variación en la disposición de las cargas eléctricas del tejido estudiado, generando un impulso eléctrico, gracias al efecto piezo-eléctrico, y el mismo transductor posteriormente recoge los ecos reflejados. El material más utilizado para este fin es el cuarzo. La información recogida se procesa en un sistema binario, para luego ser identificados como imágenes en un monitor. Los ecos emitidos pueden difundirse atravesando diferentes materiales, como líquidos, tejidos blandos y parénquimas sólidos. Los ecos no pueden difundirse a través de elementos que contengan aire o estructuras tan compactas como el hueso. El ultrasonido se define como aquel sonido cuya frecuencia es más alta que el límite auditivo humano (entre 15 y 20 KHz). Generalmente los ultrasonidos usan ondas con una frecuencia que fluctúa entre los 2 y 15 MHz (24). Las propiedades elementales de las ondas empleadas en ecografía incluyen:

- La amplitud o altura de la onda.
- La velocidad que reproduce el tiempo en que la onda tarda en atravesar el medio explorado.
- La frecuencia que determina los ciclos por cada segundo que son medidos en Herzios o Megahercios (Hz o MHz).
- La longitud de onda, es decir, la distancia que recorre la onda en un ciclo.

Los datos obtenidos en la exploración ecográfica pueden ser visualizados en varios tipos de formatos. En el modo A (Amplitud), se utiliza solamente un haz

de ultrasonido, y actualmente no se emplea en la práctica de la medicina clínica. El modo que se emplea con mayor frecuencia es el Modo B (Brillo), donde se usan varios haces expresados intermitentemente recogiendo imágenes bidimensionales, de forma dinámica. En el modo M (Movimiento), existe un solo haz y se obtienen imágenes dinámicas en una dimensión, siendo ampliamente utilizado en los estudios de ecocardiografía.

En los estudios cotidianos hospitalarios se utiliza el modo B, en escala de grises. Las imágenes pueden visualizarse en cortes coronales, sagitales o axiales. Esta información puede imprimirse o, por lo general, quedar almacenada en sistemas masivos de almacenamiento (PACS). El adelanto por excelencia de la ecografía frente a otras técnicas es la no utilización de radiación ionizante; por lo tanto, su empleo se considera no invasivo y seguro. Esta propiedad física confiere a los ultrasonidos la ventaja de que se puede repetir cuantas veces sea necesario, evaluando de mejor manera la evolución de las enfermedades.

Es importante conocer los artefactos que se pueden producir a la hora de realizar una exploración ecográfica, ya que pueden simular patologías, distorsionar o magnificar hallazgos. Son de particular importancia los artefactos que producen sombra acústica posterior, que se trata de sombras oscuras que se forman cuando las ondas inciden sobre estructuras compactas (un ejemplo frecuente es la sombra acústica que producen las litiasis). El artefacto por reverberación se produce cuando los ecos colisionan entre dos interfaces, moviéndose de adelante hacia atrás; se manifiesta como pequeños ecos hiperecogénicos posteriores a la estructura. El realce posterior es un artefacto que se forma en estructuras que contienen líquido, y se observa como ecos posteriores homogéneos hiperecogénicos (un ejemplo de este hecho es la

valoración de la orina cuando se visualiza en el interior de la vejiga). El artefacto de refracción ocurre cuando se estudia un órgano redondeado, distorsionando la imagen, pudiéndose evitar modificando el ángulo del haz ecográfico. En muchas ocasiones, al dirigir hacia una estructura de alta impedancia los ecos de esta se reflejan, produciendo un artefacto por espejo, lo que simula una estructura similar a la estudiada, que se puede evitar modificando el plano de insonación (25).

### **1.4.3 Tipos de transductores**

Para el estudio ecográfico existe una gran variedad de sondas o transductores, que se clasifican por la forma en su acoplamiento distal. Los más frecuentemente utilizados son las sondas convexas, de entre 3 a 5 MHz, ampliamente usados en estudios abdominales y obstétricos, y que tienen la propiedad de alta definición para observar estructuras profundas.

Las sondas lineales de entre 7,5 y 20 MHz, se utilizan para observar estructuras superficiales, preferentemente para estudios del aparato musculoesquelético, exploración cervical, incluido glándula tiroides y parótida, la ecografía mamaria y ocular y recientemente para el estudio transfontanelar.

Las sondas sectoriales se utilizan para estudiar estructuras pequeñas y/o profundas, son de entre 3,5 a 5 MHz, y son usadas para estudios cardiacos y oftalmológicos, entre otros.

También existen los transductores intracavitarios, diseñados para exploraciones profundas, lugares donde las sondas pueden penetrar a espacios de pequeño tamaño, como el recto o la vagina. También se incluye en este apartado la ecografía transesofágica.

#### **1.4.4 Ecografía doppler color, ecografía dúplex y doppler espectral**

La ecografía doppler color permite visualizar estructuras en movimiento. Las sondas contienen dos sistemas de cristales piezoeléctricos que emiten y reciben el cambio de las ondas cuando existe movimiento. Básicamente dependen de la velocidad del movimiento y del ángulo de reflexión entre la trayectoria de la onda y el receptor. Se utilizan para explorar los vasos sanguíneos, siendo los hematíes o glóbulos rojos las estructuras que modifican su señal. El flujo se representa en color diferenciando los flujos según se acercan o alejan desde o hacia el transductor.

En la exploración transfontanelar se utiliza la ecografía doppler color para el estudio de las arterias del polígono de Willis, especialmente dirigida a las arterias cerebrales anteriores y medias.

La ecografía dúplex es una combinación de la ecografía doppler, asociado al modo B, en escala de grises. Esto permite mejorar la precisión en las mediciones de estructuras vasculares de pequeño tamaño, o que continuamente tienen movimiento.

En el caso de la ecografía doppler espectral se observa la medición de los estudios doppler de forma gráfica, extendiendo las ondas para un análisis visual en el tiempo, e identificando las ondas según su velocidad. Además, se puede cuantificar y calcular en diferentes índices (26). Es de particular importancia el índice de resistividad o índice de resistencia, que valora el flujo arterial y las características hemodinámicas del órgano que se explora. Se calcula con la medición del punto más alto de la velocidad sistólica y el punto más bajo de la velocidad diastólica.

En el caso de la exploración doppler potencia, el análisis doppler analiza el cambio de amplitud, estableciendo las imágenes en un solo color; no suministra información de la rapidez del flujo, ni su dirección, y se limita a estimar la presencia o su ausencia. Esta exploración es muy utilizada para estudios donde existe flujo vascular lento.

En términos generales, el empleo de la ecografía doppler es variada, y se la utiliza especialmente para la verificación de la permeabilidad de los vasos, se traten de arterias o venas; además, también para comprobar o descartar la presencia de vascularización dentro de una lesión, indagar sobre la trayectoria del flujo de la sangre y buscar signos de trombosis con oclusión parcial o total de los vasos (27).

#### **1.4.5 Ecografía cerebral neonatal**

La ecografía cerebral nace con las investigaciones de Karl Dussik, en Austria, y posteriormente de Ian Donald, en Escocia. Donald, un especialista en ginecología, utilizó los ultrasonidos dirigidos al estudio transcraneal de lesiones, en la década de los años sesenta. Fue este investigador quien promocionó por primera vez la seguridad y la versatilidad de las imágenes producidas por ultrasonidos. Desde entonces, se ha incrementado significativamente el desarrollo de la ecografía transfontenalar para evaluar las alteraciones patológicas en el cerebro de los prematuros y recién nacidos a término (RNT), pero no ha sido hasta las últimas décadas cuando se han perfeccionado los equipos, ofreciendo mayor resolución y con nuevas propiedades que mejoran la evaluación de estas lesiones. En este contexto resulta de particular importancia



el estudio de las lesiones isquémicas y hemorrágicas, ya que los cambios que se producen son sutiles y de difícil detección.

Las ventajas que ofrece la ecografía en relación con otras técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética incluyen la fácil portabilidad, ya que pueden efectuarse dentro de la incubadora, mientras se conserva la temperatura del neonato, la ausencia de exposición a la radiación, no requieren sedación, la gran prontitud con la que se pueden efectuar y su bajo coste (28-29).

Los equipos de ultrasonido (US) se han optimizado considerablemente en los últimos años, ya que aportan mejor resolución, más contraste entre estructuras, mayor amplitud de visión a la hora de abordar las fontanelas, mayor profundidad para visualizar estructuras próximas al tronco encefálico y el cerebelo, facilitan el estudio doppler color y los cálculos del doppler espectral, entre otras propiedades, mejorando el estudio de las patologías cerebrales. Además, se han desarrollado transductores específicos para el acceso transfontanelar y sondas lineales de alta resolución que mejoran significativamente los hallazgos patológicos, principalmente en estadios precoces.

La evaluación de lesiones tempranas es de particular importancia, ya que los cambios que ocurren son sutiles y difíciles de detectar (30-31). Los recién nacidos con una edad gestacional menor de 34 semanas o con peso corporal por debajo de los 1500 gramos, tienen mayor susceptibilidad de desarrollar estas complicaciones.

Actualmente, existe una tasa mayor de detección de estas lesiones, probablemente porque los recién nacidos sobreviven a edades gestacionales más tempranas y porque ha aumentado la sensibilidad de los equipos para un hallazgo precoz, y con esta mejor definición, las lesiones isquémicas y hemorrágicas pueden ser detectadas de forma anticipada.

En base a la revisión bibliográfica, se constata que existe una gran discrepancia en cuanto a los datos de la prevalencia de la leucomalacia periventricular, la enfermedad más frecuente entre las lesiones hipóxico-isquémicas y hemorrágicas del prematuro; de la misma forma, existe gran heterogeneidad en cuanto a las referencias sobre los factores de riesgo asociados a la leucomalacia periventricular.

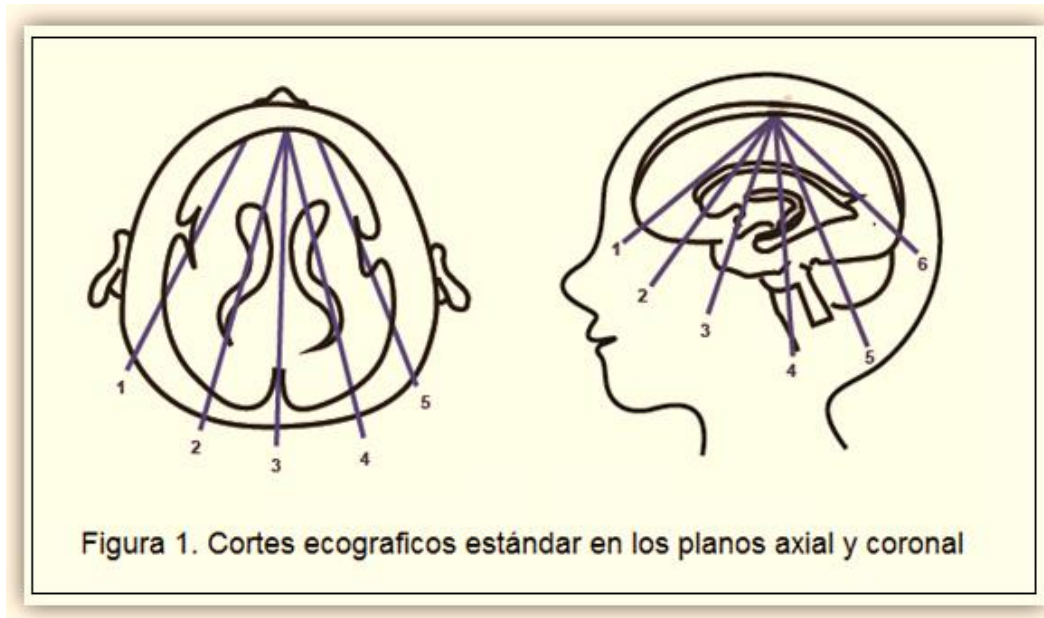
#### **1.4.5.1 Técnica ecográfica transfontanelar**

La exploración ecográfica transfontanelar en el recién nacido debe cumplir una secuencia sistematizada, cumpliendo la misma serie de pasos para cada neonato.

Se debe situar al neonato en un ambiente cómodo, intentando no perder el confort que ofrece la incubadora, especialmente su temperatura; además, debe estar monitorizado en todo momento por la posibilidad de complicaciones.

La exploración comienza utilizando la escala de grises, obteniendo imágenes en los planos axial y coronal a través de la fontanela anterior, posterior y mastoidea, intentando abarcar la mayor cantidad de estructuras, y realizando un barrido en sentido anterior a posterior en plano coronal y de la región lateral

pasando por la línea media hasta el extremo contrario en el plano sagital (Figura 1 y Anexo 1).



Se debe ajustar los parámetros de frecuencia, foco, ganancia y profundidad, utilizando un preset (parámetros ecográficos estandarizados para cada región), específicamente para ecografía transfontanelar.

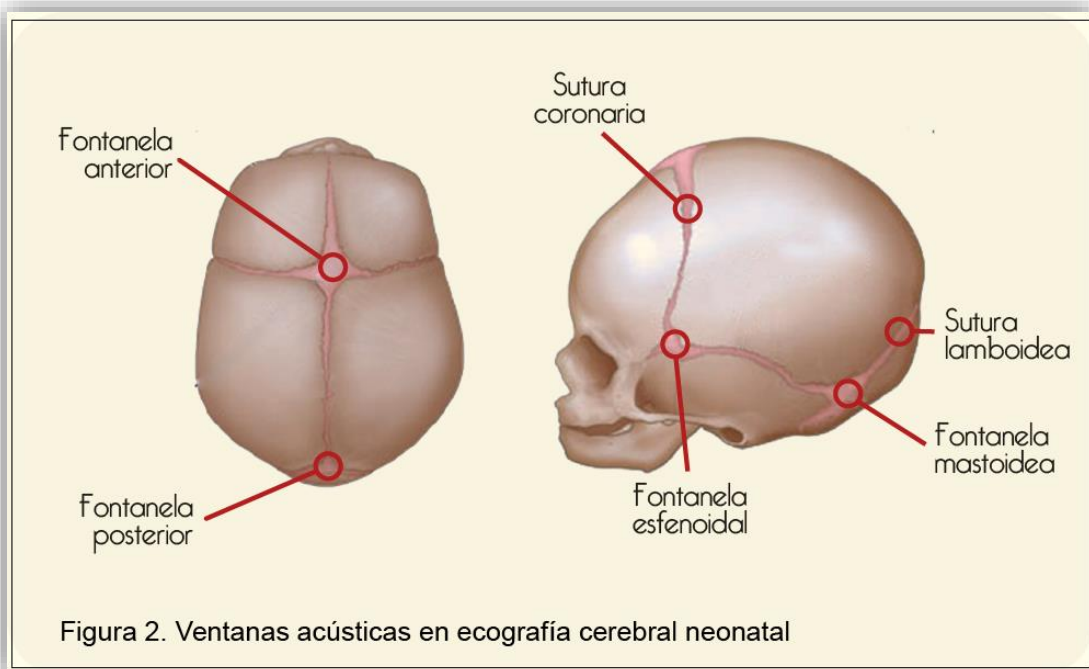
Es importante el uso de todas las fontanelas para una observación integral de la mayor parte de las estructuras supra e infratentoriales. La fontanela anterior es la más amplia, y por lo tanto más útil, y la que tarda más tiempo en cerrarse, aproximadamente a los 9 y 18 meses. En este sentido, es importante alcanzar la visualización de las estructuras supratentoriales en los planos coronal y sagital (Figura 2).

La fontanela posterior se cierra aproximadamente a los dos meses, y permite visualizar las áreas adyacentes a las astas de la región occipital de los

ventrículos laterales y el tejido cerebral parieto-occipital. A través de la fontanela posterior también se pueden obtener imágenes en los dos planos.

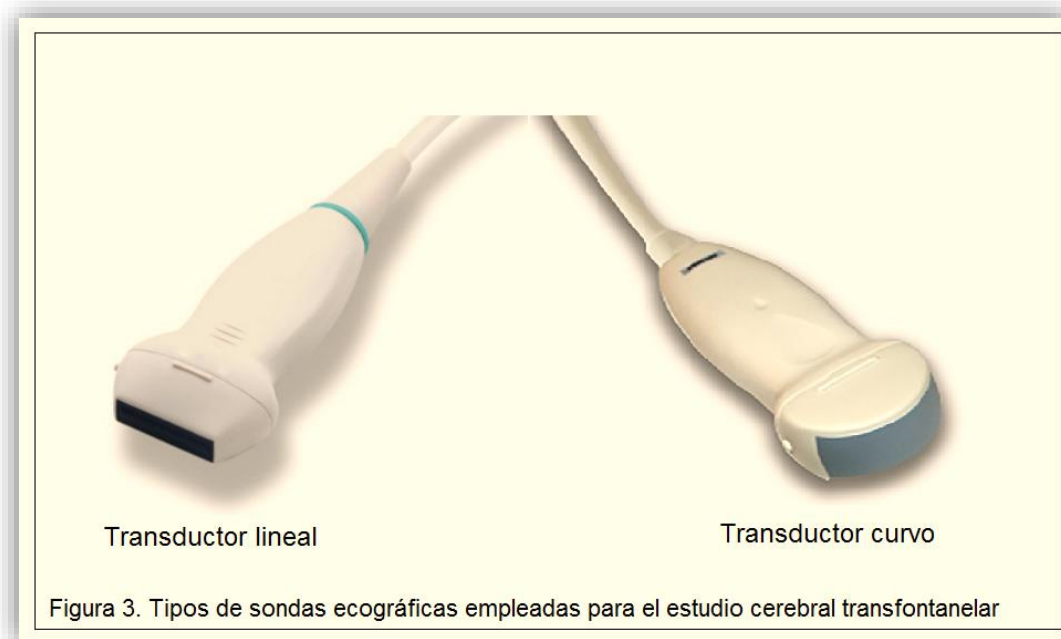
La fontanela mastoidea permite visualizar la fosa posterior en los dos planos, facultando visualizar las regiones laterales periventriculares.

También se puede usar la sutura tèmpero-escamosa a través de un plano axial para visualizar el tercer ventrículo, el mesencéfalo y las cisternas perimesencefálicas.



En cuanto a los transductores, se ha constatado que la sonda sectorial curva es la que mejor se adapta al tamaño de las diferentes fontanelas, obteniendo una mejor visualización de las estructuras. La sonda lineal permite el despistaje de lesiones superficiales, como las colecciones hemorrágicas extra-axiales, y también ayuda a diferenciar entre la materia gris y la sustancia blanca

subcortical. Por lo general, se utilizan transductores de alta frecuencia de entre 5 a 10 MHz (preferentemente 7 - 8 Mhz), específicamente diseñados para la realización de ecografías transfontanelares; de esta forma se permite un acoplamiento óptimo con las fontanelas, ampliando el campo de visión (Figura 3).



Deben ajustarse los presets para obtener la mejor calidad de imagen posible, optimizando al máximo las cualidades de los equipos. También se recomienda ajustar la ganancia para evitar la pérdida de visualización de estructuras profundas, como el tronco cerebral y el cerebelo.

La ecografía doppler color, realizada en el mismo acto radiológico, permite medir los parámetros del flujo sanguíneo en las arterias principales del cerebro, especialmente en las arterias cerebrales anteriores y medias. La medición con más aceptación se realiza específicamente en la rama de la arteria cerebral

anterior localizada en el genu del cuerpo calloso. Las mediciones que se deben calcular incluyen: la velocidad pico-sistólica, velocidad tele-diastólica y principalmente el índice de resistividad o de resistencia. Se obtienen imágenes de las arterias cerebrales anteriores en los planos para-sagitales, empleando la fontanela anterior como ventana acústica. El principal factor, el índice de resistividad (IR), ronda el 0,7; valores menores de 0,56 o mayores de 0,8 - 0,85 se consideran patológicos, y están íntimamente relacionados con un mal pronóstico en el desarrollo neuromotor y mental a largo plazo (32-34).

El papel principal de la ecografía doppler del cerebro del recién nacido es detectar situaciones hemodinámicas con alto riesgo de causar lesión isquémica-hemorrágica, especialmente cuando el examen se realiza de forma precoz (35) (Figura 4).



La evaluación de las velocidades de flujo sanguíneo cerebral mediante Doppler pulsado ayuda a detectar situaciones con alto riesgo de hemorragia (36) (Figura 5).

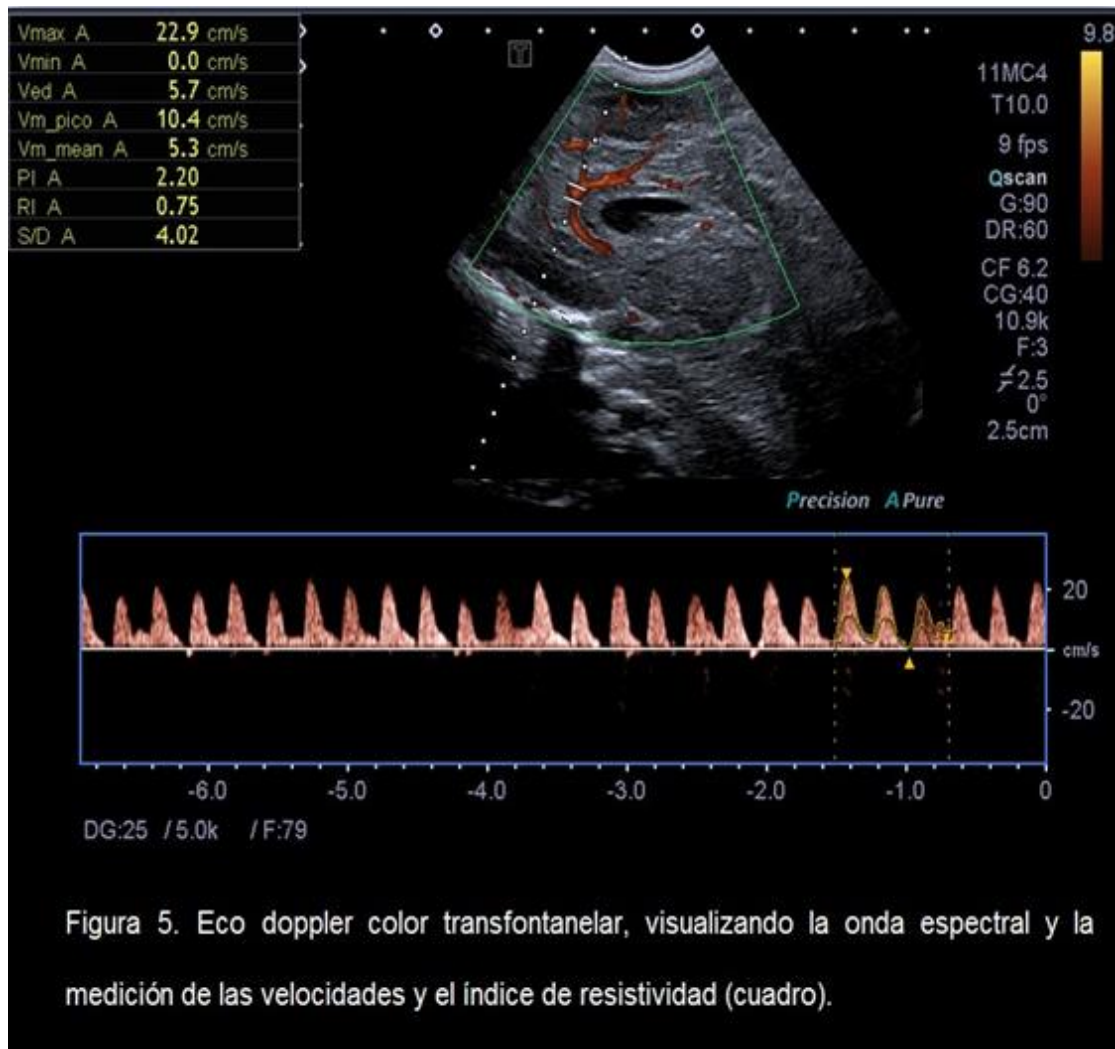


Figura 5. Eco doppler color transfontanelar, visualizando la onda espectral y la medición de las velocidades y el índice de resistividad (cuadro).

Se han establecido los valores normales de las velocidades en recién nacidos prematuros y a término (37).

Las velocidades arteriales aumentan mientras mayor edad gestacional tiene el neonato, y es significativamente más alta en recién nacidos que han alcanzado las 37 semanas de gestación respecto a los prematuros, mientras que el índice de resistividad no difiere significativamente entre ambos grupos.

La hipoxia y la hipercapnia son fuertes vasodilatadores, que inducen aumento en las velocidades diastólicas y disminución en el índice de resistividad.

Se considera que una ecografía transfontanelar normal puede excluir una enfermedad grave en el 99% de los casos, si se realiza según un protocolo y a intervalos adecuados; sin embargo, se mantiene como una herramienta inicial, que debe ser completada con resonancia magnética en los casos de ecografías anormales o cuando no existe una buena correlación clínico-radiológica. La resonancia magnética tiene mayor sensibilidad y especificidad para detectar lesiones, especialmente en la sustancia blanca (38-40).

Se recomienda contar con un sistema de almacenamiento de informes e imágenes para el seguimiento y vigilar la correcta evolución de los pacientes.

#### **1.4.5.2 Indicaciones de la ecografía transfontanelar**

Se ha establecido un cronograma protocolizado de cribado en el seguimiento ecográfico de neonatos prematuros (Tabla 1). El protocolo establece priorizar el seguimiento de los recién nacidos prematuros con menor edad gestacional, incrementando paulatinamente su periodicidad cuando aumentan las semanas de supervivencia. Otra característica de este protocolo, hace referencia a que se debe continuar el seguimiento hasta que el recién nacido alcance la edad teórica de 37 semanas, diferenciándose de otras pautas de cribado neonatal donde se realiza la exploración en una sola oportunidad, por lo general dentro de las primeras 48 horas de vida.



| <b>Tabla 1: Protocolo de cribado con ecografía transfontanelar en prematuros</b>   |                                |                                |                |                |
|--|--------------------------------|--------------------------------|----------------|----------------|
| <b>Edad en semanas</b>   | <b>23 - 26</b>                 | <b>27 - 29</b>                 | <b>29 – 32</b> | <b>32 – 35</b> |
| Edad postnatal a la que se recomienda el cribado   | Día 1, 2 y 3                   | Día 1                          | Día 1          | Día 1          |
|  | 1 semana                       | 1 semana                       | 1 semana       | 1 semana       |
|  | 2 semanas                      | 2 semanas                      |                |                |
|  | Cada semana hasta la semana 31 | Cada semana hasta la semana 31 | 3 semanas      | 3 semanas      |
|  | Alternando hasta la semana 36  | Hasta la semana 36             |                |                |
|  | Término                        | Término                        | Término        | Término        |
| <i>Tomada de Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. Early Hum Dev 2006; 82: 827-35.</i> |                                |                                |                |                |

Fuera del cribado habitual, se debe realizar una exploración ecográfica en cualquier cambio en el comportamiento clínico del recién nacido. Los síntomas más frecuentes incluyen hipotonía, convulsiones y temblores idiopáticos.

También está indicada la exploración ecográfica en el caso de parto traumático, presencia de cefalohematoma, recién nacidos con características dismórficas, macrocefalia, puntajes de Apgar menores de 7 y neonatos críticamente enfermos.

## **1.5 LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR**

### **1.5.1 Definición**

Se denomina leucomalacia periventricular (LPV) a la lesión de la sustancia blanca cerebral que afecta al recién nacido, especialmente al prematuro, con dos componentes: focal y difuso. La lesión focal consiste en una necrosis delimitada a la sustancia blanca de la región profunda periventricular, que puede ser de diferente tamaño y evolucionar a lesiones quísticas cuando son de gran tamaño o no quísticas cuando son microscópicas. El otro componente de la LPV, el patrón difuso, se caracteriza por ser menos definido, donde existe característicamente astrogliosis y microgliosis, con disminución en los oligodendrocitos premielinizantes (41-43).

### **1.5.2 Epidemiología**

La LPV es más frecuente en neonatos prematuros que en recién nacidos a término, y es más habitual mientras menor es la edad gestacional. Existe mayor riesgo de desarrollar LPV en recién nacidos con edades gestacionales inferiores a las 32 semanas (44) y los neonatos con peso menor a los 1500 gramos, denominados como recién nacidos con peso extremadamente bajo (ELBW o VLBW). Se ha determinado que los recién nacidos prematuros con una edad gestacional que no han superado las 32 semanas de gestación y que han sufrido partos distócicos con empleo de ventilación mecánica, aumentan significativamente el riesgo de desarrollar LPV. Existen otros factores que se han

asociado al desarrollo de LPV, como la infección materna y la corioamnionitis. Sin embargo, existe diversidad de publicaciones que hacen referencia a otros posibles factores de riesgo relacionados con su desarrollo, estos se describirán ampliamente más adelante en esta tesis doctoral.

### **1.5.3 Patogenia**

En cuanto a la patogénesis de la LPV, se ha asociado a la isquemia cerebral, con una confluencia de factores predisponentes, como la infección materna intrauterina o neonatal y la inflamación sistémica fetal o neonatal. Estos mecanismos activan una cascada de acontecimientos que conducen a la excitotoxicidad y ataque de radicales libres por parte de elementos reactivos de oxígeno y nitrógeno, que conducen a la muerte de los oligodendrocitos premielinizantes. Es decir, que existe una sinergia entre isquemia e inflamación que determinan el inicio de los eventos que terminan en el desarrollo de LPV, en un cerebro prematuro vulnerable. Esta vulnerabilidad se ha relacionado con elementos fisiológicos y vasculares intrínsecos, como la irrigación de las zonas terminales dentro de la sustancia blanca, y la modificación de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral.

Se ha descrito que el cerebro del recién nacido prematuro vulnerable presenta una autorregulación cerebrovascular alterada en respuesta a los cambios en la tensión arterial. Esto podría determinar la isquemia en las áreas terminales y zonas fronterizas vulnerables (45-49). Una determinante fundamental en el prematuro que desarrolla LPV, radica en que este tipo de prematuros tiene una alteración en la autoregulación del flujo vascular cerebral.

Los lactantes con LPV, tienden a una hipotensión sostenida, probablemente por vasoconstricción; esto se ha descrito en prematuros que han sufrido alteraciones críticas en el flujo vascular. Además, existe una asociación fisiopatológica entre LPV y la hipocarbica severa. Esta última es un potente vasoconstrictor que contribuiría al daño neuronal producido por la isquemia.

#### **1.5.4 Clínica**

Los recién nacidos que desarrollan LPV no tienen síntomas neurológicos definidos, y algunos de ellos pueden presentar crisis convulsivas, aunque los síntomas generalmente están asociados a una patología concomitante, habitualmente secundaria a infección materna. Los pacientes que presentan crisis convulsivas a menudo tienen alteraciones también en el electroencefalograma.

Otras manifestaciones clínicas en recién nacidos prematuros con LPV incluyen, alteraciones de la visión y de los movimientos oculares, alteraciones motoras o movimientos anormales repetitivos, y retraso en el desarrollo, que se acentúa transcurrido el avance de la edad del neonato.

La diplejía espástica, denominación de una hipercontracción y aumento de tensión de los músculos de las extremidades, especialmente en los miembros inferiores, suele ser un signo de gravedad, con afectación extensa en la sustancia blanca periventricular, generalmente con formación de lesiones quísticas.

Desgraciadamente, en muchas ocasiones los signos y síntomas son imperceptibles o difíciles de detectar, especialmente en grandes prematuros a edades tempranas, lo que dificulta una intervención precoz, que en muchos casos pueden ser diagnosticados muchos meses después o incluso años después del evento isquémico. A medida que el recién nacido crece, los síntomas serán más evidentes, especialmente los relacionados con alteraciones en el desarrollo intelectual y cognitivo, déficits de coordinación, y los trastornos en la audición y en la visión.

En otras ocasiones, los síntomas y signos de la LPV pueden simular a otros procesos patológicos, como las infecciones del sistema nervioso central o alteraciones congénitas estructurales o metabólicas, lo que retrasa el diagnóstico de LPV y en consecuencia su manejo.

### **1.5.5 Diagnóstico**

El diagnóstico se basa en los estudios de imagen. La ecografía se usa como herramienta inicial por sus grandes beneficios, como son la fácil portabilidad, ausencia de radiación, bajo costo, o el ambiente confortable en que se mantiene el prematuro, entre otras ventajas.

Se deben realizar exploraciones ecográficas de detección precoz en todos los prematuros a los 3 a 5 días. Se aconseja una segunda exploración ecográfica entre los 10 a 14 días. Se realizará seguimiento ecográfico individualizado a los neonatos que presenten alteraciones ecográficas en las primeras ecografías. En algunos centros, también se realiza una exploración ecográfica antes del alta.

En los pacientes en los que se detecten alteraciones, se debe realizar una resonancia magnética para una mejor caracterización de las lesiones. Con mucha frecuencia existe un aumento de la ecogenicidad periventricular, transitorio, denominado “Flaring”, que es indistinguible de un episodio de PVL inicial; la resonancia magnética tiene mayor sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones cerebrales. Se ha visto que las secuencias potenciadas en T2 son las más útiles a la hora de discriminar LPV (50-54).

### 1.5.6 Clasificación

La LPV se clasifica ecográficamente en 4 estadios (Tabla 2), desde la hiperecogenicidad periventricular a la formación de quistes porencefálicos.

| <b>Tabla 2</b> Clasificación ecográfica de Leucomalacia Periventricular   |   |
|---|---|
| Grado 1   | Hiperecogenicidad periventricular persistente, mayor de 7 días.   |
| Grado 2   | Progresión a formaciones quísticas de pequeño tamaño periventriculares.   |
| Grado 3   | Evolución quística que se extiende a las regiones periventricular fronto-parietal y/u occipital.                      |
| Grado 4   | Evolución quística de mayor tamaño, con extensión a las regiones de la sustancia blanca profunda cortico-subcortical. |
| <i>Tomada de Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. Lancet Neurol. 2009;8(1):110-24.</i> |   |

Previamente, muchas publicaciones sólo consideraban la variante quística a la hora de diagnosticar esta enfermedad, pero actualmente la

hiperrecogenicidad persistente está considerada en la fase inicial del desarrollo del evento isquémico.

### **Clasificación de la LPV por resonancia magnética (Tabla 3):**

La resonancia magnética tiene mayor sensibilidad y especificidad para la detección de cambios secundarios a LPV. Por lo general se recomienda su utilización cuando hay variaciones en el estudio ecográfico transfontanelar de cribado o existen datos clínicos de sospecha de lesión neurológica.

Existen varias clasificaciones para la estadificación de LPV por resonancia magnética. La más extendida (55) define los grados 1 y 2 se determinan por la presencia de lesiones punteadas menores de 3 milímetros localizadas en la sustancia blanca periventricular en imágenes ponderadas en T1 y T2.

En los pacientes con lesiones de grado 2 se diferencian de los de grado 1 por la aparición de lesiones en los tractos córtico-espinales bilaterales o con mayor extensión, representando más de 3 lesiones por hemisferio.

En el grado 3 se observan extensas lesiones en las paredes de los ventrículos laterales, con incremento de intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T1.

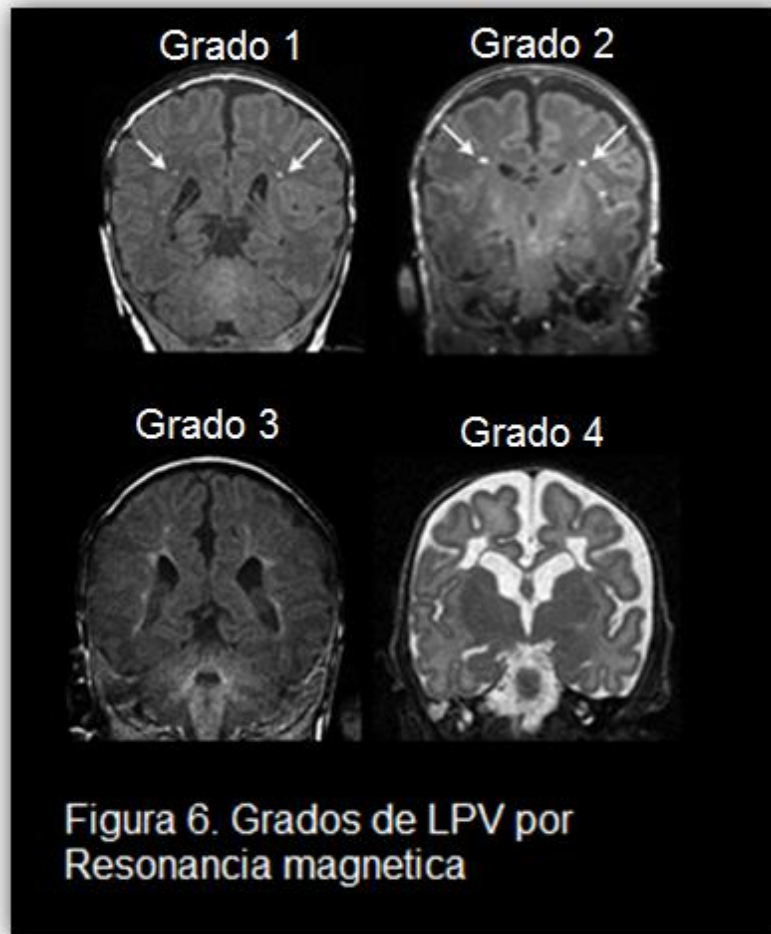
El grado 4 se manifiesta como la visualización de estructuras de características quísticas en la sustancia blanca periventricular.

| <b>Tabla 3</b> Clasificación de Leucomalacia Periventricular por resonancia magnética   |  |
|---|--|
| Grado 1   | Lesiones punteadas menores de 3 mm localizadas en la sustancia blanca periventricular en imágenes ponderadas en T1 y T2. |
| Grado 2   | Afectación de los tractos córtico-espinales bilaterales o extensión con más de 3 lesiones por hemisferio.                |
| Grado 3   | Lesiones en la pared de los ventrículos laterales, con hiperintensidad de señal imágenes ponderadas en T1.               |
| Grado 4   | Presencia de imágenes quísticas en la sustancia blanca periventricular.  |
| <i>Tomada de Rademaker KJ, Uiterwaal CS, Beek FJ, Van Haastert IC, Liefink AF, Groenendaal F, et al. Neonatal cranial ultrasound versus MRI and neurodevelopmental outcome at school age in children born preterm. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90(6):489-93.</i> |  |

Las secuencias de difusión DWI (diffusion weighted imaging), por lo general muestran una restricción temprana de la difusión y normalización al cabo de la primera semana. Habitualmente, en el tercer a cuarto día, se produce astrogliosis reactiva, manifestándose como pequeños focos periventriculares de hiperintensidad T1, sin hipointensidad en T2. Posteriormente, estos focos muestran una reducción leve en la intensidad de la señal en T2.

En las etapas avanzadas de LPV se observa una apariencia característica debido a la gliosis y la disminución de volumen de la sustancia blanca periventricular y del centro semioval, lo que desarrolla la ventriculomegalia retráctil con dilatación de los trígonos y los cuernos occipitales. La LPV también puede presentarse como alteraciones dispersas en la señal de la sustancia blanca, de forma diseminada (Figura 6).





En dos tercios de los casos, la LPV puede estar asociada con hemorragia de la matriz germinal / hemorragia intraventricular.

### 1.5.7 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la LPV en etapas iniciales incluye multitud de entidades, debido a que los signos y síntomas en estos pacientes son similares; incluyen los episodios de isquemia cerebral aguda, trastornos hemorrágicos, las infecciones focales o generalizadas, malformaciones congénitas y defectos metabólicos (56). Es de particular importancia la infección por toxoplasmosis y el citomegalovirus, porque originan lesiones necrotizantes periventriculares

acompañadas de calcificación (estas últimas serán mejor detectadas con tomografía axial computarizada). Para el resto de patologías se recomienda un cribado inicial con ecografía y posteriormente un estudio en profundidad con resonancia magnética.

### **1.5.8 Complicaciones**

La complicación principal de la LPV es la progresión a lesiones quísticas con gran extensión, alcanzando zonas de mayor importancia, como los núcleos de la base o el tálamo. Existe una asociación estrecha entre la aparición de LPV con la hemorragia de la matriz germinal / hemorragia intraventricular. Entre las secuelas a largo plazo se pueden destacar: epilepsia, trastornos de la visión, de la audición y de los movimientos oculares, alteraciones motoras, retardo en el desarrollo cognitivo, diplejía espástica y parálisis cerebral.

### **1.5.9 Tratamiento**

En cuanto al manejo de los pacientes, el procedimiento que ha demostrado mayor eficacia a la hora de disminuir los efectos de la LPV establecida en el prematuro, ha sido la hipotermia. Esta puede ser efectuada de forma selectiva en la cabeza o en la totalidad del cuerpo. Este procedimiento disminuye el riesgo de trastornos graves del desarrollo neurológico en pacientes que posteriormente desarrollarán parálisis cerebral.

Se han propuesto otros métodos para atenuar los daños producidos por LPV en prematuros, como la cafeína, aunque son estudios de pequeño recorrido y sin aceptación ni validez generalizada (57-58).

Por otra parte, en el tratamiento de la LPV, como en otros procesos patológicos del recién nacido, el manejo estricto de las medidas de soporte vital es fundamental. El neonato debe tener una correcta ventilación, por lo que es muy frecuente el empleo de ventilación asistida. Sin embargo, se da el caso de que el uso de ventilación asistida acrecienta el riesgo de hemorragia cerebral, como se comentará posteriormente. Se debe realizar un monitoreo escrupuloso de la cantidad de líquidos suministrados para mantener un correcto equilibrio hidroelectrolítico (especialmente del balance sodio – potasio), así como para mantener una perfusión cerebral adecuada con administración de oxígeno suplementario, una temperatura corporal regulada, administración de glucosa y alimentación parenteral, e intentar mantener una presión arterial equilibrada.

Los niveles de presión de oxígeno deben oscilar entre los 50 a 70 mmHg y de CO<sub>2</sub> entre 35 a 50 mmHg.

Es fundamental conservar una temperatura adecuada, en torno a los 36,8 grados. Actualmente, las incubadoras para prematuros extremos cuentan con sistemas de autorregulación muy eficaces.

Otro elemento esencial en el manejo es la administración de suplementos nutricionales, especialmente de ácidos grasos esenciales, ya que su deficiencia está asociada a hipomielinación y con el retraso en el desarrollo cognitivo.

Es frecuente la administración de tratamiento anticonvulsivo por la presentación de crisis convulsivas en la primera semana de vida. El fármaco de primera línea suele ser el fenobarbital, por su buena tolerancia y menos efectos secundarios con el uso prolongado.

#### **1.5.10 Pronóstico**

El pronóstico obedece al grado de afectación de la LPV, diagnosticada tanto con ecografía, como con resonancia magnética (59-61). Los neonatos con lesiones más extensas en la sustancia blanca e hidrocefalia persistente tienen mayores perspectivas de tener un déficit motor y cognitivo severo. La formación de quistes periventriculares en el período neonatal se correlaciona con el desarrollo posterior de parálisis cerebral. Los pacientes con tenues ecodensidades periventriculares suelen tener déficits cognitivos leves, especialmente relacionados con déficits de la atención y alteraciones en el lenguaje. El daño de la sustancia blanca puede considerarse como un importante factor de riesgo de alteraciones corticales en los recién nacidos prematuros (62).

#### **1.5.11 Prevención**

Las estrategias para prevenir episodios de LPV están encaminadas a mantener una perfusión cerebral adecuada, corrigiendo episodios de hipotensión, vasoconstricción cerebral, hipocarbica o hipoxemia. Se ha propuesto que el empleo de corticoesteroides por vía sistémica disminuiría el riesgo de desarrollar LPV (63).

Por lo comentado anteriormente, la LPV es una complicación grave en los recién nacidos, más acusado en los prematuros (64-65), constituyendo el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de parálisis cerebral (66-70). Además, un importante porcentaje de casos se asocia con retraso del desarrollo neurológico, del lenguaje, social y emocional, trastorno de hiperactividad y de atención, déficit cognitivo, motor, diplejía espástica, epilepsia, alteraciones visuales y auditivas (71-77).

En cualquier caso, existe una enorme disparidad en la bibliografía en cuanto a la descripción de la prevalencia y de los factores de riesgo asociado al desarrollo de LPV.

## **1.6 HEMORRAGIA CEREBRAL EN EL RECIÉN NACIDO**

### **1.6.1 Definición**

El complejo hemorragia de la matriz germinal / hemorragia intraventricular (HMG / HIV) hace referencia al sangrado en la matriz germinal, y en el caso de que esta injuria aumente, progresará hacia el sistema ventricular y al parénquima cerebral periventricular. Se denomina matriz germinal al tejido neural que origina a las neuronas precursoras entre la décima y vigésima semana de gestación, y que va a suministrar los elementos gliales cerca del tercer trimestre. Posteriormente, de estos se desarrollarán la oligodendroglia y los astrocitos. Esta región es particularmente vulnerable, debido a que es una zona arterial terminal, hecho que le confiere alta sensibilidad a la isquemia y la hemorragia.

La hemorragia será producto de un prematuro con parto distócico, asociados a múltiples factores de riesgo.

La hemorragia en el cerebro neonatal es la segunda causa asociada a la aparición de parálisis cerebral, y es más habitual en prematuros con edad gestacional menor a 32 semanas de gestación o con un peso en el momento de nacimiento menor de 1500 gramos.

La hemorragia puede ser intra o extraparenquimatosa, siendo el sangrado en la matriz germinal intra-parenquimatosa la más frecuente. Esta se desarrolla en la matriz residual que recubre el asta frontal del cuerpo de los ventrículos laterales y puede extenderse a los ventriculos y al parénquima cerebral contiguo.

En el mayor número de casos de pacientes con hemorragia de la matriz germinal, esta se inicia en el surco caudo-talámico.

### **1.6.2 Epidemiología**

Se estima una incidencia de HMG / HIV entre el 30 hasta el 55% de los recién nacidos prematuros nacidos entre las 24 y 32 semanas de gestación.

La hemorragia intraventricular tiene una incidencia de presentación de entre el 20 al 25% de los neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer y puede asociarse con graves consecuencias a corto y largo plazo, y aunque la prevalencia de esta enfermedad ha descendido en los últimos años, es un serio inconveniente, debido a las secuelas a largo plazo que puede provocar.

La HMG / HIV, constituye el origen más frecuente de sangrado en el cerebro neonatal, con predominancia en prematuros. Este acontecimiento está íntimamente relacionado con el grado de prematuridad. La incidencia, según diferentes estudios, ronda el 20% (78-79). Sin embargo, en algunas series puede alcanzar hasta el 60%. La edad gestacional más frecuente para su desarrollo es inferior a 32 semanas de edad, y en estos la incidencia suele superar el 45%. En neonatos con peso inferior a 1500 gramos al nacer, la incidencia puede superar el 30%, y esta cifra supera el 45% en neonatos con peso que no excedan los 1000 gramos.

En relación a los factores de riesgo, se ha relacionado la hemorragia cerebral neonatal con numerosos factores, tales como la prematuridad, corioamnionitis, preeclampsia, asfixia prenatal, presentación de nalgas, asfixia intraparto, necesidad de ventilación mecánica, hipotensión, anemia, parto

vaginal, bajo puntaje de Apgar al nacimiento, ausencia de exposición prenatal a los esteroides, conducto arterioso persistente, infección materna, hipoxemia, hipercapnia, neumotórax, convulsiones, hemorragia pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria grave (80-84).

También se ha relacionado la HMG con las trombofilias asociadas con el factor V Leiden y las mutaciones de protrombina G20210A, y con el accidente cerebrovascular perinatal. También se han asociado los polimorfismos en la citoquina proinflamatoria IL-6 como posibles modificadores genéticos del riesgo de hemorragia intraventricular (85-89).

La hemorragia intraventricular severa se ha visto asociada con la alteración grave de la coagulación en prematuros con peso extremadamente bajo (90-92). También se han descrito concentraciones plasmáticas bajas del factor VII en hemorragias de alto grado, así como actividad baja en la función de la protrombina (93-94).

La prematuridad es el factor de riesgo individual, en el periodo neonatal, más importante para el desarrollo de la hemorragia cerebral, debido a la fragilidad de la matriz germinal y la falta de capacidad para autorregulación del flujo sanguíneo cerebral en los prematuros.

En resumen, existen múltiples factores ambientales y genéticos descritos que pueden afectar el riesgo de hemorragia en el cerebro neonatal, de manera independiente o conjunta, a través de diferentes vías, pudiendo mencionarse entre ellas: angiogénesis y patología vascular, mutaciones de en los factores de coagulación y trombofilia, autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, inflamación e infección.



### **1.6.3 Patogenia**

El origen y desarrollo de la HMG / HIV es multifactorial. Se debe a una asociación entre la fragilidad de las paredes en la vascularización de la matriz germinal, una falta de capacidad en la autoregulación a los cambios hemodinámicos y la oscilación en las presiones del flujo sanguíneo cerebral; además, pueden asociarse a estos elementos, trastornos de la coagulación o de la hemostasia.

Se ha publicado que la matriz germinal se convierte en zona susceptible de hemorragia, debido a que sus paredes vasculares presentan una alta densidad celular y una rápida angiogénesis, proporcionando paredes vasculares delgadas acusado a este recambio acelerado (95-96).

Por otro lado, también se hace referencia que puede existir una disminución en la cantidad de pericitos en los vasos de la matriz germinal en los pacientes que han sufrido una hemorragia. Los pericitos son células que se encuentran entre capilares, vénulas y arteriolas, que ayudan a modular la angiogénesis (97-98).

Otro hecho importante en relación con la patogenia tiene que ver con la deficiencia de fibronectina en la lámina basal. La lámina basal es un componente esencial de la barrera hemato-encefálica, engloba a los pericitos y separa a estos de los astrocitos y del resto del endotelio. Se ha descrito que la deficiencia de fibronectina colabora a una mayor fragilidad de estos vasos sanguíneos (99-100).

#### **1.6.4 Clínica**

Las manifestaciones clínicas de este cuadro pueden ser diversas, y presentarse de manera silente, hasta en el 50% de los casos detectados en un estudio ecográfico de cribado. También pueden presentarse con alteraciones de conciencia, hipotonía, alteraciones motoras, trastornos respiratorios, como la apnea o el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), variaciones en la postura, convulsiones o coma. Un hallazgo que se describe con relativa frecuencia es el abultamiento de las fontanelas, especialmente la anterior. Este hallazgo generalmente se asocia, en estadios avanzados, con incremento de la presión intracraneal.

Los signos y síntomas clínicos también pueden estar relacionados con enfermedades sobreañadidas, como es el caso de la fiebre, dentro de las complicaciones infecciosas.

Como sucede con la LPV, los síntomas clínicos pueden pasar desapercibidos y manifestarse de forma tardía. Por este motivo resulta de primordial trascendencia el cribado ecográfico neonatal.

#### **1.6.5 Diagnóstico**

El diagnóstico se fundamenta en la ecografía cerebral transfontanelar. Esta técnica tiene una alta sensibilidad para detectar la hemorragia en estadios iniciales, tanto los sangrados intra como extra-axiales, además de sus ventajas anteriormente comentadas, como son la falta de radiación, fácil portabilidad, bajo coste, inmediatez, y especialmente la ausencia de estrés para el neonato, porque se conserva en la incubadora, monitorizado.

La resonancia magnética se emplea para confirmar los hallazgos ecográficos iniciales, y tiene mayor sensibilidad para la detección de hemorragias antiguas y extra-axiales.

### 1.6.6 Clasificación

La hemorragia de la matriz germinal se clasifica ecográficamente en cuatro grados (Tabla 4), siendo el grado I la hemorragia limitada a la matriz germinal; la extensión hacia el sistema ventricular (HIV), sin y con ventriculomegalia, corresponderían a los grados II y III; y la extensión parenquimatosa al grado IV. Se consideran hemorragias leves los grados I y II y graves los grados III y IV (101-105).

| <b>Tabla 4 Clasificación ecográfica de la hemorragia de la matriz germinal / hemorragia intraventricular (106):</b>                              |  |
|--|--|
| Grado 1  | La hemorragia se limita a la matriz germinal.  |
| Grado 2  | El sangrado ocupa menos del 50% del volumen del ventrículo lateral.  |
| Grado 3  | La hemorragia ocupa más del 50% del volumen del ventrículo lateral.  |
| Grado 4  | El sangrado se extiende a la sustancia blanca periventricular ipsilateral; también denominado infarto hemorrágico periventricular. |
| <i>Tomada de Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. Early Hum Dev 2006; 82: 827-35.</i> |  |

Con los ultrasonidos, la hemorragia se visualiza como un aumento en la ecogenicidad en el surco caudo-talámico, en el caso del grado 1. Cuando la hiperecogenicidad se extiende al sistema ventricular, se delimita con mayor claridad, debido a la transición de densidades; esto ocurre en los grados 2 y 3.

En el parénquima cerebral, la hemorragia es menos evidente. Debido a la ligera hiperecogenicidad periventricular fisiológica del prematuro, puede cursar con o sin ventriculomegalia asociada.

El grado IV, también denominado infarto hemorrágico periventricular (PVHI) o infarto venoso, suele ser debido a obstrucción venosa después de una hemorragia intraventricular, afecta principalmente a las regiones parietal y frontal, y el daño producido posteriormente evolucionará a lesiones quísticas (107). Se ha postulado la probable relación de una alteración en el drenaje de las venas medulares de la sustancia blanca con el origen de la lesión; estas suelen desarrollar pequeñas áreas de encefalomalacia, o los característicos quistes porenecefálicos.

Ecográficamente, la hemorragia de la matriz germinal se visualiza mejor desde la fontanela anterior, como una hiperecogenicidad globular en el surco caudo-talámico. Con mucha frecuencia, es difícil delimitar entre una hemorragia de la matriz germinal y una pequeña hemorragia intraventricular; en estos casos se recomienda una evaluación exhaustiva de la sustancia blanca periventricular, porque la extensión a esta zona tendrá mayor impacto en el neurodesarrollo que la propia hemorragia de la matriz germinal.

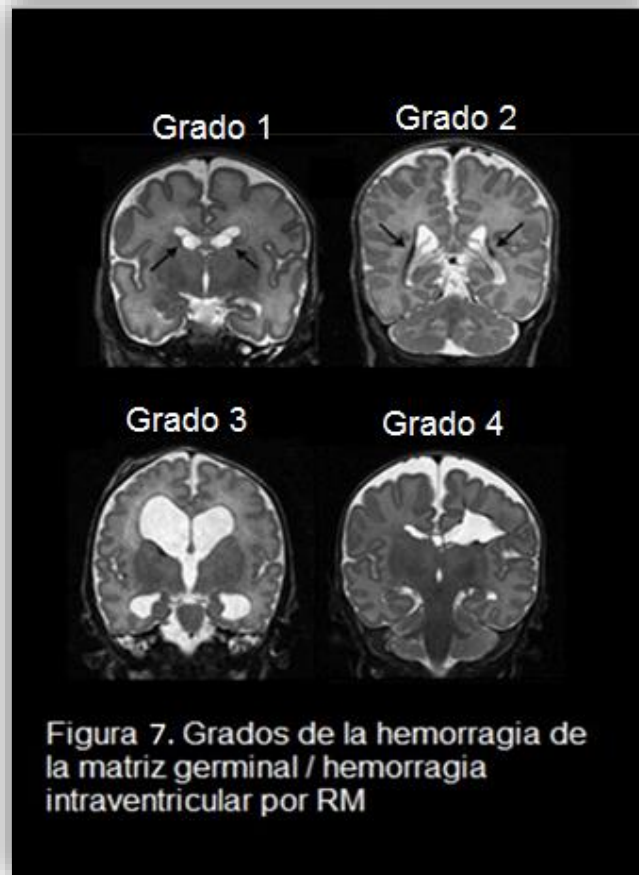
La hemorragia de la matriz germinal con extensión ventricular puede desencadenar ventriculomegalia, por ocupación del coagulo en los sistemas de drenaje. Este hecho representará pérdida asociada de la sustancia blanca, especialmente cuando la dilatación afecta la región occipital de los ventrículos laterales.

Las hemorragias graves generalmente se asocian con una lesión asociada de la sustancia blanca. Se estima que el número de prematuros que desarrollan parálisis cerebral tras un episodio de hemorragia intraventricular grave ronda el 25 %.

La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética, de la misma forma, son herramientas útiles para la localización de lesiones hemorrágicas, aunque presentan grandes desventajas cuando se compara con la ecografía, como la necesidad de transportar a los neonatos a salas que pueden estar a una distancia considerable de las unidades de cuidados intensivos neonatales, la utilización de radiación ionizante, en el caso de la tomografía, y un tiempo de examen prolongado, en el caso de la resonancia magnética.

**Clasificación de la hemorragia de la matriz germinal / intraventricular en resonancia magnética: en base a la clasificación de Papile *et al.*, (108)**

(Figura 7):



Desde la descripción de Papile y colaboradores, en 1978, se han realizado pocas variaciones en cuanto a su forma de estratificación. La más aceptada determina lo siguiente: En el grado grado 1, la presencia de depósitos de hemosiderina o quistes post-hemorrágicos en el interior del surco caudotalámico. En el grado 2, la hemorragia se extiende más allá del surco caudotalámico, alcanzando la pared ventricular sin dilatación ventricular. Sin embargo, en el grado 3 existe dilatación del sistema ventricular, con evidencia de hemorragia ventricular previa. En el grado 4, la lesión hemorrágica se extiende

al parénquima cerebral o a sus secuelas, como la encefalomalacia quística post-hemorrágica. (Tabla 5).

| <b>Tabla 5</b> Clasificación de HMG / HIV por resonancia magnética   |   |
|--|---|
| Grado 1  | Existen depósitos de hemosiderina o quistes post-hemorrágicos en el interior del surco caudo-talámico.                    |
| Grado 2  | La hemorragia se extiende más allá del surco caudo-talámico, alcanzando la pared ventricular, sin dilatación ventricular. |
| Grado 3  | La hemorragia se extiende más allá del surco caudo-talámico, con dilatación ventricular.                                  |
| Grado 4  | Extensión al parénquima cerebral y/o sus secuelas.  |
| <p><i>Tomada de 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.</i></p> |   |

En resonancia magnética, las zonas de hemorragia se visualizan como hipointensidades de señal, tanto en T1 como en T2.

### **1.6.7 Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico diferencial de la HMG / HIV en el recién nacido prematuro, incluyen patologías que presentan signos y síntomas neurológicos similares, como la leucomalacia periventricular, infecciones neonatales, hipoglucemia, hipermagnesemia, malformaciones congénitas y apnea de la prematuridad. Para diferenciar de estas entidades, tanto la ecografía como la resonancia magnética son herramientas fundamentales.

### **1.6.8 Complicaciones**

Las complicaciones de la HMG / HIV típicamente se presentan en los primeros cinco días tras el nacimiento, por lo que una evaluación temprana disminuiría posibles secuelas neurológicas.

La hidrocefalia post-hemorrágica es una complicación frecuente, que se observa hasta en el 25% de los neonatos con hemorragia (109-110), generalmente a partir de la primera semana posterior al episodio hemorrágico. Se produce por la obstrucción (hidrocefalia comunicante) del coágulo hemático en el sistema de reabsorción de las vellosidades subaracnoideas. Se debe realizar una monitorización ecográfica para intervenir en caso de progresión rápida. El tratamiento estandarizado es la derivación (111-112).

Una entidad que suele asociarse con la hemorragia de la matriz germinal es la LPV, aunque aún se desconoce el mecanismo de su asociación, o con menor probabilidad, que se traten de entidades independientes sobreañadidas. Se recomienda hacer incapie en la detección de hemorragia cerebral tras un episodio de LPV.

### **1.6.9 Tratamiento**

El manejo de la hemorragia se dirige a la preservación de la perfusión cerebral y la detección temprana de complicaciones, mantenimiento la perfusión arterial para evitar la hipotensión o la hipertensión, oxigenación adecuada y fluidoterapia.



Aproximadamente un tercio de los pacientes con hemorragia intraventricular van a precisar la colocación de un sistema de derivación intraventricular, temporal o definitivo, de acuerdo a la evolución (113).

Se requiere un equipo médico multidisciplinar para el manejo de estos neonatos prematuros, debido a que requieren tratamientos de mantenimiento personalizados.

Las complicaciones infecciosas son procesos muy frecuentes; por este motivo se requiere un equipo especializado, con protocolos estrictos, para minimizar la tasa de infecciones nosocomiales.

Se ha estudiado la utilización de derivaciones intraventriculares impregnadas con antibióticos, disminuyendo significativamente la tasa de infección atribuida a estos elementos (114-115).

#### **1.6.10 Pronóstico**

El pronóstico de la hemorragia cerebral depende de la severidad del cuadro. Los estadios iniciales (grados 1 y 2) suelen tener una evolución favorable, con baja proporción de secuelas a largo plazo. Por otro lado, los resultados son muy negativos después de una hemorragia grave (grados 3 y 4), con severas secuelas a largo plazo o incluso el fallecimiento del paciente. Estos resultados suelen ser debidos a una extensa pérdida parenquimatosa (encefalomalacia) y a las alteraciones secundarias a un cerebro en desarrollo, especialmente en lo que concierne a la mielinización y el desarrollo neuro-axonal (116-118).

Se recomienda una atención más acusada a los prematuros con estadios iniciales de hemorragia cerebral, debido a la importancia de las actuaciones tempranas.

Las secuelas a largo plazo incluyen parálisis cerebral infantil, grados variables de deterioro cognitivo, retraso en el desarrollo escolar, trastornos de hiperactividad, del lenguaje, de la atención y epilepsia.

### **1.6.11 Prevención**

La prevención de la hemorragia cerebral neonatal se basa en una estrategia para prevenir el parto prematuro, aunque también se ha postulado que la cesárea puede disminuir el riesgo de hemorragia, en comparación con los partos vaginales, y el uso de corticoides esteroideos prenatales (119-120). Se debe evitar cambios bruscos en la presión arterial, alteraciones metabólicas, especialmente la hiperglucemia e hipoglucemia. Además, hacer un esfuerzo por corregir las alteraciones congénitas de la coagulación

Otro objetivo, en relación con la prevención del complejo HMG / HIV, se dirige a prevenir la evolución hacia una hemorragia severa, porque representa una mayor asociación con la subsecuente aparición de parálisis cerebral. Debido a que hasta el 70% de las complicaciones se producen en las primeras 24 horas de vida. los objetivos irán dirigidos especialmente a la detección precoz.

En cuanto a las actuaciones prenatales, como se ha mencionado anteriormente, éstas irán dirigidas a evitar un parto prematuro, dilatando o retrasando el trabajo de parto de forma farmacológica para suministrar corticoesteroides y surfactante, y con esto mejorar el pronóstico general a largo

plazo. Otra medida para prevenir la aparición de parto prematuro, irá encaminada a evitar las infecciones vaginales, hecho íntimamente relacionado con el inicio de parto prematuro. Además, con esta medida se pueden evitar otras complicaciones, tales como la corioamnionitis o la sepsis materna. Otras revisiones han publicado que un trabajo de parto prolongado aumenta la incidencia de hemorragia cerebral neonatal.

Dentro de las actuaciones postnatales, el diagnóstico precoz es un punto esencial, recomendando un cribado ecográfico a todos los recién nacidos prematuros, especialmente a aquellos con escores de Apgar bajo. De la misma manera, se deben evitar complicaciones que se han relacionado con la aparición de hemorragia, como el distrés respiratorio, la displasia bronco-pulmonar, o el neumotórax, éste último asociado íntimamente al uso de ventilación mecánica.

La detección de alteraciones congénitas de la coagulación debe realizarse de forma precoz, para corregir estas alteraciones y evitar un sangrado masivo, especialmente a partir del quinto día de nacimiento.

La mortalidad relacionada con la hemorragia cerebral neonatal se sitúa entre el 20 y el 75%, y es mayor en los casos de hemorragia grado 3 y 4 (121).

Recapitulando, el sangrado cerebral neonatal es una complicación frecuente en el prematuro, entre las observadas en las unidades de cuidados intensivos neonatales (122-126). El aumento en la incidencia y la severidad de la afectación está íntimamente relacionado con la edad gestacional y el peso. Cuanto menor es el peso y más joven es el recién nacido, las complicaciones son más frecuentes y más severas (127-128). La hemorragia de la matriz germinal constituye el segundo factor de riesgo, después de la leucomalacia

periventricular, asociado con la aparición de parálisis cerebral infantil (129-133). Además, un porcentaje significativo de casos se asocian con retraso en el desarrollo del lenguaje, alteraciones visuales, auditivas y motrices, hiperactividad y trastornos de atención y epilepsia (134-139). Actualmente, con los recursos sofisticados de las unidades de neonatología, la mayor especialización de los profesionales, así como el desarrollo de nuevos equipos, se ha incrementado significativamente la supervivencia de los recién nacidos prematuros. Las ventajas que ofrece el ultrasonido frente a otras técnicas como la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética incluyen la fácil portabilidad, ya que se puede realizar dentro de la incubadora, manteniendo la temperatura, la falta de exposición a la radiación, la no necesidad de sedación, el bajo coste y la velocidad con la que se puede realizar (140-141). En los últimos años se han desarrollado equipos de ultrasonido con mayor resolución y nuevas propiedades que mejoran la evaluación de las enfermedades del cerebro neonatal. La evaluación de lesiones tempranas es de particular importancia, ya que los cambios que ocurren son sutiles y difíciles de detectar (142-143).

## 1.7 HIDROCEFALIA NEONATAL POSHEMORRÁGICA

La hidrocefalia poshemorrágica neonatal es una complicación habitual en los recién nacidos con HMG / HIV.

Se define como una dilatación del sistema ventricular, especialmente de los ventrículos laterales, secundaria a un episodio de hemorragia cerebral. La incidencia de esta complicación está en aumento, debido a la supervivencia cada vez mayor de recién nacidos prematuros con edades gestacionales más tempranas. Este tipo de hidrocefalia puede ser de tipo exvacuo, por encefalomalacia o sintomática progresiva con elevación de la presión intracrananeal.

La edad gestacional en el comienzo del episodio tiene gran importancia y relación con el pronóstico final; mientras más precozmente se desarrollen las complicaciones, las secuelas serán más acentuadas. En muchas ocasiones, la plasticidad de los tejidos y la compensación fisiológica a largo plazo puede colaborar con la recuperación de las funciones en neonatos con edades gestacionales más avanzadas.

La encefalomalacia resultante suele afectar a los axones periventriculares, la mielina y microcirculación, desarrollando gliosis y posteriormente malacia.

Por lo general la evolución suele ser benigna, disminuyendo espontáneamente, aunque algunos neonatos van a requerir medidas intervencionistas.

El manejo intervencionista suele incluir punciones lumbares o derivaciones intraventriculares temporales o permanentes.

## 1.8 PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL

La parálisis cerebral infantil es un término genérico para un conjunto de alteraciones de diversa gravedad que comparten un origen común: una lesión cerebral no progresiva adquirida en el periodo perinatal. Estos trastornos suelen tener carácter permanente, afectan a la motricidad, comunicación, cognición, percepción, atención y a la postura, ocasionando una limitación y restricción de las actividades de la vida diaria. El origen común de estas alteraciones ocurre en el desarrollo del cerebro fetal o neonatal, siendo este el origen más frecuente de discapacidad física en los niños de los en países desarrollados.

Las causas de parálisis cerebral infantil son múltiples e incluyen orígenes maternos y fetales. Sin embargo, las principales patologías que desencadenan su aparición son:

- Leucomalacia periventricular
- Hemorragia de la matriz germinal / hemorragia intraventricular
- Encefalopatía hipóxico-isquémica
- Disgenesia cerebral

Los factores de riesgo para el desarrollo de parálisis cerebral infantil incluyen: bajo peso al nacer, infecciones durante el embarazo, prematuridad, partos múltiples, tratamientos de reproducción asistida, hiperbilirrubinemia y kernicterus, desprendimiento de placenta y ruptura uterina.

La **clasificación de la parálisis infantil** más empleada es la aportada por Palisano *et al.*, (Palisano R, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System.

*Dev Med Child Neurol.* 2008;50(10):744-50). La clasificación de la función motora gruesa para la parálisis cerebral infantil valora el movimiento auto-iniciado, con atención primordial en la sedestación, las transferencias y la movilidad. El objetivo de la clasificación es establecer el nivel que representa mejor las habilidades y limitaciones del paciente, en relación con sus actividades motoras.

Existen cinco niveles, divididos por estratos de edad.

- Nivel I - Marcha sin restricciones.
- Nivel II - Marcha con limitaciones.
- Nivel III - Marcha usando un dispositivo manual auxiliar para caminar.
- NIVEL IV - Auto-movilidad limitada, es posible que utilice movilidad motorizada.
- NIVEL V – Se moviliza en silla de ruedas.

Antes de los 2 años:

NIVEL I:

El lactante se mueve desde y hacia la posición de sentado y se sienta en el suelo sin ayuda, y puede manejar objetos con ambas manos. Se arrastra o gatea sobre manos y rodillas, puede mantenerse en bipedestación y puede caminar sosteniéndose sin ayuda. Pueden llegar a caminar entre los 18 meses y los 2 años de edad sin necesitar ayuda suplementaria.

## NIVEL II:

El lactante se mantiene sentado en el suelo. Sin embargo, usará las manos para apoyarse y mantener el equilibrio. Se arrastra sobre el estómago o gatea con manos y rodillas. Para ponerse de pie empuja con los brazos y caminará sosteniéndose de los muebles.

## NIVEL III:

El lactante podrá mantenerse sentado en el suelo con soporte en la región lumbar. Puede rodar y arrastrarse boca abajo y hacia adelante.

## NIVEL IV:

El lactante controla la sostenibilidad de la cabeza. Sin embargo, necesitará para sentarse soporte en el tronco. Podrá rodar en decúbito supino y rodar a decúbito prono.

## NIVEL V:

El lactante tendrá gran limitación del control voluntario. No podrá sostener la cabeza y el tronco en posiciones anti-gravitatorias en prono, ni sentado. Necesitará ayuda para rodar.

## Entre los 2 y 4 años:

## NIVEL I:

El niño o niña puede mantenerse sentado en el suelo y podrá manejar objetos con las dos manos. No precisarán ayuda de otra persona para ponerse de pie ni para sentarse. El niño o niña caminarán solos, como uso preferido de movilidad sin ayuda de un aparato manual complementario para caminar.



## NIVEL II:

El niño o niña se podrán mantener sentados en el suelo. Sin embargo, tendrán dificultad para sostenerse. Pueden usar las dos manos para manipular objetos. No necesitan ayuda de otra persona para sentarse y ponerse de pie. Se ayuda con las manos para mantenerse de pie sobre una superficie plana. El niño o niña gatean con movimiento recíproco de sus manos y rodillas, deambulan sosteniéndose de los muebles o con un aparato manual de ayuda para la marcha como método habitual de movilidad.

## NIVEL III:

El niño o niña podrán mantenerse sentados en posición de “W” (flexión y rotación interna de caderas y rodillas), y necesitarán ayuda de otra persona para sentarse. Pueden arrastrarse sobre su estómago o gatear sobre sus manos y rodillas, que a menudo realizarán movimientos repetidos de las piernas como técnica de auto-movilidad. Pueden mantenerse de pie empujando sobre una superficie fija. Caminarán distancias cortas con asistencia de un aparato manual auxiliar en espacios interiores. Necesitarán ayuda de otra persona para girar y cambiar de dirección.

## NIVEL IV:

El niño o niña necesita ayuda para sentarse, y serán incapaces de conservar la alineación y el equilibrio sin ayuda de las manos para apoyarse. A menudo requieren de asistencia para mantenerse sentados e iniciar el procedimiento para la marcha. La auto-movilidad para distancias de corto recorrido, como es el caso de una habitación, lo realizarán rodando,

arrastrándose sobre el estómago o gateando sobre sus manos y rodillas, pero no tendrán el movimiento recíproco en ambas piernas.

#### NIVEL V:

El niño o niña tendrá una limitación severa del movimiento voluntario. Son incapaces de sostener la cabeza y el tronco en posiciones anti-gravitatorias, en general la función motora es limitada. Los dispositivos auxiliares no pueden compensar las extensas limitaciones para sentarse y para la bipedestación. Los pacientes no tienen una sistemática de movimiento independiente y tiene que ser transportado; en general serán transportados en sillas de ruedas eléctricas con grandes adaptaciones.

#### Entre los 4 y 6 años:

#### NIVEL I:

El niño o niña será capaz de sentarse o ponerse de pie de una silla o de una superficie plana sin ayuda de las manos para apoyarse. El niño o niña será capaz de caminar en interiores y exteriores, y subir escaleras. En general pueden intentar correr y saltar.

#### NIVEL II:

El niño o niña se mantendrán sentados en una silla, y pueden usar sus manos para manejar objetos. En general pueden ponerse de pie desde el suelo y de una silla. Sin embargo, necesitarán de una superficie firme para apoyarse con los brazos. El niño o niña caminarán sin necesidad de una asistencia manual auxiliar, en interiores y en distancias cortas. Pueden usar escaleras con ayuda de los pasamanos. El niño o niña no puede saltar ni correr.

### NIVEL III:

El niño o niña se pueden mantener sentados en una silla. Sin embargo, necesitarán de soporte pélvico o del tronco para utilizar la función manual. Pueden sentarse o ponerse de pie desde una silla utilizando una superficie firme para empujar con apoyo de los brazos. Pueden deambular con asistencia de un aparato manual auxiliar de la marcha en superficies regulares. Pueden subir escaleras con ayuda de otra persona. A menudo tendrán que ser movilizados en los espacios abiertos o superficies irregulares o en distancias largas.

### NIVEL IV:

El niño o niña pueden mantenerse sentados en una silla. Sin embargo, requieren adaptaciones para mejorar el control del tronco y realizar movimientos con las manos. El niño o niña puede sentarse, ponerse de pie de una silla con ayuda de otra persona, o de una superficie firme para empujar con sus brazos. Es frecuente que caminen distancias cortas con asistencia y supervisión de otra persona. No pueden girar y mantener un equilibrio adecuado en superficies irregulares.

### NIVEL V:

Las extensas limitaciones físicas del niño o niña no permitirán la actividad voluntaria y el control del movimiento, especialmente para mantener erguida la cabeza y el tronco. En general, el conjunto de la función motora es limitado. No pueden mantenerse sentados o ponerse de pie. Las asistencias auxiliares no compensan completamente sus limitaciones. En este nivel, el niño o niña no tendrán forma de moverse de forma independiente y deberán ser

transportados. No realizarán actividades propositivas y es muy infrecuente que algún niño o niña pueda utilizar ayuda auto-motorizada de forma independiente.

Entre los 6 y 12 años:

NIVEL I:

El niño o niña caminará dentro de su casa, en la escuela, en exteriores y dentro de la comunidad. Pueden deambular cuesta arriba y hacia abajo sin ayuda física y usan las escaleras sin sujetarse de los pasamanos. Pueden correr y saltar. Sin embargo, existen limitaciones para la velocidad, equilibrio y coordinación en dichas actividades. Con frecuencia el niño o niña pueden involucrarse en actividades deportivas obedeciendo a sus intereses personales.

NIVEL II:

El niño o niña pueden caminar en la mayoría de las ocasiones. Pueden tener dificultad o falta de equilibrio en grandes distancias, en terrenos irregulares, superficies con gran inclinación, en lugares con mucha gente, espacios pequeños o cuando sostienen objetos. El niño o niña suben o bajan las escaleras sostenidos de los pasamanos o con ayuda de otra persona si no hay pasamanos. En lugares abiertos y la comunidad, el niño o niña pueden deambular con asistencia de aparatos manuales auxiliares para la marcha o necesitar la asistencia de otra persona. Pueden usar aparatos de movilidad sobre ruedas para transportarse en grandes distancias. Pueden correr y saltar con grandes limitaciones y van a requerir adaptaciones especiales para participar en algunas actividades o para practicar deportes.

### NIVEL III:

El niño o niña pueden caminar usando algún aparato manual auxiliar para la deambulaci3n en la mayor3a de los espacios interiores. Cuando est3n sentados, el ni1o o la ni1a pueden necesitar un cintur3n para corregir la alineaci3n p3lvica y el equilibrio. En los cambios de posici3n de pie a sentado o de estar sentado a de pie puede que necesiten la ayuda de otra persona o el apoyo sobre una superficie firme para soporte. En el caso de las distancias largas, el ni1o o ni1a usar3 silla de ruedas. El ni1o o ni1a van a necesitar sujetarse de pasamanos para subir o bajar escaleras, con la supervisi3n de otra persona. Las limitaciones para la deambulaci3n van a requerir adaptaciones que permitan que el ni1o o ni1a puedan realizar actividades deportivas en una silla de ruedas o el empleo de un dispositivo motorizado.

### NIVEL IV:

El ni1o o ni1a necesitar3 la asistencia de medidas para la movilidad o de dispositivos motorizados para movilizarse en trayectos cortos y largos. Estos pacientes necesitan adaptaciones en el tronco y la pelvis para mantenerse en sedestaci3n y ayuda f3sica para las transferencias. En el interior del domicilio, el ni1o o ni1a se transportar3 en el suelo, rodando, arrastr3ndose o gateando. El ni1o o ni1a recorrer3 distancias cortas con asistencia f3sica o dispositivos motorizados. En los espacios exteriores y la comunidad, el ni1o o ni1a tiene que ser movilizad3 en silla de ruedas o dispositivos motorizados. El ni1o o ni1a tiene grandes limitaciones para su movilidad, y necesita de grandes adaptaciones para realizar actividades f3sicas y deportivas, que incluir3n asistencia f3sica y/o dispositivos motorizados.

#### NIVEL V:

El niño o niña serán movilizados, prácticamente en todas las situaciones, en silla de ruedas. Los niños tienen grandes limitaciones para sostener la cabeza y tronco en posición erguida y sobre el control del movimiento de los miembros superiores e inferiores. Necesitan de ayuda para mejorar la correcta alineación de la cabeza, en la sedestación y cuando se ponen de pie. Para moverse van a necesitar ayuda en todo momento de otra persona. En el interior del domicilio, puede que se desplacen en distancias cortas sobre el piso. Sin embargo, por regla general tendrán que ser transportados por un adulto. El niño o niña pueden llegar a la auto-movilidad con la asistencia de equipos motorizados con grandes adaptaciones que ayuden a mantener la posición de sentado y faciliten el control del desplazamiento.

*Entre los 12 y 18 años:*

#### NIVEL I:

Él o la adolescente pueden deambular en interiores, en el colegio, en exteriores y en la comunidad. Pueden deambular sobre superficies, subiendo y bajando cuestas, sin ayuda física y utilizar escaleras sin emplear los pasamanos. Tienen la habilidad para correr y saltar. Sin embargo, la velocidad, el equilibrio y la coordinación están limitados. Pueden intervenir en actividades físicas y deportivas.

#### NIVEL II:

Él o la adolescente deambula en la mayor parte de las situaciones, aunque dependerá del grado de inclinación, la longitud del trayecto, la superficie del terreno, el estado del tiempo y la colaboración de otras personas. En el colegio

o el trabajo, el o la adolescente podría deambular usando al caminar algún aparato manual auxiliar de la deambulación por seguridad. En estancias exteriores y la comunidad podría usar silla de ruedas para desplazarse por trayectos más largos. Puede usar escaleras, cogiéndose de los pasamanos o con ayuda física. Podría necesitar adaptaciones especiales para ponerse de pie, para actividades físicas o practicar deportes.

#### NIVEL III:

Él o la adolescente será capaz de deambular usando un aparato manual auxiliar para caminar. Con respecto a los pacientes de otros niveles, el o la adolescente del nivel III puede escoger entre una gran variedad de sistemas de transporte en función de sus destrezas físicas o de factores ambientales y/o factores individuales. En el caso de la sedestación, puede necesitar la ayuda de un cinturón para mantener su equilibrio y la correcta alineación pélvica. Para incorporarse desde la posición de sentado y viceversa necesitan ayuda física o de alguna superficie firme para hacerlo. En el colegio, puede utilizar una silla de ruedas o un dispositivo motorizado para el transporte. En espacios exteriores tendrán que ser movilizados en silla de ruedas o usar un aparato motorizado. Para utilizar las escaleras necesitarán sujetarse de los pasamanos con supervisión de otra persona o necesitar ayuda física. Para deambular, pueden necesitar adaptaciones especiales, y para incorporarse a actividades físicas o deportivas, usar una silla de ruedas convencional o motorizada.

#### NIVEL IV:

Él o la adolescente necesitará una silla de ruedas para la mayoría de las actividades de la vida diaria, además de sujeciones especiales para la alineación

pélvica y del tronco. Necesitan la ayuda de una o dos personas para transportarse de un lugar a otro. El o la adolescente pueden sostener su peso sobre las piernas y mantenerse en bipedestación en algunas circunstancias, como la transferencia. En espacios interiores pueden deambular distancias cortas con ayuda física o usar silla de ruedas. Serán capaces de conducir una silla de ruedas motorizada. En el caso de que no cuenten con una silla de ruedas motorizada tendrán que ser movilizados en una silla de ruedas empujada por otra persona. Las grandes limitaciones en la movilidad impedirán la realización de actividades físicas o deportivas, aunque en algunos casos pueden utilizar dispositivos motorizados y/o ayuda física para esos fines.

#### NIVEL V:

El o la adolescente tendrá que ser movilizado en silla de ruedas empujada por otra persona en todas las circunstancias. Existen grandes limitaciones para sostener la cabeza y el tronco en posición erguida y en el control de la movilización de los miembros superiores e inferiores. El o la adolescente necesitará ayuda para sostener la alineación de la cabeza, para sentarse y ponerse de pie. Requerirá la asistencia de dispositivos auxiliares para compensar la gran limitación de los movimientos. Por lo general, van a necesitar la ayuda de más de una persona o la asistencia de una grúa para ser transferidos de lugar. Pueden alcanzar transporte autónomo con la ayuda de artefactos modificados o con grandes adaptaciones para sostener al joven en posición de sentado. En todos los casos, van a necesitar ayuda física para participar en actividades físicas o deportivas.

En cuanto al manejo de estos pacientes, éste debe ser individualizado, donde intervienen una multitud de profesionales, intentando promover al máximo



el potencial residual, especialmente de la función motora; en este ámbito intervienen pediatras, rehabilitadores, fisioterapeutas, y psicólogos, entre otros.

La gran mayoría de los niños afectados de parálisis cerebral alcanzan edades hasta la adultez; por ello se necesitan medidas para mejorar el funcionamiento de los niños, y con esto prevenir las complicaciones motoras a largo plazo.

Se debe hacer hincapié en las medidas para prevenir su desarrollo, entre ellas detección precoz de las lesiones isquémicas y hemorrágicas en los prematuros.

## 1.9 REVISIÓN SISTEMÁTICA

Una revisión sistemática se define como un resumen estructurado de los resultados y conclusiones de estudios en ciencias de la salud, mediante un protocolo escrupulosamente organizado. Por lo general, esta información está disponible para los investigadores en bases de datos validadas y reconocidas por el ámbito médico. La revisión sistemática aporta un alto nivel de evidencia sobre la efectividad de las intervenciones en salud. Posteriormente a los resultados de estas revisiones se pueden realizar evaluaciones sobre la evidencia y comunicar recomendaciones, pudiendo resumir la información clínica más relevante existente sobre un tema en concreto. La revisión sistemática y el meta-análisis están en la cima de la pirámide de evidencia, por la alta fiabilidad de sus resultados (144-145).

Ambas metodologías representan estudios complejos porque requieren seguir una secuencia estructurada de los puntos contenidos en el protocolo y dependen, en gran medida, de la forma en que se seleccionan y organizan los estudios que contendrán en el análisis final. Una parte muy importante de la revisión es incorporar los estudios con bases sólidas y con mayor calidad, especialmente en el análisis estadístico de los resultados.

El protocolo en los que se mencionan los puntos que se deben seguir en una revisión sistemática están publicados en la Biblioteca Cochrane (146).

El objetivo de una revisión sistemática puede ser variado; puede evaluar los efectos de un tratamiento o una intervención, analizar un tema concreto en el ámbito epidemiológico, como la prevalencia, comparar efectos o factores de

riesgo de una enfermedad, y en general comparar y medir un problema de salud, en el que existan publicaciones validadas en revistas de ciencias de la salud.

Los objetivos de estas revisiones deben estar manifiestamente pre-establecidos, con criterios de elegibilidad concisos, y deben tener una metodología sólida, reproducible, evaluando la validez de los hallazgos de todos los estudios incluidos, disminuyendo el riesgo de sesgo.

Una revisión sistemática se diferencia de otro tipo de revisiones (como las narrativas) porque van más allá de una narración descriptiva, involucrando una búsqueda sistemática de la literatura basada en una estrategia pre-establecida, enfocada en un punto concreto de investigación, intentando eliminar los sesgos producidos por la disponibilidad o selección, aportando resultados y conclusiones claras y, principalmente de forma sintetizada. Generalmente este tipo de estudios ofrece una contestación a través de un análisis estructurado a una pregunta de investigación, recopilando y resumiendo toda la evidencia científica disponible.

Un meta-análisis es el uso de métodos estadísticos para compilar los resultados de estos estudios, y puede ser parte de una revisión sistemática, incluyendo un análisis de los resultados, es decir, que se utilizan métodos estadísticos para resumir los datos de los estudios obtenidos.

Las revisiones sistemáticas suelen publicarse en bases de datos exclusivamente creadas para difundir sus resultados; por ejemplo, las bases de datos de revisiones sistemáticas PROSPERO o Cochrane Collaboration.

### **1.9.1 Declaración QUOROM**

La declaración QUOROM (*Quality of Reporting of Metaanálisis*) fue publicada en 1999 en la revista *The Lancet*, como una forma de protocolizar los estándares para optimizar la calidad de la información de los estudios por meta-análisis de los ensayos clínicos.

Esta Declaración fue diseñada por expertos epidemiólogos, clínicos, estadísticos, editores e investigadores. En está, se diseñaban las categorías que deberían incluir las listas de verificación y esquemas para analizar correctamente los ensayos clínicos, y estaba basada fundamentalmente en relación con la evidencia de los estudios obtenidos hasta ese momento, y cuyo objetivo principal era evitar los múltiples sesgos que afectaban a ciertas investigaciones. Se diseñó en base a la técnica Delphi para valorar cada ítem.

La lista de verificación incluye un resumen, introducción, métodos, resultados y discusión de los resultados, e incluía 21 ítems en un diagrama de flujo: título, resumen estructurado, con una introducción, objetivos, material y métodos, resultados y conclusiones, objetivos, fuentes de los datos, métodos de revisión, búsquedas de las fuentes, selección de los estudios, valoración de la validez, extracción de datos, características de los estudios, síntesis cuantitativa de los datos, diagrama de flujo, características de los estudios, síntesis cuantitativa de los datos y discusión general.

Desde este punto de partida, muchos investigadores publicaron meta-análisis y revisiones sistemáticas, estructuradas de acuerdo a los ítems de la declaración QUOROM. Se observó que la calidad de los resultados mejoró significativamente respecto a revisiones previas, y desde entonces se convirtió

en una herramienta imprescindible para revisores, investigadores y editores en revistas especializadas en ciencias de la salud.

### **1.9.2 Declaración PRISMA**

La Declaración QUOROM fue revisada y perfeccionada con la Declaración PRISMA. En 2009 se publicó la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) en la revista *British Medical Journal* (BMJ), que constituye una revisión y actualización de los criterios iniciados en la Declaración QUOROM, de 1999, para resumir la evidencia, eficacia y seguridad de las intervenciones médicas publicadas en revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Entre ambas Declaraciones, existen una serie de diferencias. En primer lugar, existe una extensa explicación de lo que debe contener cada apartado, añadiendo 6 apartados adicionales, en total 27 ítems, y un diagrama de flujo con cuatro apartados. Las principales características de los nuevos aportes tienen que ver con la asociación de múltiples aspectos en el diseño conceptual y en la metodología de carácter práctico. Estas innovaciones nacen en los últimos años, cuando se han publicado revisiones sistemáticas y meta-análisis según la declaración QUOROM. La consecuencia final de estas nuevas innovaciones tiene como objetivo mejorar las publicaciones de revisiones sistemáticas y meta-análisis.

En la Declaración QUOROM se hace hincapié en múltiples oportunidades en que los diseños de los estudios deben ser consistentes, y los pasos que se siguen en la Declaración deben ser ordenados secuencialmente, para que cualquier revisión sistemática y metanálisis realizado con este protocolo sea reproducible.

Otro aspecto importante es que todo el protocolo y los pasos que se han seguido, deben quedar registrados en bases de datos especialmente diseñados para este fin, para que futuros investigadores puedan reproducir sus diseños.

Los apartados e ítems del **Protocolo PRISMA** son los siguientes (tomados de Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339: b2700):

Título:

1. Título: Debe identificar la publicación como revisión sistemática o meta-análisis o ambos.
2. Resumen: Esté debe ser estructurado, incluyendo, según corresponda: antecedentes, objetivos, fuente de los datos, criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones, evaluación de los estudios y métodos de síntesis, resultados, limitaciones, conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales, y número de registro de la revisión sistemática.

Introducción:

3. Justificación: Debe describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.
4. Objetivos: Consiste en plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios.

### Métodos:

5. Protocolo y registro: Se debe hacer saber si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder y si está disponible la información sobre el registro, incluyendo su número de registro de la base de datos.
6. Criterios de elegibilidad: Se deben especificar las características de los estudios y de las características empleadas como criterios de elegibilidad y su justificación.
7. Fuentes de información: Se deben describir todas las fuentes de información, generalmente bases de datos, y las fechas de la búsqueda.
8. Búsqueda: Se presenta la estrategia completa de búsqueda electrónica, añadiendo los términos de búsqueda para que pueda ser reproducido
9. Selección de los estudios: Se debe especificar el proceso de selección de los estudios.
10. Proceso de extracción de datos; Se deben describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones y los procesos para obtener los datos por parte de los investigadores.
11. Listado de datos: Se deben enumerar y describir las variables para las que se buscaron datos.
12. Riesgo de sesgo en los estudios: Describen los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios.
13. Medidas de resumen: Especificando las principales medidas de resumen.



14. Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando sea posible, incluyendo medidas de consistencia.

15. Riesgo de sesgo entre los estudios, describiendo cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia.

16. Análisis adicionales: Se deben describir los métodos adicionales de análisis.

#### Resultados:

17. Selección de los estudios: Se deben facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, preferentemente mediante un diagrama de flujo.

18. Características de los estudios: Se deben proporcionar para cada estudio, las características de cómo se extrajeron los datos, suministrando las citas bibliográficas según parámetros estandarizados.

19. Riesgo de sesgo en los estudios: Se deben presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, las evaluaciones de sesgo en los resultados.

20. Resultados de los estudios individuales: Se debe incluir el resultado de cada estudio, informando el resumen para cada grupo de intervención y la estimación del efecto con su intervalo de confianza.

21. Síntesis de los resultados: Se deben informar los resultados de todos los meta-análisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.

22. Riesgo de sesgo entre los estudios: Se deben presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios.

23. Análisis adicionales: Se deben presentar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado

#### Discusión:

24. Resumen de la evidencia: Se debe resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal, y considerando su relevancia para grupos clave.

25. Limitaciones: Se debe discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados.

26. Conclusiones: De debe dar a conocer una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación.

#### Financiación:

27. Financiación: Finalmente, se deben describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y la de otro tipo de subvenciones.

Las principales innovaciones de la Declaración PRISMA, con respecto a la propuesta QUOROM, intentan minimizar los riesgos de sesgos a la hora en que los autores redacten la discusión y las conclusiones. Para este fin, se debe establecer claramente los objetivos y la metodología antes de iniciar la investigación. Además, se deben publicar los posibles riesgos de sesgos durante el transcurso de la revisión.

La inclusión de estudios con alta validez interna y externa es una premisa importante a la hora de añadir los estudios, Una revisión sistemática será de mayor valor para los investigadores, si los estudios incluidos presentan bases sólidas en cuanto a su diseño y ejecución.

Otro concepto que destaca la revisión PRISMA se refiere a que se debe intentar evitar el sesgo de publicación, siendo riguroso a la hora de incluir estudios completos, y que no sean dirigidos por los autores para destacar un fin determinado.

El diagrama de flujo que implementa la Declaración PRISMA contiene información más precisa y detallada, y de la misma forma es mucho más práctica a la hora de resumir, de forma más concisa, la información.

En relación con el título, se debe mencionar si se trata de un meta-análisis, revisión sistemática o ambos.

Un aspecto contradictorio de este nuevo protocolo se refiere a que las publicaciones, con esta nueva revisión, contendrán mucha más extensión que las revisiones previas. Este hecho difiere conceptualmente con el carácter abreviado que solicitan los editores de las revistas biomédicas. Sin embargo, se ha comprobado que con la propuesta QUOROM, la calidad de las publicaciones y especialmente los sesgos de los estudios han disminuido significativamente.

## 1.10 ESTUDIOS DE PRECISIÓN DE PUEBAS DIAGNÓSTICAS

Un estudio de precisión de pruebas diagnósticas se define como el estudio que compara una o más pruebas con la prueba estándar de referencia o *gold standar*, en el mismo conjunto de individuos en los que se supone que existe alguna enfermedad determinada (147).

Estos estudios nacen a partir del aumento considerable de nuevas pruebas diagnósticas, que requieren ser validadas antes de ser extrapolables a la población general, debido a que, en un inicio, se generalizaban pruebas diagnósticas sin validez clínica, provocando diagnósticos erróneos y presentando, en ocasiones, un alto coste, que encarecía los sistemas de salud.

A partir de las primeras iniciativas para regular las publicaciones, como las iniciativas CONSORT o QUOROM, en 1999, se crea la iniciativa STARD, donde nacen los criterios para la comunicación de estudios de pruebas diagnósticas. Desde 1999 se han revisado y actualizado paulatinamente estos parámetros. En 2003 se definieron los parámetros que deben contener estos estudios, resumidos en 25 ítems, y, posteriormente, en 2015, se actualizaron los parámetros hasta completar los 30 ítems. Estos se publicaron simultáneamente en tres revistas, para llegar a más población y darlos a conocer a más profesionales dedicados a la investigación, especialmente a los autores y editores: *British Medical Journal* (BMJ), *Radiology* y *BioMed Central*.

El contenido de la Declaración STARD está publicada en la página web de CONSORT ([www.CONSORT-statement.org](http://www.CONSORT-statement.org)), donde se puede visualizar el listado y un diagrama de flujo (Anexo 2).

Los items de la **Lista STARD 2015** (tomados de Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, *et al.* STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. *Radiology*. 2015;277(3):826-32), son los siguientes:

Título y resumen:

1. Identificación como un estudio de precisión diagnóstica utilizando al menos una medida de precisión (como la sensibilidad, especificidad, valores predictivos o AUC).

Abstract:

2. Resumen estructurado del diseño del estudio, métodos, resultados y conclusiones.

Introducción:

3. Antecedentes científicos y clínicos, incluido el uso previsto y el papel clínico de la prueba índice.
4. Objetivos de estudio e hipótesis.

Métodos:

*Diseño del estudio:*

5. Si se planificó la recopilación de datos antes de la prueba índice y el estándar de referencia (estudio prospectivo) o después (estudio retrospectivo)
6. Criterios de elegibilidad.

*Participantes:*

7. Sobre qué base se identificaron los participantes potencialmente elegibles (como síntomas, resultados de pruebas anteriores, inclusión en el registro).
8. Dónde y cuándo se identificaron los participantes potencialmente elegibles (contexto, ubicación y fechas),
9. Sí los participantes formaron una serie consecutiva, aleatoria o de conveniencia.
10. Métodos de prueba:
  - a. Prueba de índice, con suficiente detalle para permitir la replicación.
  - b. Estándar de referencia, con suficiente detalle para permitir la replicación.
11. Justificación para elegir el estándar de referencia (si existen alternativas).
12.
  - a) Definición y justificación de los recortes de positividad de prueba o categorías de resultados de la prueba de índice, distinguiendo pre-especificado de exploratorio.
  - b) Definición y justificación de los recortes de positividad de prueba o categorías de resultados del estándar de referencia, distinguiendo pre-especificado del exploratorio.
13.
  - a) Si la información clínica y los resultados del estándar de referencia estaban disponibles para los participantes o lectores de la prueba índice.

- b) Si los evaluadores del estándar de referencia tuvieron acceso a la información clínica y los resultados de las pruebas índice.

*Análisis:*

- 14. Métodos para estimar o comparar medidas de precisión diagnóstica.
- 15. Cómo se manejaron los resultados de la prueba de índice indeterminado o el estándar de referencia.
- 16. Cómo se manejaron los datos faltantes en la prueba de índice y el estándar de referencia.
- 17. Análisis de variabilidad en la precisión diagnóstica, distinguiendo pre-especificado de exploratorio.
- 18. Tamaño de muestra previsto y cómo se determinó.

Resultados:

- 19. Flujo de participantes, utilizando un diagrama.

*Participantes:*

- 20. Características demográficas y clínicas basales de los participantes.
- 21.
  - a) Distribución de la gravedad de la enfermedad en aquellos con la condición de destino.
  - b) Distribución de los diagnósticos alternativos en aquellos sin la condición de destino.
- 22. Intervalo de tiempo y cualquier intervención clínica entre la prueba de índice y el estándar de referencia.
- 23. Tabulación cruzada de los resultados de la prueba índice (o su distribución) por los resultados del estándar de referencia.

24. Estimaciones de precisión diagnóstica y su precisión (como los intervalos de confianza del 95%).
25. Cualquier evento adverso de realizar la prueba de índice o el estándar de referencia.

Discusión:

26. Limitaciones del estudio, incluidas las fuentes de sesgo potencial, incertidumbre estadística y generalización.
27. Implicaciones para la práctica, incluido el uso previsto y el papel clínico de la prueba del índice.

Otra información:

28. Número de registro y nombre del registro.
29. Donde se puede acceder al protocolo de estudio completo.
30. Fuentes de financiación y otros apoyos, y papel de los financiadores.

Después de su publicación, se ha comprobado que la calidad de los nuevos estudios publicados según estas nuevas directrices ha mejorado, optimizando la integridad y la transparencia de las publicaciones de estudios de precisión diagnóstica. Este desarrollo está permitiendo a los profesionales en salud, especialmente involucrados en el desarrollo del diagnóstico, evaluar los potenciales sesgos en cada estudio, que afectan la validez interna, y determinar su posterior implementación en la práctica cotidiana, afirmando su validez externa. Sin embargo, aún se continúa actualizando y promoviendo que los autores y editores envíen sugerencias para que las listas de comprobación y los diagramas de flujos mejoren. Posteriormente a las publicaciones para mejorar la publicación de estudios de pruebas diagnósticas, nació la iniciativa REMARK,



que engloba los criterios para evaluar el valor pronóstico de los marcadores tumorales. Esta iniciativa, al igual que el protocolo STARD, nació a partir de la publicación de multitud de estudios sobre el valor de diferentes marcadores tumorales, que finalmente no tenían validez para un uso práctico. Siguiendo estas recomendaciones, se ha disminuido este tipo de estudios, mejorando significativamente la calidad de las publicaciones.

Las directrices de la iniciativa STARD no se han utilizado solamente para el diseño de estudios de pruebas diagnósticas; ensayos clínicos, estudios que evalúan el pronóstico, estudios experimentales y estudios observacionales también se han beneficiado de sus preceptos, y se ha visto como se ha incrementado significativamente los positivos atributos de las nuevas publicaciones.

### **1.10.1 Valores de asociación utilizados en estudios de estimación de precisión diagnóstica**

El concepto de sensibilidad:

La sensibilidad es la capacidad de una prueba para catalogar verazmente a una persona como enfermo, es decir, dar como positivo a un paciente realmente enfermo. Utiliza al total de verdaderos positivos y los relaciona dividiendo entre el total de falsos negativos más el total de verdaderos positivos. Un estudio con alta sensibilidad abarcará a una mayor cantidad de sujetos; por eso es importante definir un punto de corte.

### El concepto de especificidad:

La especificidad es la capacidad de una prueba para catalogar verazmente a una persona como sano, es decir, dar como negativo a un paciente realmente sin enfermedad. Utiliza al total de verdaderos negativos y los relaciona dividiendo entre el total de falsos positivos más el total de verdaderos negativos. Un estudio con alta especificidad abarcará a una pequeña cantidad de individuos.

### Valor predictivo positivo (VVP):

El valor predictivo positivo se define como la probabilidad de que los pacientes con un test de detección con resultado positivo realmente tengan la enfermedad.

Se obtienen al dividir el total de resultados positivos en pacientes enfermos, sobre el total de resultados positivos.

### Valor predictivo negativo (VPN):

El valor predictivo negativo se define como la probabilidad de que los pacientes con un test de detección negativa realmente no tengan la enfermedad.

Se obtiene al dividir de resultados en pacientes sanos, entre el total de pacientes con resultado negativo.

Ambos valores calculan la eficacia real de una prueba, proporcionando la probabilidad de sufrir o no una enfermedad, una vez que es conocido el valor final de la prueba diagnóstica.

### El punto de corte:

El punto de corte ajusta el límite deseado entre las curvas de la sensibilidad y especificidad. Se prefiere que una prueba tenga alta especificidad cuando se desea conseguir falsos negativos en lugar de falsos positivos, generalmente usado para enfermedades graves o que requieren intervención inmediata. Por otra parte, se prefiere un test muy sensible cuando necesitamos conseguir falsos positivos; en otras palabras, cuando se necesita obtener un número mínimo de pacientes sin detectar, como por ejemplo el caso de una epidemia de una enfermedad grave, pero que tiene tratamiento.

### La curva ROC:

Las curvas ROC (característica operativa del receptor) se usan en ciencias de la salud para optar al punto de corte más apropiado para un determinado test.

Se usan para exponer de forma gráfica el vínculo entre sensibilidad y especificidad para cada prueba.

Esta curva representa dos parámetros:

- Tasa de verdaderos positivos.
- Tasa de falsos positivos.

Otro concepto muy importante hace referencia al área bajo la curva ROC, que proporciona una imagen gráfica sobre el beneficio de utilizar una prueba; mientras mayor sea el área bajo la curva ROC, supondrá que el test tiene mayor utilidad. De esta forma, se pueden hacer comparaciones entre pruebas de forma más sencilla y descriptiva.

**SEGUNDA PARTE: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y  
ESTUDIO DE PRECISIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**

---



## CAPÍTULO II

### HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## 2.1 HIPÓTESIS

Después de una extensa revisión bibliográfica acerca de las lesiones isquémicas y hemorrágicas en recién nacidos prematuros, se plantean las siguientes hipótesis en la presente tesis doctoral:

- La prevalencia actual de la entidad más frecuente entre las lesiones hipóxico-isquémicas y hemorrágicas en recién nacidos prematuros, la leucomalacia privertricular, podría ser mayor que la referida en la bibliografía. Actualmente, se describe una prevalencia global en torno al 7%, aunque existe una enorme disparidad en cuanto a su descripción. En un estudio realizado en Suiza durante tres años, Bauder *et al.*, describen una prevalencia de leucomalacia perivertricular en recién nacidos prematuros de un 1,2%, aunque este estudio sólo toma en consideración a los recién nacidos prematuros con peso menor a 1500 gramos, y lo que es más relevante, únicamente diagnostica a los prematuros con dos o más lesiones quísticas. Este hecho es de fundamental importancia, porque no considera a los recién nacidos prematuros con leucomalacia perivertricular grado 1, probablemente el grado que engloba la mayor cantidad de casos, y tampoco toma en cuenta los casos de leucomalacia perivertricular con lesiones quísticas únicas. Además, sólo hacen referencia al diagnóstico con ecografía, por lo que se desconoce, en este estudio en particular, la prevalencia de leucomalacia perivertricular con resonancia magnética, lo que incrementaría significativamente este valor. Existen otros estudios, por el contrario, que únicamente diagnostican a los prematuros con muy bajo peso al nacimiento y sólo utilizan resonancia magnética para su valoración, como es el caso del estudio publicado por

Lianne *et al.*, en Nueva Zelanda, lo que supone un incremento significativo de la prevalencia, hasta superar el 70%. El hecho de que no exista una homogeneidad en la utilización de la clasificación de leucomalacia periventricular llevaría a infraestimar el resultado final, ya que muchos estudios que toman en cuenta el grado 1 de la clasificación de leucomalacia periventricular estiman una prevalencia que puede superar el 20%. La técnica de diagnóstico es otro elemento importante, ya que, como es conocido, la resonancia magnética tiene mayor sensibilidad a la hora de detectar prematuros con leucomalacia periventricular. Sin embargo, tiene las desventajas de que el prematuro debe ser trasladado a unidades fuera de los servicios de neonatología, requieren equipamiento específico, presentan un alto coste y tiempo de exploración, y en algún caso requiere sedación. El peso del recién nacido es otro elemento a tomar en cuenta, pues muchos estudios solamente incluyen a recién nacidos con peso muy bajo a la hora de determinar una prevalencia, y de la misma forma sobreestiman el valor real, debido que la leucomalacia periventricular puede presentarse en cualquier recién nacido prematuro con cualquier peso. Finalmente, un elemento importante para el estudio ecográfico transfontanelar es el periodo en el que debe ser realizado. En este sentido, un protocolo de cribado estandarizado mejoraría las tasas de detección de enfermedades, especialmente en estadios precoces.

- Existirían otros factores de riesgo, además de la prematuridad, asociados al desarrollo de leucomalacia periventricular. Existen estudios que



solamente hacen referencia al grado de prematuridad como factor de riesgo o precipitante en el desarrollo de leucomalacia periventricular. Después de realizar la revisión bibliográfica, se observa que existirían otros muchos factores relacionados con la cascada que desencadena la hipoxia-isquemia en el cerebro neonatal. Como ejemplo tomamos el estudio de Hatzidaki *et al.*, realizado en Grecia, donde verifican que en 69 recién nacidos prematuros con leucomalacia, se asociaban factores de riesgo como la ruptura prematura de membranas, la preeclamsia y la hipocarbía. En otro estudio, conducido por Zupan *et al.*, y realizado en Francia, se describe que en 753 neonatos prematuros de entre 24 y 32 semanas, la infección intrauterina y la ruptura prematura de membranas presentan una mayor asociación con leucomalacia periventricular. Existen otros estudios en los que no se mencionan los que, a priori, son considerados los factores de riesgo más frecuentes. Entre estos, cabe mencionar el estudio de Khalil Al Tawil *et al.*, realizado en Arabia Saudi; en este estudio retrospectivo de 5 años, dirigido a identificar los factores de riesgo asociado al desarrollo de leucomalacia periventricular, se identifican como elementos de riesgo aislados, el peso del recién nacido, la hipotensión neonatal precoz que requiere terapia inotrópica y el retraso en el tratamiento quirúrgico del conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo.

- Existiría una mayor detección de afectación cerebral por daño hipóxico-isquémico y hemorrágico en recién nacidos prematuros con ecografía transfontanelar de alta resolución comparando con la ecografía convencional. Esta es, posiblemente, la hipótesis más relevante planteada

en esta tesis doctoral. Las bases para plantear esta hipótesis son las siguientes:

Se ha empleado la ecografía de alta resolución para el estudio de otras entidades, mejorando significativamente su detección. Por ejemplo, en el estudio de Gitto *et al.*, realizado en Italia, se describe como la ecografía de alta resolución permite valorar con alta precisión los ligamentos intrínsecos y extrínsecos de la muñeca, o el estudio de Zhang *et al.*, en el que se describe que la ecografía de alta resolución mejora significativamente la identificación de schwannomas, tumores benignos de origen neural, en los nervios de las extremidades. Además, existen otros estudios fuera del ámbito de la patología musculoesquelética donde también refieren la importancia de la ecografía de alta resolución, como el de Zhang *et al.*, en China, quienes refieren que se observa una mayor sensibilidad en la detección y caracterización de nódulos tiroideos con ecografía de alta resolución, o el estudio de Sieber *et al.*, en el que se describe como la ecografía de alta resolución mejora la valoración de la rotación de los implantes mamarios. Sin embargo, la valoración de lesiones de las estructuras superficiales no son las que se pueden mejorar de forma exclusiva, pues se han publicado artículos que refieren la utilidad de la ecografía de alta resolución en estructuras que se localizan en mayor profundidad, como en el estudio de Traubici *et al.*, realizado en Canadá, donde se constata la mejoría significativa en la evaluación de los riñones en niños con enfermedad renal poliquística autosómica recesiva, o el estudio de Simonovský, en la República Checa, donde se menciona la mejor evaluación del hígado cirrótico con ecografía de alta resolución.

En los últimos años existe una tendencia a describir un aumento en la prevalencia de leucomalacia periventricular, respecto a estudios en décadas pasadas. Este hecho se ha relacionado con la existencia de una mayor supervivencia en neonatos con menor edad y peso al nacimiento. Si bien esta aseveración es en principio correcta, también se han desarrollado en los últimos años equipos de diagnóstico, como la ecografía de alta resolución y la resonancia magnética, con mayor sofisticación y mejores propiedades, que mejoran significativamente la valoración de estructuras de menor tamaño y mayor profundidad.

- Las nuevas herramientas que proporcionan los equipos ecográficos actuales mejorarían la detección las lesiones hipóxico-isquémicas y hemorrágicas en recién nacidos prematuros. Esto se debería a la mejor resolución espacial, la mejor definición de estructuras profundas, la mayor sensibilidad del estudio doppler color y doppler espectral en vasos sanguíneos intracerebrales de menor tamaño, la mejor automatización y mayor facilidad para el análisis del doppler espectral, mostrando en un solo gráfico y con relativa facilidad a la hora de calcular el índice de resistividad, el flujo pico sistólico y al final de la diástole.

## **2.2 OBJETIVOS**

### **Objetivos generales:**

Los objetivos generales planteados en la presente tesis doctoral son introducir y difundir una herramienta de la ecografía, la ecografía de alta resolución, para la detección de lesiones isquémicas y hemorrágicas en recién nacidos prematuros y, además, profundizar y actualizar los conocimientos acerca de la prevalencia y los factores de riesgo de la principal patología entre este grupo de enfermedades, la leucomalacia periventricular.

### **Objetivos específicos:**

1. El objetivo inicial de esta tesis doctoral es conocer la prevalencia actual de la entidad más frecuente entre las lesiones hipóxico-isquémicas y hemorrágicas en recién nacidos prematuros: la leucomalacia periventricular, debido a la enorme disparidad de las referencias en la bibliografía en cuanto a su magnitud, diferenciándose significativamente entre diferentes poblaciones según la edad gestacional del recién nacido prematuro, la distribución geográfica de los estudios, el método de diagnóstico utilizado para su evaluación y la clasificación empleada para su diagnóstico. Para conocer esta prevalencia se realizará una revisión sistemática del tema.
2. El segundo objetivo de la investigación hace referencia a describir los factores de riesgo asociados al desarrollo de leucomalacia periventricular. En multitud de estudios existe gran diversidad a la hora de describir los factores de riesgo asociados al desarrollo de leucomalacia ventricular en recién nacidos prematuros. Estos parecen

vinculados a los mecanismos fisiopatológicos involucrados con el estrés del alumbramiento, además de la respuesta inicial de un sistema vascular frágil a eventos relacionados con la inflamación y/o infección. Es de particular importancia determinar los factores de riesgo involucrados con su desarrollo, debido a que se podría incidir en su prevención en neonatos con dichos factores de riesgo, pues las secuelas de un episodio de leucomalacia periventricular incluyen desde discreto retraso en el aprendizaje, alteraciones en el desarrollo del lenguaje, motrices, visuales, de audición, trastorno de hiperactividad y de atención, o epilepsia, hasta el desarrollo de parálisis cerebral infantil.

3. El tercer objetivo del estudio es el conocer la clasificación que mejor se adapta para el diagnóstico de leucomalacia periventricular y hemorragia de la matriz germinal / hemorragia intraventricular, en base a los conocimientos actuales.
4. El cuarto objetivo de la presente tesis doctoral, y el de mayor relevancia, es comparar la ecografía de alta resolución con la ecografía convencional en la detección de lesiones hipóxicas-isquémicas y hemorrágicas en recién nacidos prematuros, midiendo la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de ambos instrumentos, y dibujar las curvas ROC, para intentar demostrar que la ecografía de alta resolución mejora significativamente, respecto a la ecografía convencional, la detección de las lesiones isquémicas y hemorrágicas en recién nacidos prematuros.

5. El quinto objetivo del estudio hace referencia a conocer el mejor calendario para el cribado poblacional de lesiones cerebrales en recién nacidos prematuros con ecografía cerebral transfontanelar.
6. El sexto objetivo de la investigación hace referencia a intentar demostrar que la ecografía cerebral de alta resolución aporta mayores ventajas a la hora de evaluar las lesiones cerebrales en el cerebro del niño prematuro. Este dato posibilitaría que los radiólogos dedicados a la neuropediatría implementen en sus servicios los estudios protocolizados con este tipo de herramientas para la detección de estas patologías.



CAPÍTULO III  
MATERIAL Y MÉTODOS





III.I PRIMERA FASE:  
PREVALENCIA Y FACTORES DE  
RIESGO DE LEUCOMALACIA  
PERIVENTRICULAR

### **3.1.1 Protocolo y registro**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica. El protocolo se diseñó siguiendo las recomendaciones de la Declaración PRISMA (148-149), consultando múltiples bases de datos, y obteniendo los estudios publicados desde enero del año 1996 hasta enero del 2016. Esta revisión se completó posteriormente con una revisión manual de la bibliografía relevante para localizar artículos no identificados con la búsqueda electrónica.

Este protocolo ha sido registrado en la base de datos de revisiones sistemáticas PROSPERO (ID CRD42016038463). Previamente, se realizó una búsqueda en la bibliografía con el objetivo de identificar posibles revisiones sistemáticas relacionadas con los objetivos de este estudio, sin encontrar resultados.

La Declaración PRISMA es una propuesta para mejorar la calidad de las publicaciones de revisiones sistemáticas y meta-análisis, elaborando unas normas básicas integradas en 27 ítems; esta Declaración es una versión mejorada de la previa, la Declaración QUOROM, publicada en 1999. La Declaración PRISMA incluye una lista de comprobación estructurada que los editores y autores deben considerar a la hora de la revisión o publicación de los trabajos, e incorpora varios aspectos conceptuales y metodológicos que han evolucionado en las últimas décadas.

### **3.1.2 Criterios de elegibilidad**

Los criterios de inclusión para la selección de los trabajos fueron los estudios primarios, independientemente de su diseño, donde se describieran la

prevalencia y los factores de riesgo relacionados con la leucomalacia periventricular en recién nacidos prematuros menores de 37 semanas, sin relacionarse con el peso del recién nacido. Se incluyeron los estudios en inglés, español y portugués. Se excluyeron los estudios que no mencionaran las características demográficas de la población, cartas al director, editoriales, estudios preliminares y los estudios duplicados.

### **3.1.3 Fuentes de información**

Se consultaron las siguientes bases de datos:

- a) Medline (vía OVID).
- b) EMBASE (vía OVID).
- c) Cochrane Library.
- d) LILACS.
- e) SCIELO.
- f) IME.

El periodo de la publicación de los trabajos, está comprendido entre enero del año 1996 hasta enero del 2016. La búsqueda se realizó entre marzo y mayo de 2016.

Para la consulta en las bases de datos se utilizó tanto el lenguaje libre como controlado, y se construyeron estrategias independientes para cada recurso. Los principales términos de búsqueda fueron los siguientes:

1. Periventricular leukomalacia (leucomalacia periventricular).
2. Prevalence (prevalencia).

3. Risk factors (factores de riesgo).
4. Premature birth (nacido prematuro).

### 3.1.4 Búsqueda

Se diseñó una estrategia de búsqueda bibliográfica combinando palabras clave y texto libre. La estrategia de búsqueda se puede encontrar en la Tabla 6.

| <b>Tabla 6. Términos y palabras clave empleados en la búsqueda sistemática de la literatura</b> |  |
|---|--|
| <b>Tema</b>   | <b>Término</b>   |
| <b>Leucomalacia periventricular</b>   | Periventricular leukomalacia (MeSH)<br>Leucomalacia periventricular<br>Leukomalacia periventricular<br>Cerebral white matter injury<br>Cystic Periventricular Leukomalacia<br>Neonatal Cerebral Leukomalacia<br>Hypoxic-Ischemic Encephalopathy<br>Persisting periventricular echogenicities |
| <b>Prevalencia</b>  | Prevalence (MeSH)<br>Prevalencia<br>Cross-sectional<br>Longitudinal<br>Descriptive<br>Epidemiologic study  |
| <b>Factor de riesgo (FR)</b>  | Risk factors (MeSH)<br>Factor, Risk<br>Factors, Risk<br>Risk Factor<br>Factor de riesgo  |
| <b>Recién nacido premature</b>  | Premature birth (MeSH)<br>Preterm Births<br>Newborn preterm<br>Recién nacido prematuro<br>Neonato prematuro  |

La estrategia de búsqueda utilizó una combinación de palabras del listado de terminología controlada para la indexación de artículos médicos (MeSH) y palabras clave adaptadas a bases de datos individuales.

### **3.1.5 Selección de los estudios**

Se incluyeron todos los estudios que señalaran o condujeran a la obtención de la prevalencia de la leucomalacia periventricular y que describieran los factores de riesgo relacionados con su desarrollo.

Se incluyeron los estudios en diferentes idiomas: inglés, español y portugués.

En cuanto al tipo de diseño o metodología, se incluyeron las publicaciones de estudios:

- Observacionales descriptivos: donde se limitaban a relatar las características de objeto del estudio. Entre ellos se incluyen:
  - o Estudios de incidencia: donde referían y cuantificaban la aparición de casos nuevos en un periodo de tiempo determinado.
  - o Estudios de prevalencia: donde cuantifican, en un corte transversal, la cantidad de pacientes que sufren la enfermedad en un periodo específico.
- Observacionales analíticos: donde se indaga el origen y las causas de la enfermedad, y que pueden ser:
  - o Estudios de casos y controles: incluyen dos grupos, un grupo con una condición determinada y otro sin esta condición, investigando el factor de riesgo de forma retrospectiva.

- Estudios de cohorte: se caracterizan por ser de carácter prospectivo, analizando desde el origen al efecto, en un espacio de tiempo para su seguimiento, por lo que son típicamente longitudinales.
- Experimentales: donde se analiza el efecto causado por una intervención.  
Entre ellos destacan:
  - Ensayos clínicos: se trata de estudios donde se analiza el efecto de una intervención, y se consideran como el método más robusto de investigación biomédica para comparar la eficacia de una intervención.
  - Meta-análisis: son estudios fundamentales en la medicina basada en la evidencia, en los existe un análisis estadístico de una serie de resultados de un grupo de ensayos clínicos. Deben contener un protocolo estandarizado para incluir los estudios.

Se excluyeron las publicaciones que no refirieran las características demográficas de la población, así como publicaciones menos formales, como estudios preliminares, comunicaciones en congresos, cartas al director, reportes de casos, series de casos, experimentos naturales, estudios cualitativos y editoriales.

Los estudios duplicados se eliminaron durante el proceso de selección.

### **3.1.6 Proceso de extracción de datos**

Se obtuvieron las siguientes variables relacionadas con las características de los estudios:

- a) Autores.
- b) Año de publicación.
- c) Región geográfica.
- d) Objetivos del estudio.
- e) Edad gestacional.
- f) Peso al nacer.
- g) Patología fetal sobreañadida.
- h) Patología materna concomitante.
- i) Técnica de diagnóstico empleada.

No fue posible realizar un estudio estadístico global por la enorme heterogeneidad en los diseños de los estudios, la técnica de diagnóstico empleada, las poblaciones y las clasificaciones utilizadas para categorizar la LPV, por lo que se homogenizaron los estudios a través de una estratificación de las publicaciones en base a la técnica de imagen de diagnóstico y la edad gestacional de los recién nacidos, además de efectuar una síntesis narrativa de los resultados. La heterogeneidad de las publicaciones, en particular de las clasificaciones empleadas para categorizar la LPV, dificultaron el análisis estadístico porque no utilizan los mismos criterios de imagen para clasificar la enfermedad.

### **3.1.7 Lista de datos**

- Autores: Autor principal y colaboradores de la publicación.
- Año de publicación: Año de la publicación.
- Región geográfica: País donde se realizó el estudio.



- Objetivos del estudio: Finalidad de la investigación o la publicación.
- Edad gestacional: Edad de los recién nacidos en la publicación.
- Peso al nacer: Peso de los recién nacidos incluidos en los estudios.
- Patología fetal sobreañadida: Enfermedades intercurrentes en el feto relacionadas con los episodios de LPV.
- Patología materna concomitante: Enfermedades intercurrentes en la madre antes del alumbramiento.
- Técnica de diagnóstico empleada: Instrumentos que se realizaron para el diagnóstico, ecografía, resonancia magnética o ambos.

### **3.1.8 Riesgo de sesgo en los estudios**

Se ha intentado minimizar el riesgo de sesgo en esta revisión sistemática, proponiendo objetivos claros, incluyendo criterios de inclusión objetivos, evitando de esta forma descartar estudios relevantes, además de realizar una búsqueda rigurosa y exhaustiva. También se ha tratado de incluir en la revisión sistemática publicaciones relevantes y de revistas de prestigio, donde en sus propias normas de publicación se intenta minimizar el riesgo de sesgo. Por otro lado, se ha realizado una planificación y documentación previa de los métodos de revisión de las publicaciones.

### **3.1.9 Síntesis de resultados**

Se ha realizado una homogenización de las publicaciones, con una estratificación según la técnica de imagen (ecografía o resonancia magnética) y por la edad gestacional.

III.II SEGUNDA FASE  
DETECCIÓN DE LESIONES HIPÓXICO-  
ISQUÉMICAS Y HEMORRÁGICAS

### **3.2.1 Diseño del estudio**

En la segunda fase de la investigación se ha realizado un estudio de precisión de pruebas diagnósticas, que comprende un estudio prospectivo longitudinal, mediante una comparación entre los hallazgos de la ecografía de alta resolución y la ecografía convencional en recién nacidos prematuros nacidos, buscando signos ecográficos de lesiones hipóxico-isquémicas o hemorrágicas.

El radiólogo valoró a cada paciente con ecografía convencional y con alta resolución, cegado a los datos clínicos, y determinando de forma independiente la presencia o ausencia de lesiones hipóxicas-isquémicas o hemorrágicas.

Se realizó un protocolo de exploración estandarizado para todos los pacientes.

Para la clasificación de las lesiones isquémicas y hemorrágicas se utilizaron clasificaciones internacionalmente aceptadas (150). Las puntuaciones medias de Apgar a 1 minuto y 5 minutos fueron 7 (rango: 1-8) y 8 (rango: 5-9), respectivamente.

### **3.2.3 Selección de los participantes**

La selección de los participantes para el estudio se basó en los siguientes criterios:

- a) Recién nacido prematuro (menor de 37 semanas).
- b) Presencia de signos neurológicos.
- c) Presencia de signos respiratorios.
- d) Presencia de otros signos de sospecha.

e) Antecedentes de distrés en el nacimiento.

La población de pacientes se estudió a través de una serie consecutiva.

### **3.2.4 Recogida de datos**

Se trata de un estudio prospectivo, cuya planificación fue realizada antes de efectuar las exploraciones.

### **3.2.5 Especificaciones técnicas**

Equipo de diagnóstico:

Se utilizó un equipo de ultrasonido Toshiba Aplio 500 para ultrasonografía de alta resolución con un transductor de frecuencia de 7,0 MHz (PVT 712BT) y transductores lineales de 10 y 12 MHz (PLT 1005BT y PLT 1204BX). Para la ecografía convencional, se empleó un equipo de ultrasonido Toshiba Xario con un transductor de 6,5 MHz (PST 65AT).

Procedimiento de ultrasonido: la técnica de exploración se estandarizó para cada paciente, de acuerdo con los protocolos internacionales. Se obtuvieron 6 imágenes de los planos coronales y 5 imágenes de los planos sagitales a través de la fontanela anterior (Figura 1), complementando la visualización cerebral con imágenes a través de las fontanelas posteriores y mastoides, además de la ventana temporal.

Para la clasificación de lesiones isquémicas y hemorrágicas se utilizaron clasificaciones internacionalmente aceptadas (Tablas 2 y 4).

### 3.2.6 Medidas estadísticas para evaluar las pruebas diagnósticas:

- Sensibilidad o la capacidad de una prueba para catalogar verazmente a una persona como enfermo.
- Especificidad o la capacidad de una prueba para catalogar verazmente a una persona como sano.
- Valores predictivo positivo o la probabilidad de que el paciente con un test de detección con resultado positivo realmente tenga la enfermedad.
- Valor predictivo negativo o la probabilidad de que los pacientes con un test de detección negativa realmente no tengan la enfermedad.
- Característica operativa del receptor (ROC): Punto de corte más apropiado para un determinado test.
- Área bajo la curva ROC (AUC): Referencia grafica para evaluar la bondad de una prueba diagnóstica. Se interpreta como la probabilidad de que una prueba clasifique correctamente a dos individuos, uno enfermo y al otro sano.

En la Tabla 7 se describe la tabla de contingencia y las formulas empleadas para el cálculo de las estimaciones.

**Tabla 7. Tabla de contingencia y las formulas empleadas para el cálculo de las estimaciones.**

|                           |   | Verdadero diagnóstico   |                         |
|---------------------------|---|-------------------------|-------------------------|
|                           |   | Enfermo                 | Sano                    |
| Resultado de la prueba    | Prueba positiva   | Verdadero positivo (VP) | Falso positivo (FP)     |
|                           | Prueba negativa   | Falso negativo (FN)     | Verdadero negativo (VN) |
|                           |   | VP + FN                 | VN + FP                 |
| Sensibilidad              | = VP/(VP+FN) = FVP (fracción de verdaderos positivos)   |                         |                         |
| Especificidad             | = VN/(VN + FP) = FVN (fracción de verdaderos negativos)<br>= 1-FFP (fracción de falsos positivos) |                         |                         |
| Valor predictivo positivo | VPP = VP / (VP + FP)  |                         |                         |
| Valor predictivo negativo | VPN = VN (FN + VN)  |                         |                         |
| Area bajo la curva ROC    | $Z = (ABC a - ABC b) / \sqrt{EE a^2 + EE b^2 - 2REEa EE b}$                                       |                         |                         |

### 3.2.7 Análisis estadístico

Se comparó la precisión diagnóstica de la ecografía de alta resolución y la ecografía convencional. Para comparar los hallazgos ecográficos convencionales y de alta resolución, se realizó un análisis de la característica operativa del receptor (ROC), y se trazaron las curvas ROC. El área bajo la curva ROC (AUC) se usó como un índice de rendimiento diagnóstico, usando una

prueba Z. La sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos fueron evaluados. Se consideró estadísticamente significativo un valor  $P < .05$ . Los análisis se realizaron utilizando el software SPSS versión 20.0 (Chicago, IL, EE. UU.).





# CAPÍTULO IV

## RESULTADOS



PREVALENCIA Y FACTORES DE  
RIESGO DE LEUCOMALACIA  
PERIVENTRICULAR

#### **4.1.1 Selección de estudios**

Para la revisión sistemática, se seleccionaron 209 publicaciones que incluían los parámetros de búsqueda acerca de la prevalencia y los factores de riesgo de leucomalacia periventricular descritos previamente.

De forma individualizada, se localizaron 72 publicaciones sobre la prevalencia de leucomalacia periventricular y 137 publicaciones que hacían referencia a los factores de riesgo; de estos, en relación con la prevalencia 30 estudios estaban duplicados y 3 estudios no mencionaban las características demográficas de la población. En el caso de los factores de riesgo de LPV, 67 estudios estaban duplicados y 2 publicaciones no mencionaban las características demográficas de la población.

En total, se descartaron del análisis 97 estudios porque estaban duplicados y 5 porque no mencionaban las características de la población.

Finalmente, para el estudio de prevalencia de leucomalacia periventricular, se seleccionaron 39 artículos y se incluyeron otros 68 estudios que describían los factores de riesgo asociados (Figura 8).

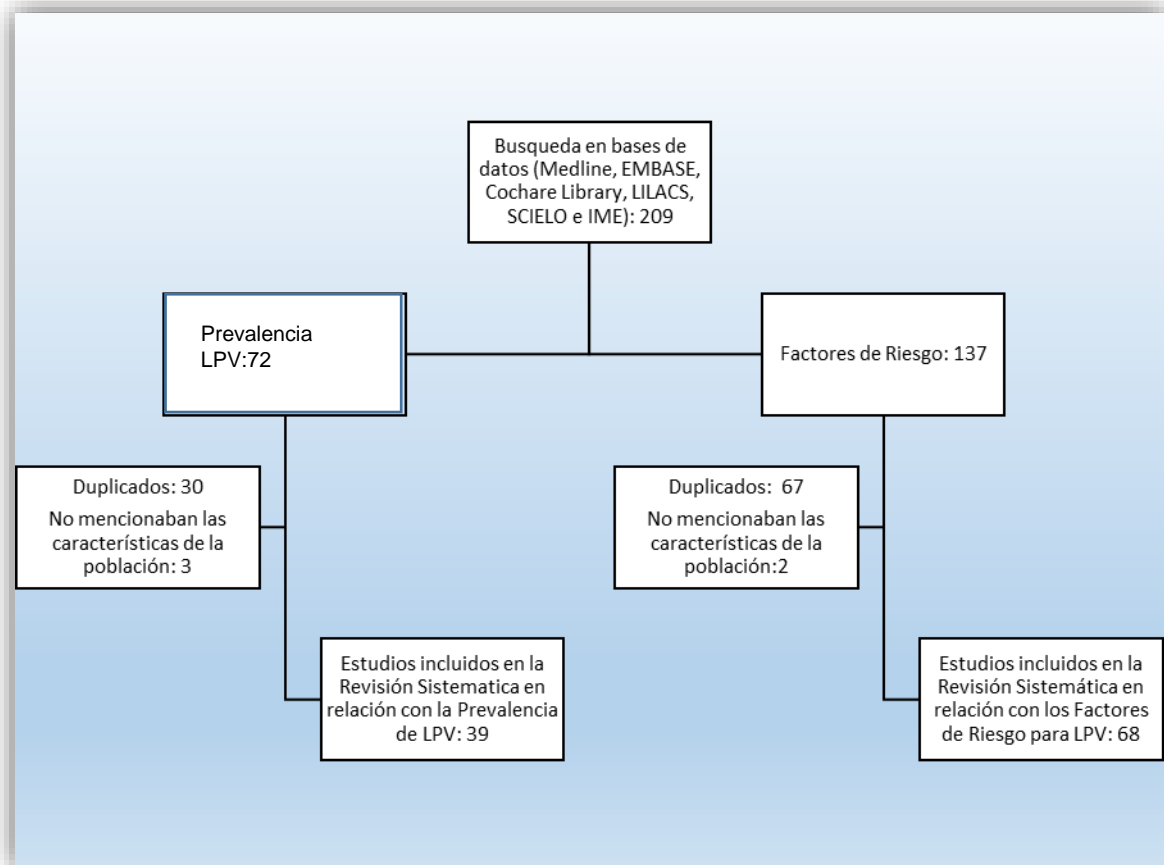


Figura 8. Diagrama de flujo de resultados de búsqueda en la literatura y de la selección de los estudios.

#### 4.1.2 Características de los estudios

Con respecto al tipo de diseño o metodología, se incluyeron en la revisión sistemática las publicaciones de estudios observacionales descriptivos (estudios de Incidencia y prevalencia), estudios observacionales analíticos (estudios de casos y controles y estudios de cohorte) y estudios experimentales (ensayos clínicos y meta-análisis).

En las publicaciones seleccionadas se usó tanto la ecografía transfontanelar como la resonancia magnética para el diagnóstico de la LPV.

Todos los estudios incluidos mencionaban las características demográficas de la población, esencialmente:

- a) Edad gestacional.
- b) Peso del recién nacido.
- c) Sexo.
- d) Síntomas asociados.
- e) Tipo de parto.

#### **4.1.3 Riesgo de sesgo en los estudios**

Se ha reducido el riesgo de sesgo, proponiendo objetivos claros, incluyendo criterios de inclusión objetivos, realizando una búsqueda rigurosa y exhaustiva, además de una planificación y documentación previa de los métodos de revisión de las publicaciones.

#### **4.1.4 Resultados de los estudios**

Existe una enorme disparidad en cuanto a la cuantificación de la prevalencia de leucomalacia periventricular. En las publicaciones revisadas se describen prevalencias globales tan bajas como del 1,2%, pasando por valores entre 30% y 50% y alcanzando prevalencias que superan el 70% (Figura 9).

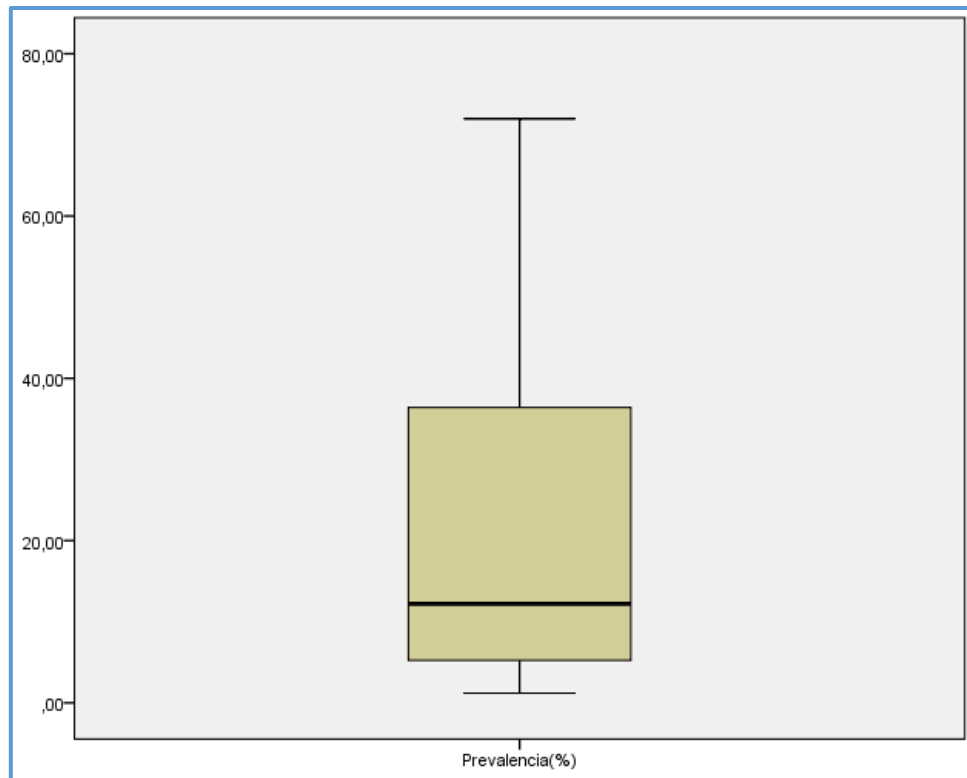


Figura 9. Distribución de la prevalencia de la leucomalacia periventricular

En este diagrama se representa la amplia dispersión de la variable prevalencia, según los datos obtenidos en las publicaciones, llevando a interpretar el comportamiento de una variable en diferentes grupos. Se observa que la mayor proporción de las publicaciones se sitúan en torno a la mediana, representada con la línea central en el interior de la caja.

Realizando una estratificación de las publicaciones, en base a la técnica de imagen de diagnóstico y la edad gestacional de los recién nacidos, se observó una prevalencia de leucomalacia periventricular detectada con ecografía del 14,7% ( $p < 0,01$ ). La prevalencia de leucomalacia periventricular con resonancia magnética fue del 32,8% ( $p < 0,01$ ). En este punto cabe destacar que la prevalencia de leucomalacia periventricular, especialmente la que es diagnosticada a través de resonancia magnética, es mayor que la registrada en la bibliografía.

En cuanto a la prevalencia de leucomalacia periventricular, estratificada por la edad gestacional de los recién nacidos prematuros, se observó una prevalencia del 39,6% para prematuros con edad menor de 28 semanas; del 27,4% para prematuros con edad de entre 28 y 32 semanas; y 7,3% para prematuros con edad gestacional de entre 32 y 37 semanas de gestación ( $p < 0,05$ ). Se ha empleado el estadístico  $\chi^2$  para comparar la distribución de la variable.

Para la descripción de los factores de riesgo asociados al desarrollo de LPV, se ha realizado una suma consecutiva de las referencias en los estudios que mencionaban uno o más factores relacionados con la aparición de LPV.

Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de LPV se describen:

- A) Prematuridad (n = 34)
- B) Infección intrauterina (n = 31)
- C) Ruptura prematura de membranas (n = 29)
- D) Corioamnionitis (n = 24)
- E) Acidosis al nacimiento (n = 12)
- F) Sepsis neonatal (n = 12)
- G) Peso al nacer (n = 5)
- H) Obesidad materna (n = 4)
- I) Hipocarbia (n = 4)
- J) Hiperbilirrubinemia (n = 3)
- K) Preclamsia (n = 3)
- L) Restricción del crecimiento intrauterino (n = 2)
- M) Aspiración de líquido meconial (n = 2).





## **TERCERA PARTE: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

---



# CAPÍTULO V

## DISCUSIÓN

## 5.1 Resumen de la evidencia

### Prevalencia de Leucomalacia Periventricular.

En función del tipo de poblaciones estudiadas, se observa gran heterogeneidad en la descripción de la prevalencia de la LPV, pues los programas de cribado se diferencian notablemente según cada país y cada hospital. Es más, en muchos países no existe una sistemática de cribado de la patología cerebral fetal con ecografía transfontanelar. El protocolo de screening que mejor se adapta a las necesidades de detección de patología neonatal en prematuros se describe en la Tabla 1, y tiene la característica de ser secuencial, iniciándose el primer día de nacimiento hasta culminar en la semana 37 de edad gestacional. Además, el protocolo debe ser intensivo mientras menor edad gestacional tiene el recién nacido. Por ejemplo, en un prematuro que nace entre las semanas 23 y 26 de edad gestacional deben realizarse las ecografías los días 1, 2 y 3 desde su nacimiento, y después cada semana hasta la semana 31; posteriormente, cada dos semanas hasta la semana 37, y de esta forma se conseguirá detectar precozmente cualquier patología en el cerebro neonatal, ya que este protocolo también logra el despistaje de otras enfermedades, además de las lesiones isquémicas y hemorrágicas, como son las malformaciones congénitas.

Para este objetivo, debido a que requiere una gran inversión en tiempo y profesionales altamente especializados, se deben incorporar recursos y medios específicos, como es el caso de los equipos ecográficos de última generación. También debe existir una comunicación fluida con otros especialistas involucrados en el manejo del neonato, como los pediatras subespecializados en neonatología, neurólogos, neurofisiólogos clínicos, neurocirujanos, médicos

rehabilitadores, y personal de enfermería especializada en neonatología y grandes prematuros.

Aunque no existen muchos estudios que cuantifiquen directamente la prevalencia de la LPV, existen registros nacionales y descripciones de la prevalencia en estudios con otros objetivos. Se ha estimado que las cifras de prevalencia de LPV en prematuros se sitúan entre el 5-15% (151-152); sin embargo, existen muchas publicaciones y registros que difieren significativamente con de datos. Las mediciones se sitúan desde el 1,2% hasta superar el 70% (153-158), incrementando significativamente los datos de prevalencia de LPV registrados en la bibliografía, lo que demuestra una enorme variabilidad en la medición de la prevalencia de una misma enfermedad. A título de ejemplo, se comentan dos estudios para intentar explicar las posibles razones:

- En una muestra de 562 recién nacidos prematuros inferiores a 2000 gramos se constató una prevalencia de LPV del 6,3%, empleando como diagnóstico solamente el estadio quístico (159).
- En otro estudio realizado a nivel nacional, la prevalencia de la LPV en el grupo de recién nacidos prematuros con edad gestacional menor de 33 semanas fue del 2,7%, mediante diagnóstico ecográfico, y de 3,3%, con diagnóstico por resonancia magnética (160).

Estos dos ejemplos permiten demostrar la dificultad a la hora de la cuantificación real de la prevalencia de la LPV.

En lo que se refiere al diseño de los estudios, las publicaciones no utilizan los mismos criterios diagnósticos de imagen, lo que determina una infra o

sobreestimación de los resultados; en especial, hay que hacer referencia a que muchos estudios no cuentan a la hiperecogenicidad persistente como parte de LPV, tomando solamente la variante quística, y, por tanto, infraestimando el valor real de su prevalencia. Actualmente, se han publicado clasificaciones estandarizadas, actualizadas y mejoradas para el diagnóstico tanto de la LPV, como de la GMH / IVH, tanto para el diagnóstico con ecografía como para el de resonancia magnética, tal como se ha descrito previamente en esta tesis doctoral.

A la hora de determinar una muestra, muchos estudios toman en cuenta la edad gestacional, otros el peso del recién nacido y para cada uno de estos, diferentes puntos de corte (32 semanas, 33 semanas, 1500 gramos, 2000 gramos, etc.), lo que imposibilita una correcta comparación de los resultados. Sin embargo, un hallazgo común y probablemente el más importante es que existe mayor prevalencia de LPV mientras menor edad gestacional tienen los grupos de los estudios (161-162).

Según la técnica de diagnóstico empleada, se ha observado una prevalencia más alta en los estudios que utilizaron resonancia magnética comparando con los que usaron ecografía transfontanelar (163-164). La resonancia magnética tiene mayor sensibilidad para detectar anomalías difusas no quísticas en la sustancia blanca respecto a la ecografía. Se ha demostrado que la ecografía tiene una excelente sensibilidad para detectar cambios quísticos de más de 0,5 cm de diámetro, pero es menos sensible en la detección de anomalías difusas en la sustancia blanca. También se ha observado que existe una excelente correlación de las lesiones severas (grado IV) de LPV con ecografía y resonancia magnética (165).

La ecografía tiene otro tipo de ventajas respecto a la resonancia magnética, ya que puede realizarse de forma rápida, porque puede ser efectuada en la propia incubadora del recién nacido, en la misma sala de cuidados intensivos neonatales. La ecografía es un procedimiento carente de efectos secundarios, ya que no utiliza radiación ionizante, efecto altamente perjudicial en un cerebro en desarrollo. La ecografía puede repetirse cuantas veces sea necesaria, hecho que la resonancia magnética no permite, ya que los tiempos que requiere la resonancia magnética son prolongados y necesita desplazar al recién nacido hasta las salas de radiología, muchas veces a grandes distancias desde los centros de neonatología. Otra ventaja de la ecografía es que se pueden realizar exploraciones dinámicas, cambiando de postura al recién nacido, valorando las estructuras en diferentes posiciones. Por último, comparado con la resonancia magnética, la ecografía es un procedimiento mucho más económico, en términos del procedimiento en sí mismo y del coste de los equipos.

Actualmente, se recomienda realizar un cribado inicial con ecografía y posteriormente una mejor evaluación con resonancia magnética (166-167).



### Factores de riesgo de Leucomalacia Periventricular.

En lo que se refiere a los factores de riesgo asociados al desarrollo de LPV, el grado de prematuridad (menor edad gestacional) es el factor de riesgo más frecuentemente relacionado con su desarrollo. Esto es muy probablemente debido a la enorme vulnerabilidad a la isquemia en la sustancia blanca del prematuro (168-171). Sin embargo, existen otros factores de riesgo ligados con su presentación, muchos de ellos asociados con su patogenia, ya que se ha publicado que la infección e inflamación intrauterina y/o neonatal tienen también un rol importante en la presentación, debido a que propician la actividad de los mecanismos de excitotoxicidad y ataque de radicales libres (172-187). Entre estos factores, cabe destacar, además de la propia infección, factores que predisponen a desencadenar procesos infecciosos, ya que en múltiples publicaciones hacen referencia a la ruptura prematura de membranas como un hecho fundamental en su desarrollo.

La ruptura prematura de membranas está relacionada con una alta tasa de morbi-mortalidad en el recién nacido y también en la madre, por la predisposición para desarrollar sepsis materna y fetal. Se denomina ruptura prematura de membranas a la solución de continuidad de las membranas amnióticas, con evacuación de líquido amniótico, previo al trabajo de parto, y es de carácter prematura cuando ocurre antes de las 37 semanas de gestación. Se estima que tiene una prevalencia del 3% de todos los embarazos y se asocia a un tercio del total de nacimientos prematuros (188). También está asociada a una alta tasa de complicaciones en el periodo perinatal inmediato; por este motivo, es primordial un diagnóstico precoz y una actitud estructurada, dependiendo de la edad gestacional del feto.

Se deben considerar los riesgos y beneficios de continuar con la gestación para alcanzar una madurez pulmonar o de interrumpir la gestación para provocar el alumbramiento. En términos generales, los fetos con edades gestacionales mayores de 34 semanas tienen una madurez pulmonar aceptable, lo que les brinda altas tasas de supervivencia; por el contrario, los menores de 34 semanas, especialmente los grandes prematuros, tienen mayor riesgo de complicaciones o desarrollo de la muerte. En los fetos en los que se decide mantener la gestación, el tratamiento antibiótico es fundamental, debido al riesgo acrecentado de complicaciones infecciosas, entre ellas la corioamnionitis, o infección de las membranas amnióticas y del líquido amniótico. Este proceso infeccioso se origina por el paso de los microorganismos a través de la solución de continuidad de las membranas amnióticas y se manifiesta por fiebre, dolor pélvico, taquicardia materna y fetal; además, existe elevación de los factores inflamatorios, como leucocitosis, neutrofilia y aumento de la PCR. Se detecta en aproximadamente el 10% de las pacientes que han sufrido ruptura prematura de membranas. Para el tratamiento se usan antibióticos, en los casos que no existe maduración pulmonar, aunque idealmente se debe alcanzar el parto para solucionar el cuadro. Por otra parte, el empleo de corticoides proporciona un aceleramiento en la velocidad de la madurez pulmonar, aunque siempre cabe el riesgo de empeorar el cuadro infeccioso. Las principales complicaciones de los cuadros infecciosos serán desarrollar sepsis materna o fetal, lo que incrementa sustancialmente la mortalidad, especialmente en el prematuro (189).

Los criterios de sepsis neonatal incluyen:

- a) Frecuencia cardíaca menor a 100 o mayor de 180 lpm.
- b) Taquipnea mayor de 50.

- c) Temperatura corporal menor de 36 o mayor de 38,5 grados.
- d) Leucocitosis mayor de 34.000 (células/ $\mu$ l).
- e) Porcentaje de neutrófilos inmaduros mayor del 10%.

Existen otros factores de riesgo, íntimamente relacionados con los mecanismos fisiopatológicos, en la esfera de la hipoxia e isquemia en el periodo neonatal, como sucede con la acidosis al nacimiento, que se define como una concentración elevada de iones de hidrógeno en el organismo. Este cuadro se mide mediante la valoración del pH en la sangre del cordón del recién nacido: un valor inferior a 7 determina acidosis (en el adulto el valor de referencia es menor de 7,36). El origen de la acidosis se sitúa en los mecanismos que inducen hipoxia en la madre y en el feto. Por lo general, la acidosis es mixta, es decir respiratoria y metabólica. Entre las causas maternas se incluyen la hipotensión, disminución de volumen sanguíneo, enfermedades pulmonares severas, preclampsia e hipertensión uterina; en este apartado se incluyen las de origen placentario, como el desprendimiento placentario. En los orígenes fetales se puede mencionar la anemia, infecciones, malformaciones congénitas cardiocirculatorias o pulmonares, arritmias cardíacas, la compresión del cordón o una disminución del volumen del líquido amniótico. Como método de prevención de la acidosis se recomienda un manejo protocolizado en la atención en la sala de parto de la madre y el neonato y, además, se recomienda realizar una cesárea en los partos complicados o prolongados, para evitar el desarrollo de acidosis.

Existen publicaciones que hacen referencia al peso en el momento de nacer como otro factor de riesgo para el desarrollo de LPV. Probablemente éste no sea un factor independiente, debido a la relación directamente proporcional

entre la edad gestacional y el peso de recién nacido, sin embargo, se ha descrito que recién nacidos prematuros en países de desarrollo intermedio, con un peso menor de acuerdo a su edad gestacional, tienen acrecentado el riesgo de complicaciones, entre ellas las lesiones isquémicas y hemorrágicas, con una alta asociación al desarrollo de parálisis cerebral infantil a largo plazo (190).

Otro factor involucrado en el desenvolvimiento de LPV es la obesidad materna (176). Este problema, actualmente endémico en el mundo occidental, se ha visto asociado a múltiples complicaciones obstétricas, como un bajo Apgar al nacimiento, prematuridad, recién nacidos con bajo peso, trastornos cognitivos, preclampsia, diabetes gestacional y diabetes tipo 2. El proceso fisiopatológico por el cual la obesidad materna produce alteraciones cerebrales en el feto parece estar relacionada con la inflamación en la placenta y la lipotoxicidad. Está establecido que el feto no se adapta de forma correcta a este microambiente, y este hecho, asociado a la resistencia a la insulina, potencia una alteración en el transporte de la glucosa al cerebro. Además, se han descrito otros factores por los cuales la obesidad materna podría afectar el desarrollo fetal, aunque aún no están validados de forma generalizada.

Existe una fuerte asociación entre la hipocarbica o descenso en la concentración de dióxido de carbono en sangre, con la LPV y la parálisis cerebral infantil (177). Se ha descrito que la disminución de dióxido de carbono altera la autorregulación de la irrigación cerebral del prematuro, a menudo como consecuencia del empleo de ventilación asistida, por lo que se recomienda monitorizar cuidadosamente a los recién nacidos prematuros que requieren asistencia ventilatoria, en particular los que han desarrollado enfermedad de la

membrana hialina. El periodo crítico para el desarrollo de complicaciones secundarias al descenso de dióxido de carbono son los primeros tres días.

La asociación entre hiperbilirrubinemia y deterioro cognitivo neonatal, particularmente relacionado con el posterior desarrollo de parálisis cerebral y LPV, es bien conocida desde hace mucho tiempo, debido a la gran frecuencia de aparición de hiperbilirrubinemia en el recién nacido. Las causas de hiperbilirrubinemia incluyen:

- Exceso de producción.
- Disminución en la captación hepática.
- Disminución en la conjugación.
- Trastornos en la excreción.
- Colestasis.
- Incremento del flujo en la circulación enterohepática.

La hiperbilirrubinemia, especialmente la bilirrubina no conjugada, produce un efecto neurotóxico en los núcleos de la base y tronco cerebral, especialmente en el globus pallidus y en los núcleos subtalámicos (191). El daño producido en estas regiones suele derivar en alteraciones cognitivas y motoras, hasta el desarrollo de parálisis cerebral. Los síntomas suelen pasar desapercibidos en etapas tempranas. La infección sobreañadida en un proceso que cursa con hiperbilirrubinemia puede empeorar el pronóstico final, debido a la disminución de albumina sérica. La albumina coopera en el metabolismo y eliminación de la bilirrubina sérica, al asociarse de forma permanente. La hipoxia es otro elemento que tiene consecuencias tóxicas aditivas al asociarse a la hiperbilirrubinemia, porque incrementa la apoptosis y la derivación hacia encefalomalacia de las células gliales. El tratamiento específico de la hiperbilirrubinemia se basa en la

fototerapia y la exanguinotransfusión, además, de mantener un tratamiento de sostén con un balance hidro-electrolítico adecuado.

Como se ha referido anteriormente, la preeclampsia es un factor independiente asociado al desenvolvimiento de LPV. La preeclampsia tiene una prevalencia global que oscila del 3 al 5% del total de embarazadas, y se identifica por un cuadro de hipertensión y proteinuria, transcurrida la semana 20 de gestación. Se ha establecido que la placenta de las mujeres que cursan con preeclampsia proporciona un suministro menor de oxígeno respecto a una mujer que no presenta este cuadro, debido a una circulación deficiente, lo que desencadena un crecimiento intrauterino retardado, y disminución de las concentraciones de oxígeno, con el consiguiente deterioro cerebral. Además, se considera como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de parto prematuro y acidosis al nacimiento (177). Afortunadamente, esta patología puede ser detectada con facilidad con la toma de la presión arterial. En relación con las manifestaciones clínicas, suele cursar asintomática hasta estadios avanzados, aunque se ha descrito cefalea, mareos, y edema de extremidades como parte de los síntomas. En las situaciones en las que no se diagnostique y trate de forma correcta, la madre puede desarrollar eclampsia, una situación de extrema gravedad. En cuanto al tratamiento, existe un abordaje farmacológico eficaz para el control de la preeclampsia, aunque se recomienda finalizar la gestación una vez que el feto tiene parámetros de viabilidad.

La restricción del crecimiento intrauterino es otro factor de riesgo asociado a LPV y a alteraciones del desarrollo neurológico perinatal (184). Se denomina restricción de crecimiento intrauterino al estado en el que el feto no consigue obtener su crecimiento real, trastorno que presenta una prevalencia del 10%

aproximadamente del total de recién nacidos vivos. Se suele detectar mediante ecografía cerebral en el feto y con las medidas antropométricas postnatales. La causa más frecuente es una alteración en el desarrollo placentario, lo que provoca una insuficiencia vascular útero-placentaria, que conlleva una reducción de la perfusión. También se observa en fetos con anomalías genéticas o cromosómicas o en infecciones crónicas, como la infección por citomegalovirus. En el sistema nervioso central se caracteriza por una alteración en el proceso de maduración, y a largo plazo puede inducir retraso del crecimiento en la infancia y en la etapa adulta. En la etapa perinatal se asocia con una mayor prevalencia de hipoxia, síndrome de aspiración de líquido meconial, enterocolitis necrotizante, hemorragia cerebral, LPV y parálisis cerebral infantil.

El síndrome de aspiración meconial es un factor que también se ha relacionado, aunque en menor medida, con el desarrollo de LPV (177). Se trata de la aspiración del recién nacido del contenido intestinal de la primera deposición, que está compuesto principalmente por células epiteliales del intestino, moco y compuestos del líquido amniótico digeridos. Este trastorno produce distres respiratorio en grados variables. Se considera que está provocado por el estrés hipóxico previo al alumbramiento, aunque también se ha relacionado con alteraciones placentarias, preeclampsia y disminución del volumen del líquido amniótico. La principal complicación en el recién nacido es el desarrollo de neumonía bacteriana y en algunas ocasiones neumotórax. Se trata mediante medidas de sostén, ventilación y administración de antibioterapia.

En esta parte de la investigación, la principal limitación es que no se han podido comparar de forma global los resultados de las publicaciones, debido

principalmente a la heterogeneidad en el diseño de los estudios, la técnica de diagnóstico y las clasificaciones empleadas para categorizar la LPV.

No obstante, se han dado respuesta a las hipótesis planteadas, describiendo que la prevalencia de LPV es mayor que la registrada en la bibliografía y que existen otros factores de riesgo, además de la prematuridad, relacionados con el desarrollo de la LPV. Además, se señalan las clasificaciones que actualmente se utilizan para el diagnóstico de LPV y para los trastornos hemorrágicos. Por otra parte, se describe el calendario de cribado más extendido para el análisis neonatal con ecografía transfontanelar.

Los resultados obtenidos señalan que la prevalencia de la LPV es heterogénea, se incrementa en relación con la severidad en el grado de prematuridad y es mayor en los estudios que utilizan resonancia magnética respecto a los que utilizan la ecografía transfontanelar. Por otro lado, existen muchos factores de riesgo relacionados con su presentación, siendo el principal factor la edad gestacional del recién nacido. Así pues, se debe hacer un esfuerzo por homogenizar y difundir la clasificación y los criterios ecográficos actuales de la leucomalacia periventricular.



## Detección de lesiones isquémicas y hemorrágicas con ecografía de alta resolución

En la segunda parte de la investigación de la presente tesis doctoral se observó una mayor sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones hipóxico-isquémicas y hemorrágicas con ultrasonido de alta resolución en comparación con la ecografía convencional en recién nacidos prematuros.

En este sentido, destacamos la importancia en la sensibilidad para la detección de lesiones hipóxicas-isquémicas y hemorrágicas en estadios tempranos. Esta fue superior con la ecografía de alta resolución en comparación con la ecografía convencional, mejorando el rendimiento diagnóstico en etapas precoces. Este hallazgo puede deberse a que las lesiones son más pequeñas o con menos definición (Figura 11).

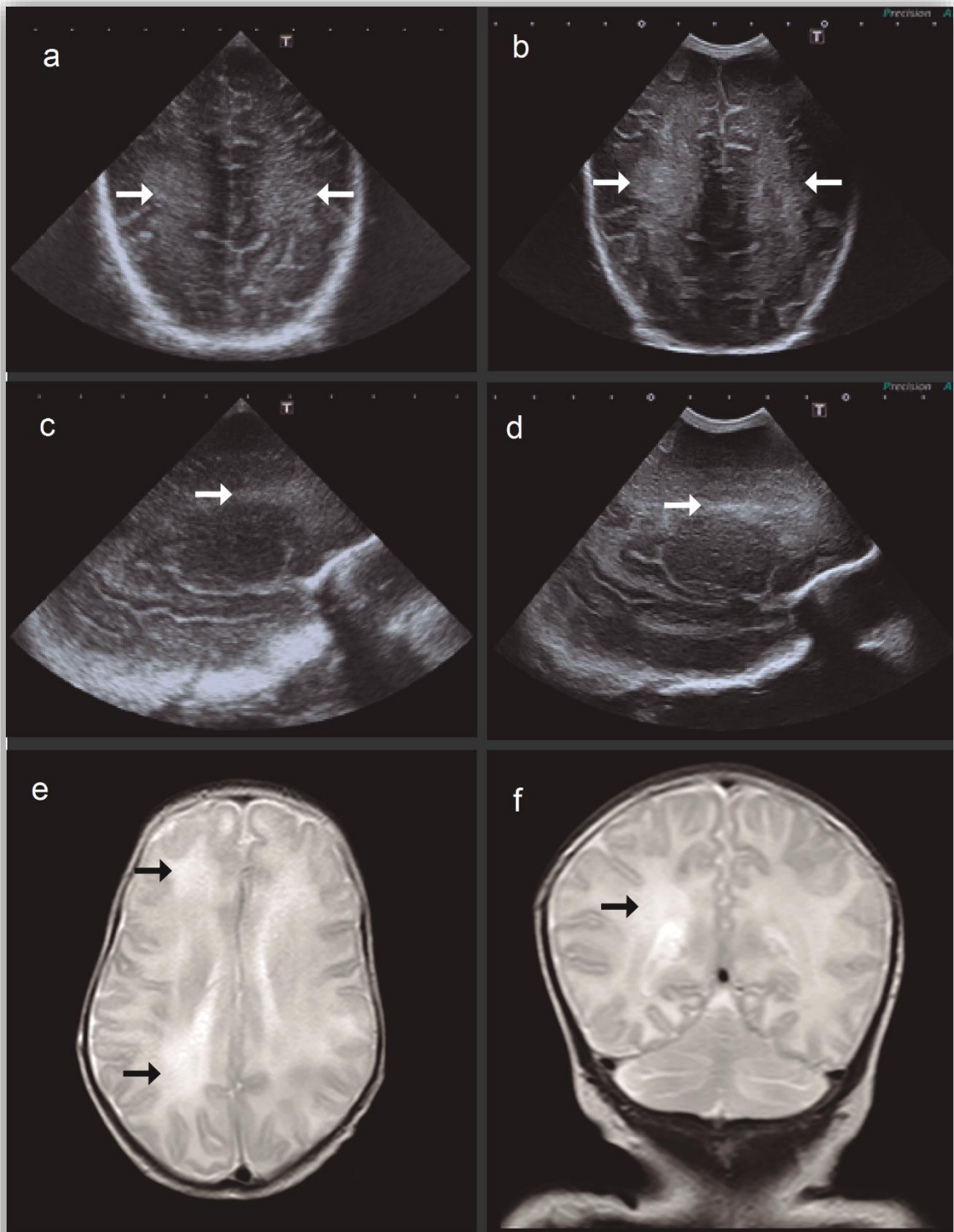
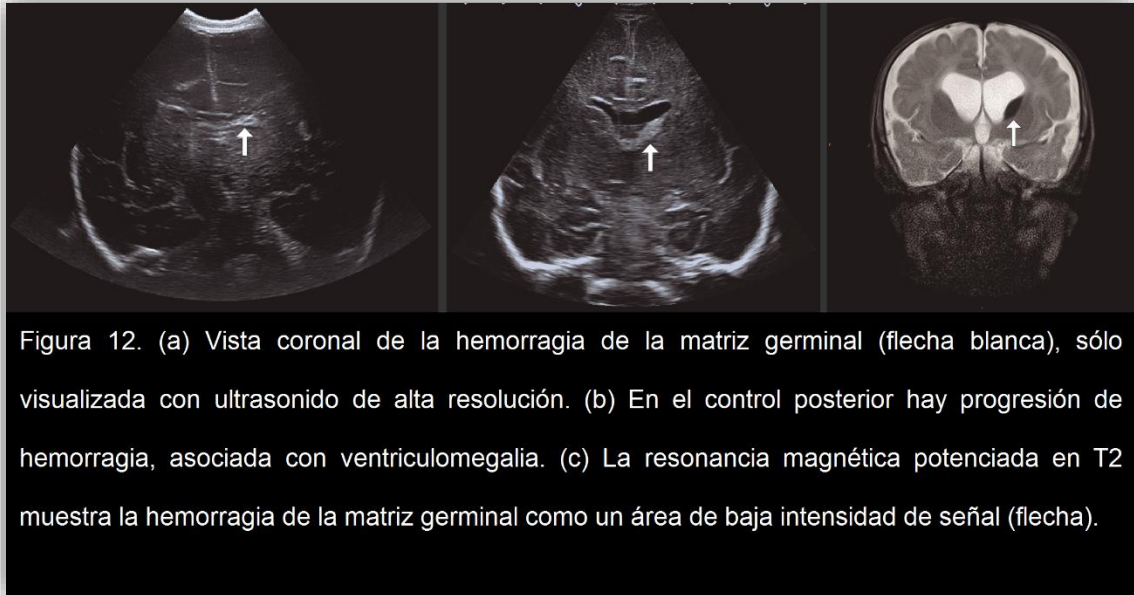


Figura 11. (a) - (d) Ecografía del prematuro con infección intrauterina muestra leucomalacia periventricular de grado I (flechas). (a) y (c) ultrasonido convencional, (b) y (d) ultrasonido de alta resolución. Imagen (a) y (b) vista coronal, (c) y (d) vista sagital. (e) imágenes de T2WI de RM axial y (f) coronal que muestran amplias zonas periventriculares hiperintensas de LPV.

El diagnóstico precoz es importante para establecer un manejo temprano. Este hecho permitiría intentar mejorar el pronóstico neurológico final (Figura 12).



Se ha descrito que la hemorragia con extensión al sistema ventricular provoca hidrocefalia, agravando significativamente el pronóstico del prematuro. La implantación de un drenaje ventricular, que alivie la presión en el sistema ventricular, de forma temporal o permanente, mejora el pronóstico neurológico a largo plazo. Por lo general, este drenaje se implanta de forma temporal, hasta que los mecanismos de fibrinólisis destruyan los coágulos que obstruyen la libre circulación del líquido cefalorraquídeo. La ubicación preferente del drenaje suele ser el asta frontal del ventrículo lateral derecho.

Se ha demostrado que el transductor sectorial curvo es más útil para la detección de lesiones hipóxicas isquémicas y hemorrágicas profundas. El transductor lineal mejora las exploraciones superficiales; esto es especialmente útil en pacientes con lesiones hemorrágicas extra-axiales (Figura 13).



Figura 13. (a) Imagen de ecografía de alta resolución muestra un espacio extraaxial dilatado con ecos internos en un paciente con hemorragia subdural (flecha blanca). (b) La resonancia magnética (FLAIR WI) muestra una colección frontal derecha extraaxial.

La mejor resolución de los equipos actuales mejora la visualización de las lesiones cerebrales neonatales (192-193), especialmente en los grandes prematuros, en quienes se obtiene una ventana acústica más amplia, ya que las fontanelas son más grandes y aumentan el área de exploración.

La fontanela anterior continúa siendo la principal fuente de información, debido a su tamaño, pues permite visualizar gran parte de las estructuras intracraneales.

El empleo de ventanas acústicas complementarias mejora la visualización cerebral, especialmente para la evaluación de la fosa posterior, los lóbulos occipitales y los cuernos occipitales de los ventrículos laterales (194) (Figura 14).

Como se describe en la literatura, se ha observado una mayor prevalencia de lesiones hipóxico-isquémicas y hemorrágicas cuanto menor es la edad gestacional del recién nacido (195-196). Estos valores crecen exponencialmente a medida que disminuye la edad gestacional de los recién nacidos, alcanzando prevalencias muy altas en los grandes prematuros. Las causas principales, como se ha comentado en apartados previos, se deben a la gran fragilidad de los vasos y a la falta de autorregulación a los cambios producidos en el parto, en el cerebro del prematuro. Estos hechos, sumados a factores de riesgo específicos detallados previamente, conducen a desencadenar fenómenos de isquemia o hemorragia.

En los últimos años se han publicado numerosos artículos en los que se han divulgado los beneficios del ultrasonido de alta resolución, especialmente para la evaluación ecográfica de la patología periférica del nervio, sistema musculoesquelético, patología tiroidea y mamaria, mejorando significativamente su rendimiento frente a la ecografía convencional (197-202) (Figuras 15-18).

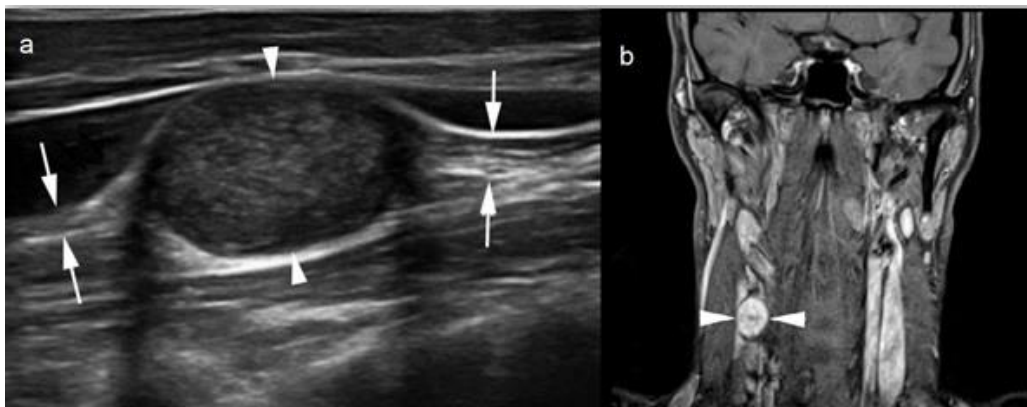


Figura 15. a. Ecografía latero-cervical que muestra una masa homogénea, sólida, correspondiente a tumor de origen neural: schwannoma (puntas de flecha), en continuidad con el nervio vago (flechas).

b. RM potenciada en T1, con contraste, muestra el realce de la masa (puntas de flecha).

*Tomada de: Zhang, Haixian et al. High-Resolution Ultrasound of Schwannomas of the Limbs: Analysis of 72 Cases. Ultrasound in Medicine and Biology. 2016; 42(2):2538-44.*

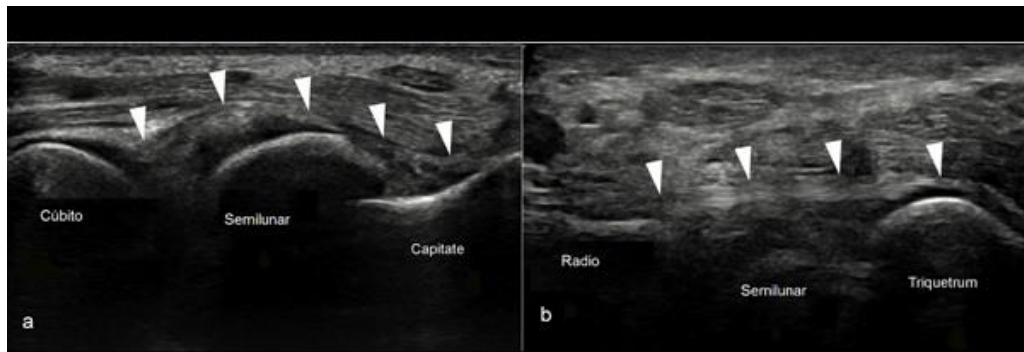


Figura 16. Ecografía de alta resolución de la muñeca, visualizando en (a) el ligamento palmar cubito-carpiano (cabezas de flechas) y en (b) el ligamento largo radio-semilunar (cabezas de flechas).

*Tomada de:* Gitto S, Messina C, Mauri G, Aliprandi A, Sardanelli F, Sconfienza LM. Dynamic high-resolution ultrasound of intrinsic and extrinsic ligaments of the wrist: How to make it simple. *Eur J Radiol.* 2017;87:20-35.

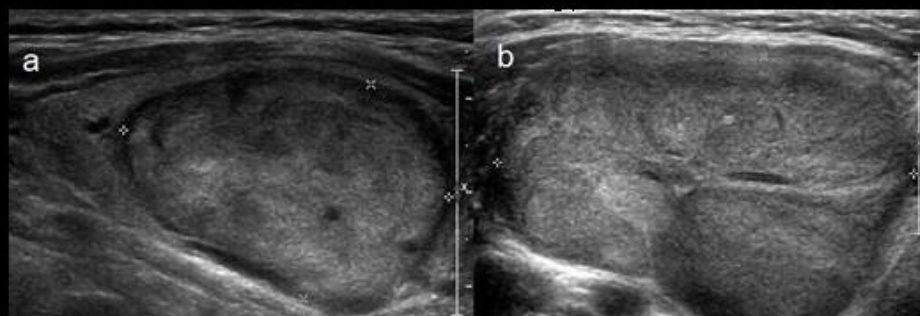
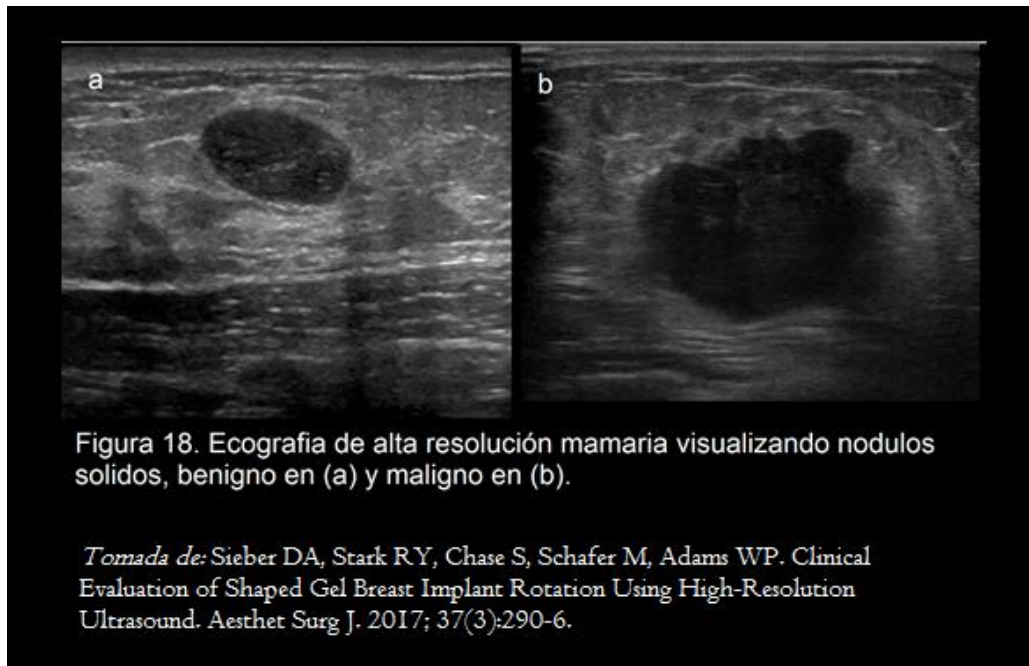


Figura 17. a y b ecografía de alta resolución donde se observan nódulos tiroideos, sólidos, de origen benigno.

*Tomada de:* Zhang YZ, Xu T, Gong H-Y, et al. Application of high-resolution ultrasound, real-time elastography, and contrast-enhanced ultrasound in differentiating solid thyroid nodules. *Medicine.* 2016;95(45):e5329.



La mejor resolución espacial permite una definición más nítida de los contornos y de las estructuras parenquimatosas, y una diferenciación más clara de las estructuras sólidas y quísticas. Además, se reducen la cantidad de artefactos y las técnicas doppler color y doppler espectral ofrecen mayor información. Actualmente, se están desarrollando técnicas que permiten detectar la microcirculación con las sondas de ecografía de alta resolución.

Además de la detección de lesiones cerebrales hipóxicas-isquémicas y hemorrágicas en el cerebro del recién nacido, se han descrito los beneficios del ultrasonido de alta resolución para la estimación del tamaño ventricular, el vermis cerebeloso, el cuerpo calloso y el espacio subaracnoideo (203-207) (Figuras 19-22).

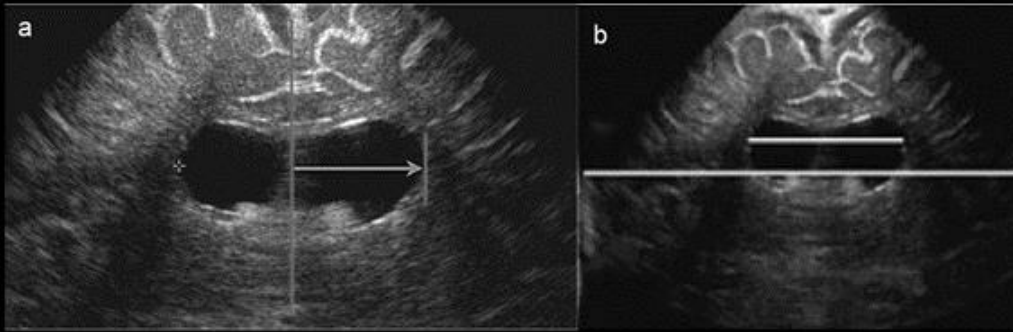


Figura 19. Estimación del tamaño ventricular con ecografía de alta resolución con el índice de Levene en (a) y del índice ventricular en (b).

*Tomada de: Brouwer MJ, de Vries LS, Groenendaal F, et al. New reference values for the neonatal cerebral ventricles. Radiology. 2012;262(1):224-33.*



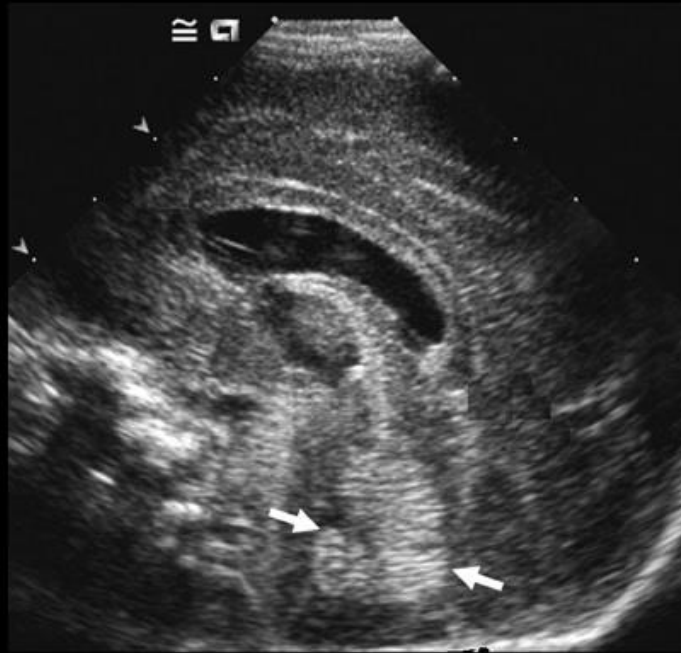


Figura 20. Ecografía craneal, imagen sagital, línea media, que muestra la longitud del del vermis cerebeloso (flechas).

*Tomada de: Anderson NG, Laurent I, Cook N, Woodward L, Inder TE. Growth rate of corpus callosum in very premature infants. AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26(10):2685-90.*

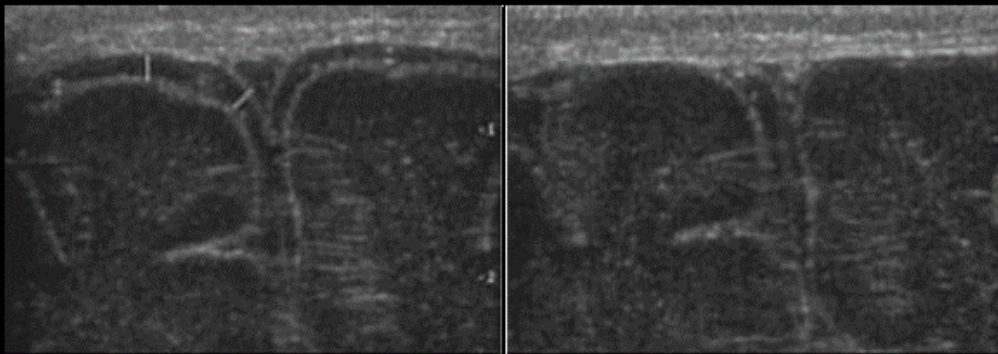


Figura 21. Ecografía cerebral transfontanelar de alta resolución que mide el espacio subaracnoideo normal (derecha), este espacio desaparece tras la compresión de la fontanela con el transductor (izquierda).

*Tomada de: Armstrong DL, Bagnall C, Harding JE, Teele RL. Measurement of the subarachnoid space by ultrasound in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002;86(2):124-26.*



Figura 22. Aumento del espacio subaracnoideo visualizada con ecografía de alta resolución.

Tomada de: Armstrong DL, Bagnall C, Harding JE, Teele RL. Measurement of the subarachnoid space by ultrasound in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002;86(2):124-26.

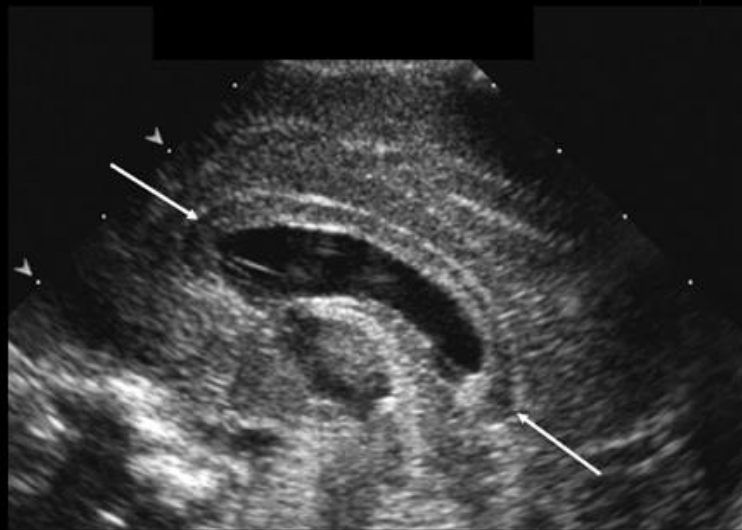


Figura 23. Ecografía cerebral de alta resolución que mide el tamaño del cuerpo calloso (flechas).

Tomada de: Anderson NG, Laurent I, Cook N, Woodward L, Inder TE. Growth rate of corpus callosum in very premature infants. AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26(10):2685-90.

La estimación del tamaño de los ventrículos es una información muy importante, debido a que una medición estandarizada de su tamaño permite tomar la decisión de implementar un tratamiento derivativo a un neonato con hidrocefalia. Por ello es de particular importancia recalcar que se deben hacer las mediciones en las mismas proyecciones a un mismo nivel, para no infra o sobreestimar los cálculos. Además, se deben comparar las mediciones con las tablas para cada edad gestacional. El protocolo de cribado estandarizado permite comprobar si existe progresión o disminución del volumen de los ventrículos.

El cálculo de tamaño del vermis cerebeloso es un importante predictor para descartar hipoplasia o agenesia vermiana. El vermis del cerebelo proporciona elementos fundamentales para la coordinación de los movimientos voluntarios, y el principal signo que aparece con su mal funcionamiento es la ataxia. Su alteración puede formar parte de algunos síndromes, como sucede en la malformación de Dandy-Walker o el síndrome de Joubert. El síndrome de Joubert es de carácter hereditario recesivo, y se caracteriza por agenesia del vermis cerebeloso, facies característica, apraxia oculomotora y apnea central. La aplasia es relativamente frecuente y puede también estar asociada con otras malformaciones cerebelosas y cerebrales, especialmente de la línea media. Otro signo especialmente asociado a una alteración del vermis cerebeloso es el nistagmo. En el periodo postnatal, la hipoplasia o agenesia del vermis cerebeloso pueden ser diagnosticadas por ecografía o resonancia magnética.

La medición del cuerpo calloso también es importante, debido a las múltiples funciones que desempeña, como conjunto de fibras de comunicación entre ambos hemisferios cerebrales. Una alteración en su tamaño o estructura

desencadenaría la aparición de múltiples trastornos, especialmente en la transmisión de información interhemisférica. Así, se han descrito alteraciones en el aprendizaje, alexia, agrafia, variaciones en la comprensión de la información, alteraciones en los movimientos oculares, en la coordinación y la repetición de movimientos, falta de integración motora en los movimientos de los miembros, y alteraciones en la memoria y el lenguaje.

Se ha publicado que el retraso en el crecimiento del cuerpo calloso es un hallazgo frecuente en recién nacidos prematuros, especialmente del tercio posterior, lugar donde residen los enlaces de comunicación o fibras auditivas, y las del esplenio del cuerpo calloso, donde transcurren las fibras visuales. Por este motivo, recién nacidos con alteraciones en el segmento posterior del cuerpo calloso están íntimamente relacionados con la prematuridad. Existen referencias que revelan que una desaceleración en el crecimiento del cuerpo calloso desde el momento del parto en los recién nacidos muy prematuros se debe a un entorno exútero con altos niveles de estrés y con mayor propensión al desarrollo de lesiones en la sustancia blanca. Está demostrado que la administración de corticoides de forma prenatal, acelera el crecimiento del cuerpo calloso postnatal, además de una disminución en el riesgo de hemorragia, con mejores resultados neurológicos a largo plazo.

La estimación del tamaño del espacio subaracnoideo proporciona información útil para descartar patologías del espacio leptomeningeo, como los trastornos hemorrágicos, quísticos o la ocupación por tumores sólidos. El espacio subaracnoideo se sitúa entre la aracnoides y la piamadre, y en esta localización circula el líquido cefalorraquídeo, ya que es un espacio fisiológico en los seres humanos. En algunas localizaciones aumentan de tamaño, con

tabiques finos, denominándose a estas localizaciones cisternas. En un procedimiento ecográfico de cribado neonatal es fácilmente accesible para su medición, y esto puede ayudar a medir de forma indirecta el crecimiento cerebral. Durante la exploración, toma particular importancia el empleo de sondas lineales de alta frecuencia, proporcionando información más precisa sobre las características de este espacio, por su alta resolución espacial de estructuras superficiales. Por lo general, se realiza un cribado inicial con ecografía y una mejor evaluación con resonancia magnética. Cabe señalar que existe un aumento del espacio subaracnoideo de forma fisiológica y temporal, pero hasta ahora se desconoce el mecanismo por el que este espacio aumenta temporalmente de tamaño. Sin embargo, un estudio ecográfico de rutina y protocolizado ayudaría a evaluar su seguimiento y descartar su progresión.

Existen artículos que hacen referencia a la ecografía prenatal de alta resolución para la detección de anomalías congénitas tempranas, como la holoprosencefalia o la visualización de lesiones quísticas (208-209) (Figuras 24 y 25).



Figura 24. Ecografía cerebral prenatal donde se observa holoprosencefalia alobar.

*Tomada de: Wenghoefer M, Ettema AM, Sina F, et al. Prenatal ultrasound diagnosis in 51 cases of holoprosencephaly: craniofacial anatomy, associated malformations, and genetics. Cleft Palate Craniofac J. 2010;47(1):15-21.*

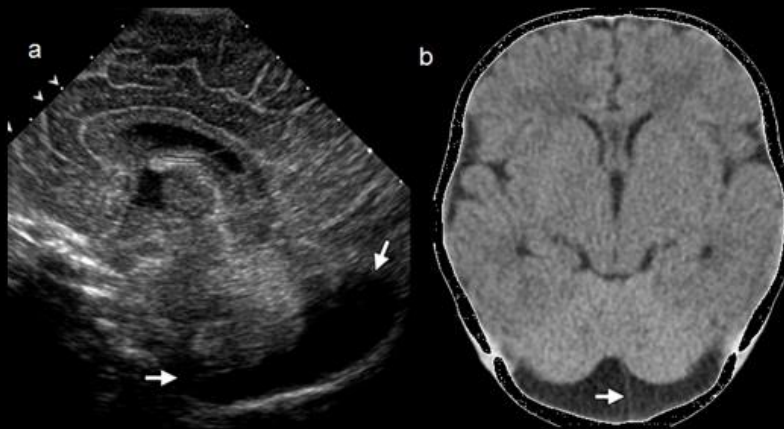


Figura 25. Mega cisterna magna en un paciente con trisomía 21. (a) La ecografía de alta resolución muestra una colección retro-cerebelosa de líquido céfalo-raquídeo (flechas). (b) La imagen de TAC sin contraste muestra la colección retro-cerebelosa hipodensa (flecha).

*Tomada de: Epelman M, Daneman A, Blaser SI, et al. Differential diagnosis of intracranial cystic lesions at head US: correlation with CT and MR imaging. Radiographics. 2006;26(1):173-196.*

En relación con el despistaje de la holoprosencefalia mediante ecografía prenatal, resulta de particular interés destacar la gran mejoría en la resolución espacial de las imágenes, especialmente para lesiones o estructuras con contenido líquido, debido a los nuevos avances en el perfeccionamiento de los equipos de última generación. Además de la holoprosencefalia, se han descrito progresos en la detección de otras patologías o malformaciones congénitas con los ultrasonidos, como las malformaciones cráneo-maxilo-faciales en el feto. De la misma forma, se está empleando la ecografía prenatal para conocer mejor el desarrollo anatómico y fisiológico fetal con ecografías consecutivas. Todo ello es posible debido a que la ecografía es un método de diagnóstico inocuo para el feto y para la madre.

En lo concerniente a la valoración de las lesiones quísticas cerebrales con ecografía prenatal, se ha descrito un adelanto en la caracterización de las lesiones de la fosa posterior, de las lesiones quísticas periventriculares supratentoriales y de las lesiones quísticas supratentoriales no periventriculares. Así mismo, existe una mejor identificación de las variantes anatómicas, visualizadas con relativa frecuencia, como ocurre con el cavum septum pellucidum, el cavum septum vergae y el cavum del veli interpositi; todas estas entidades se caracterizan por espacios de líquido entre capas muy finas, sin trascendencia patológica. Cabe resaltar la importancia de las lesiones quísticas de la fosa posterior, como la mega cisterna magna, cuya prevalencia es del 1% de todos los neonatos, la malformación de Dandy-Walker, caracterizada por la hipoplasia del vermis, la dilatación quística de la fosa posterior y el incremento de tamaño de la fosa posterior. Las alteraciones quísticas supratentoriales que tienen una situación periventricular incluyen los quistes connatales o quistes del

asta frontal, los quistes del plexo coroideo, las lesiones quísticas subependimarias, en sus dos variantes (congénito o adquirido, éste último producto de una hemorragia), leucomalacia periventricular, alteraciones hipoxico-isquémicas o post infecciosas. Las alteraciones quísticas supratentoriales no periventriculares comprenden la esquizecefalia, que se caracteriza por una alteración en la migración neuronal que conlleva a la formación de una hendidura o separación recubierta por materia gris heterotópica, la ventriculomegalia o hidrocefalia, la holoprosencefalia o ausencia de división del prosencéfalo, con varias categorías de fusión del lóbulo frontal, los hematomas intracraneales y los abscesos.

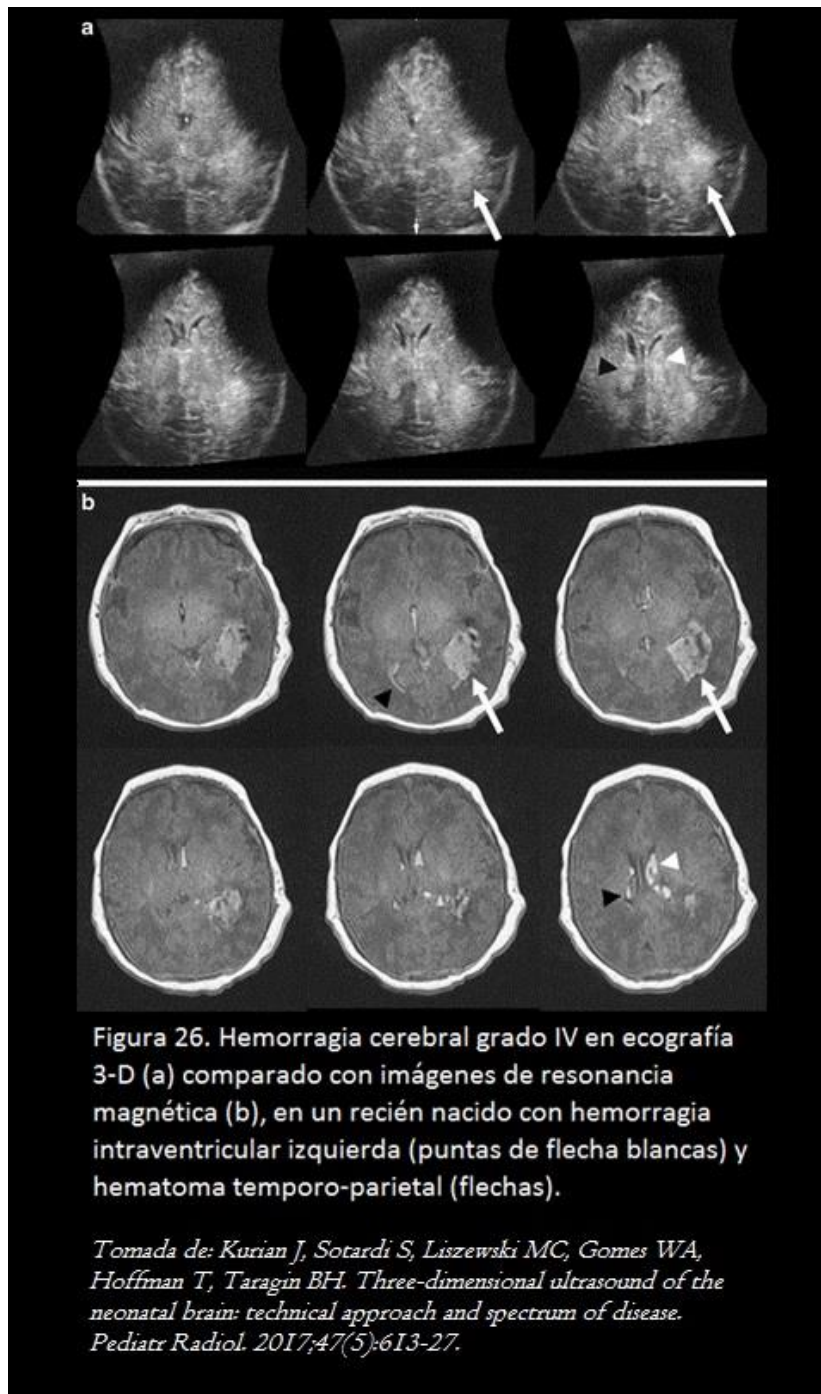
Últimamente se han evaluado los beneficios potenciales de la ecografía 3D para el estudio de las patologías cerebrales en el neonato, incluido un tiempo de exploración más corto, mayor estandarización de procedimientos, cobertura de todo el cerebro neonatal, posibilidad de reconstrucciones multiplanares, además de reducir la dependencia del operador (210-212) (Figuras 26 y 27).

La utilidad de la ecografía en tres dimensiones otorga una visión más amplia y completa de las estructuras que se están estudiando, ofrece una confiabilidad superior en relación con la capacidad discriminatoria, con mayor resolución espacial, especialmente en estructuras que son de difícil exploración, ofreciendo a los radiólogos una herramienta de diagnóstico muy útil.

El empleo más extendido de la ecografía en tres dimensiones abarca las exploraciones obstétricas, visualizando el desarrollo fetal de una manera protocolizada. Existen muchos objetivos para evaluar la evolución fetal; sin embargo, la más aceptada deriva de la necesidad de descartar malformaciones congénitas y medir el tamaño del feto, estimando el peso al nacer. Se realiza



especial hincapié en la valoración del desarrollo cerebral, alteraciones faciales y descartar malformaciones cardíacas. Además, la ecografía en tres dimensiones ha renovado la forma de calcular los volúmenes y capacidades de órganos y extremidades fetales.



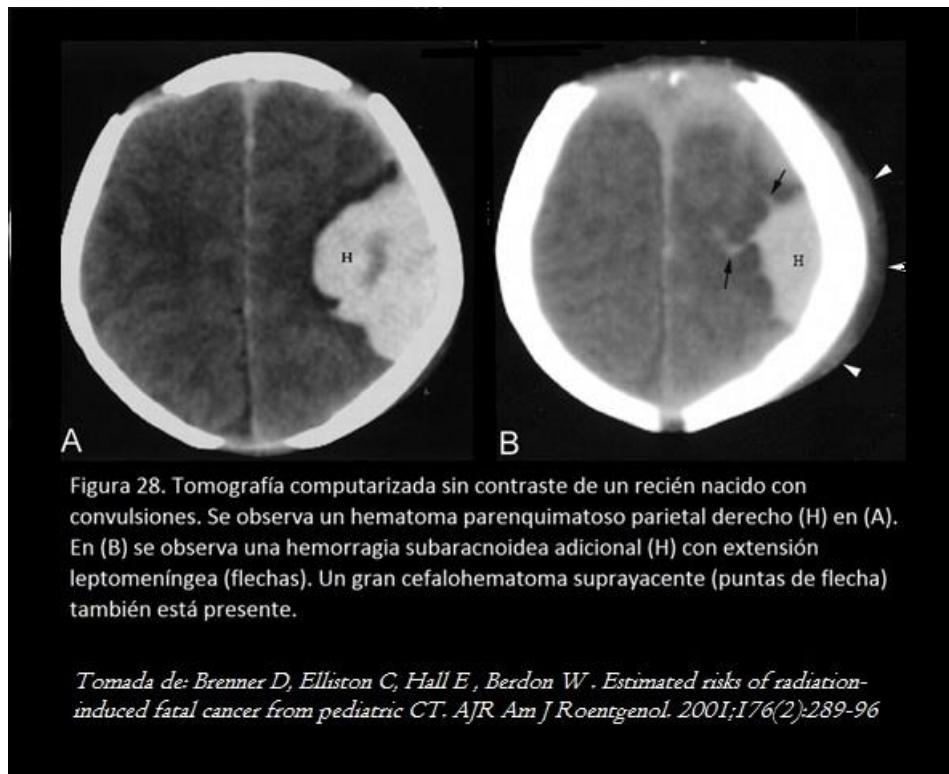


El tiempo que se emplea para la realización de una ecografía en tres dimensiones suele ser más breve, debido a que la exploración abarca mayor extensión, sin la dificultad de los artefactos de las exploraciones ecográficas convencionales. Además, se suelen realizar cortes ecográficos estandarizados, lo que facilita su interpretación, especialmente para la medición de la longitud de estructuras o el cálculo de volúmenes. Por lo general, un estudio ecográfico del

cerebro neonatal incluye todo el cerebro, con la capacidad de reconstruir las imágenes en diferentes planos para una mejor valoración. Todas estas ventajas favorecen que los procedimientos puedan ser realizados por un número mayor de profesionales, con un tiempo de aprendizaje más corto, colaborando a la difusión de las exploraciones.

Comparando con otras técnicas de diagnóstico, como la resonancia magnética, se ha descrito una buena correlación entre la ecografía y la resonancia magnética para el diagnóstico de lesiones hemorrágicas e hipóxico-isquémicas graves (213-214), principalmente debido a la mayor facilidad para el despistaje de estas alteraciones por su mayor tamaño y relativa facilidad de visualización. Por otra parte, la resonancia magnética tiene una mayor sensibilidad para la detección de lesiones hipóxico-isquémicas en etapas tempranas (215-217). Sin embargo, el uso de los ultrasonidos de alta resolución podría atenuar estas diferencias, por sus propiedades de mejor resolución espacial.

La tomografía axial computarizada es una técnica que aún se utiliza con mucha frecuencia, debido que puede evaluar la integridad del cerebro. Se usa especialmente en casos de urgencia, porque no requiere sedación y el tiempo de exploración suele ser muy corto. La principal desventaja es la exposición a la radiación, ya que los niños reciben una dosis de radiación efectiva relativamente más alta y son considerablemente más radio-sensibles que los adultos. Este hecho, sumado a que tienen una esperanza de vida más larga, predispone a que expresen con más probabilidad los efectos secundarios a la radiación (218-222) (Figura 28).



En cuanto a la sensibilidad y la especificidad, se ha descrito que la tomografía describe con bastante precisión las lesiones hemorrágicas; sin embargo, tiene muy baja sensibilidad para la detección de lesiones isquémicas comparado con la resonancia magnética (223-227) (Figura 29), debido a que existe una mala diferenciación de las lesiones producidas por el edema y la hipoxia en la sustancia blanca. El contenido hemorrágico intraparenquimatoso o en sistema ventricular se observa como hiperdensidades bien delimitadas con forma irregular.

La tomografía axial computarizada en la valoración del cráneo del recién nacido también se emplea para descartar fracturas, especialmente en los traumatismos cráneo-encefálicos, y para la detección de calcificaciones, asociadas a procesos infecciosos o tumorales.

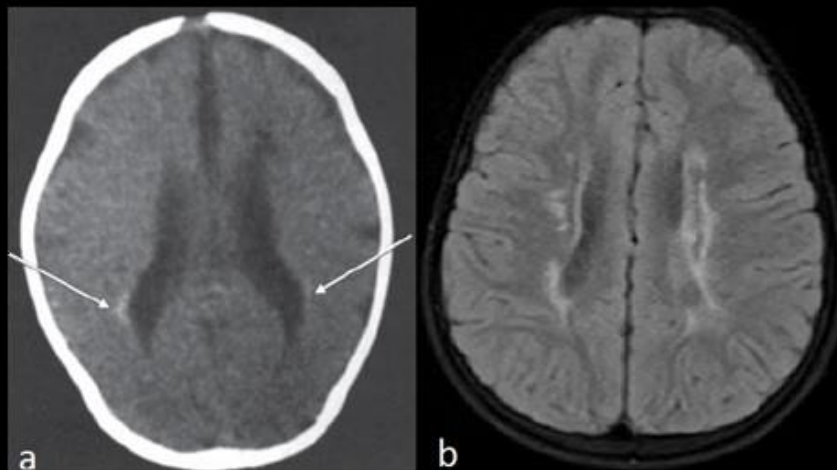


Figura 29. Comparación de tomografía axial computarizada (a) versus resonancia magnética (b), en un recién nacido con leucomalacia periventricular con ligera hemorragia parenquimatosa (flechas).

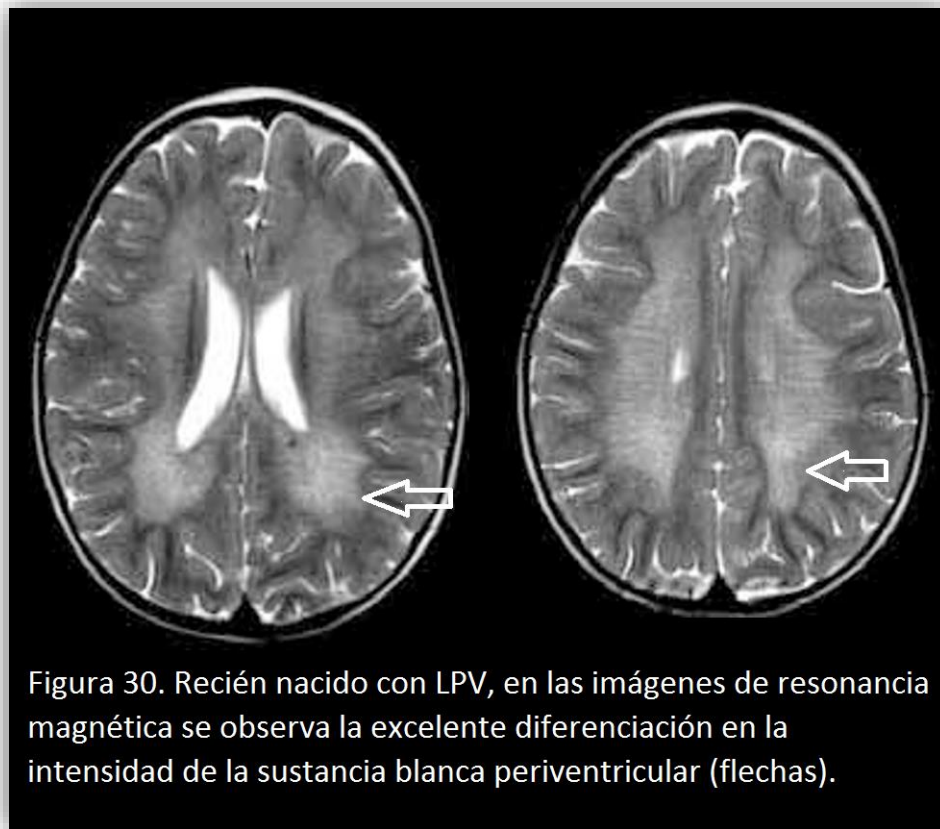
*Tomada de: Chau V, Poskitt KJ, Sargent MA, et al. Comparison of computer tomography and magnetic resonance imaging scans on the third day of life in term newborns with neonatal encephalopathy. Pediatrics. 2009;123(1):319-26*

En la actualidad, se recomienda un primer estudio de ultrasonido para el cribado y, posteriormente, una mejor evaluación con imágenes de resonancia magnética (228-230). Esta última técnica se considera el estándar o “patrón de oro” en neuroimagen neonatal (231-232) (Figura 30).

Las desventajas de la resonancia magnética incluyen:

- Se requiere transporte hacia unidades de resonancia magnética, que suelen estar alejadas de las unidades de cuidados intensivos neonatales.
- La duración del tiempo de exploración suele ser prolongada, con respecto a otras técnicas como la tomografía o ecografía.
- En algunos casos se requiere sedación.
- La dificultad para transportar pacientes con equipos de ventilación u otro equipamiento como los monitores.

- El mayor coste de las exploraciones.



Una limitación de esta parte de la investigación es que se han encontrado pocas referencias similares usando ultrasonido de alta resolución para la evaluación de la patología hemorrágica cerebral hipóxico-isquémica y neonatal con el fin de comparar los resultados.

Los avances recientes en la tecnología de los ultrasonidos, especialmente la mejor resolución espacial, han mejorado sustancialmente la capacidad de diagnóstico de las patologías neurológicas.

La ecografía transfontanelar es una excelente herramienta para visualizar el cerebro durante el período neonatal hasta el cierre de las fontanelas, de forma secuencial, en la cabecera del recién nacido, sin necesidad de transporte a unidades de radiología.

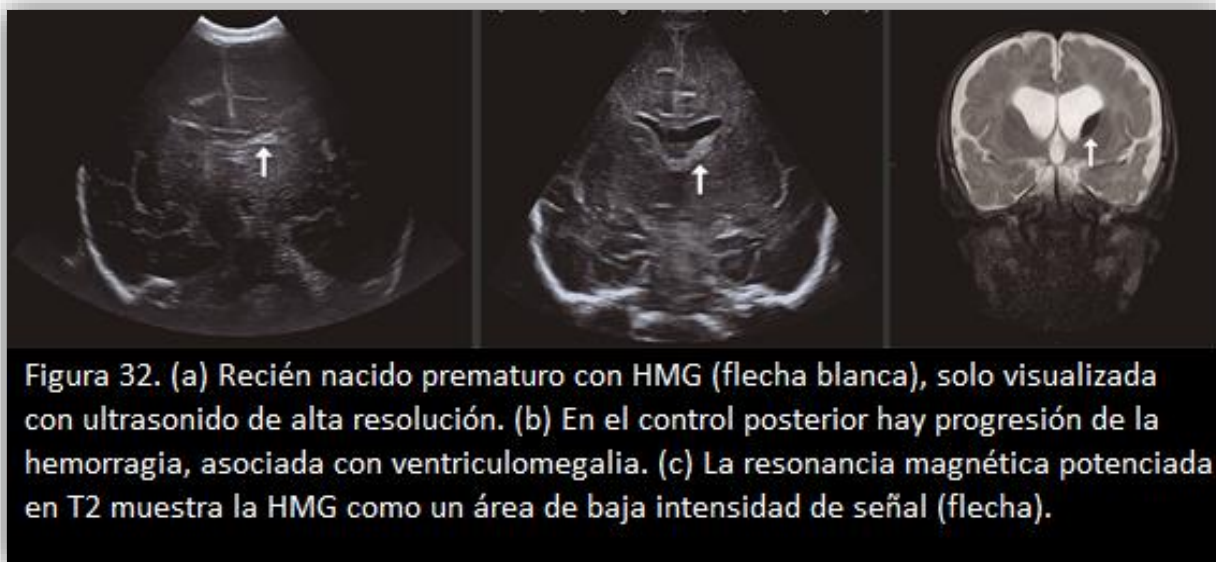


Se debe intentar la optimización de las exploraciones con el uso de equipos y transductores específicamente diseñados para ecografía cerebral (Anexo 3), ampliando el campo de visión con la exploración de ventanas acústicas suplementarias (Figura 31).

Es importante continuar promoviendo el uso de la ecografía craneal de forma rutinaria en las unidades de cuidados intensivos neonatales porque es una excelente herramienta, no invasiva, para el diagnóstico de complicaciones tempranas, especialmente en el prematuro (233).

Los beneficios potenciales del ultrasonido de alta resolución en la patología cerebral neonatal deberían continuar siendo estudiados, debido al enorme beneficio de detectar estas lesiones, especialmente en las etapas iniciales, ya que el diagnóstico temprano mejora significativamente el pronóstico

de las secuelas al intervenir en forma temprana (Figura 32), con un mejor pronóstico a largo plazo.



En lo concerniente a las recomendaciones de la investigación se pueden mencionar los siguientes puntos:

Se debe hacer un esfuerzo por homogenizar la clasificación y criterios ecográficos de la LPV, debido a que muchos estudios sólo toman en cuenta la variante quística de la LPV, infraestimando significativamente los resultados finales, ya que la variante no quística (grado 1) representa en muchos estudios la mayor parte de los pacientes.

Se debe hacer hincapié en prevenir los factores de riesgo asociados al desarrollo de LPV y de las lesiones hemorrágicas en recién nacidos prematuros, en especial aquellas que en principio pueden ser detectadas de forma antenatal, como es el caso de la infección por corioamnionitis, la preeclampsia, la presentación de nalgas, hipotensión, anemia, infección materna, hipoxemia,



hipercapnia, la ruptura prematura de membranas, acidosis al nacimiento, hiperbilirrubinemia y la aspiración de líquido meconial.

Se recomienda realizar el estudio ecográfico transfontanelar en recién nacidos prematuros utilizando un calendario de exploraciones riguroso (anexo 4), que sea más intensivo, mientras más prematura sea la edad del recién nacido, con el objetivo de detectar a la mayor cantidad de pacientes en un estadio inicial, para evitar complicaciones futuras. Los servicios de radiología pediátrica deben implementar protocolos estandarizados de exploraciones ecográficas en neonatos prematuros, priorizando en la primera semana después de la gestación, periodo en el que la GMH / IVH y la LPV son más frecuentes. Un estudio protocolizado facilitaría la monitorización de la efectividad de los tratamientos neuroprotectores encaminados a conservar el desarrollo cerebral. Por otra parte, un estudio de cribado ecográfico protocolizado proporciona información muy útil de los trastornos patológicos en el prematuro, información del crecimiento cerebral, y para la evaluación precoz de la efectividad de las distintas estrategias de tratamiento efectuadas.

Se deben emplear las clasificaciones actualizadas para los estudios ecográficos dirigidos al diagnóstico de LPV y GMH / IVH, especialmente para diagnosticar a la mayor cantidad de pacientes potenciales y que haga posible una mejor comparación entre diferentes poblaciones.

Se recomienda implementar equipos de última generación en los servicios de radiología pediátrica, incluyendo la ecografía de alta resolución, con herramientas exclusivamente diseñadas para el estudio transfontanelar, porque se ha demostrado que mejoran significativamente la detección de lesiones isquémicas y hemorrágicas en fase precoz, hecho que determinaría un mejor

pronóstico final, interviniendo de forma prematura y evitando las complicaciones a largo plazo.

## 5.2 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACION

Como limitaciones de la investigación llevada a cabo en la presente tesis doctoral se pueden mencionar las siguientes:

- Con respecto al estudio sobre la prevalencia y los factores de riesgo para el desarrollo de la LPV, la limitación principal es que no se han podido comparar de forma global las publicaciones seleccionadas, debido a la enorme diversidad en el diseño de los estudios. De hecho, existen estudios que abarcan la totalidad de los prematuros menores de 37 semanas, existiendo otras cohortes de pacientes menores de 34 o 32 semanas. Esto imposibilita analizar estadísticamente de forma integral los datos, porque se trata de subconjuntos con diferente prevalencia, lo que modifica el valor final en cada investigación. Otro aspecto a tomar en cuenta es que muchos estudios utilizan solo la ecografía para el diagnóstico, mientras en otros sólo se emplea la resonancia magnética y en otros se utilizaron ambos, y como ya se ha mencionado con anterioridad existen diferencias significativas en la sensibilidad según una técnica u otra. Por último, el hecho que los autores utilicen diferentes clasificaciones para categorizar una misma enfermedad hace que la prevalencia de esta enfermedad esté sobre- o infra-estimada.
- En relación a la descripción de los factores de riesgo de LPV, muchos estudios simplifican los hallazgos, englobando los factores de riesgo en síndromes, y utilizando la infección como factor de riesgo general, sin tomar en cuenta que este apartado puede delimitar entidades más específicas, como es el caso de la ruptura prematura de membranas,

corioamnionitis, sepsis neonatal o infección materna. De la misma forma, eventos fisiopatológicos, como la acidosis, hipocarbía, o hiperbilirrubinemia, no son considerados como factores de riesgo individuales, siendo englobados en muchos casos bajo términos como alteraciones metabólicas o distrés fetal.

- En cuanto al estudio de precisión de pruebas diagnósticas, una limitación importante es la escasez de referencias similares que hubieran empleado ultrasonido de alta resolución para la evaluación de la patología hemorrágica cerebral hipóxico-isquémica y neonatal, con el fin de comparar los resultados. En este sentido, se debería continuar evaluando y publicando los hallazgos para popularizar el manejo y los protocolos del estudio ecográfico transfontanelar con ecografía de alta resolución en recién nacidos prematuros.
- Otra limitación, desde el punto de vista del análisis estadístico, es que no se han podido comparar los datos obtenidos de forma más eficiente, aunque se han agrupado las poblaciones en grupos estandarizados. Una mejor evaluación estadística debería incluir también la estandarización de los puntos de corte según la edad de cada grado de prematuridad.
- Finalmente, una limitación intrínseca a las exploraciones ecográficas, en general, es que se trata de un operador dependiente. Esto quiere decir que los resultados finales de una exploración ecográfica dependerán de los conocimientos teóricos, en lo que concierne a la anatomía, patología

y variantes anatómicas, por parte del radiólogo, además de la experiencia práctica en este campo concreto y del manejo de las múltiples herramientas con las que cuenta el equipo de ecografía. Por ello se recomienda que los operadores que realicen ecografías transfontanelares en neonatos sean radiólogos pediatras, con un periodo de formación teórico-práctica en hospitales que cuenten con unidades de cuidados intensivos neonatales, en los que se evalúan un gran número de grandes prematuros.

### 5.3 DESARROLLO DE FUTURO

Tras el desarrollo de esta tesis doctoral, se plantean varias líneas de investigación que supondrían una continuación a este trabajo. Estas se pueden agrupar en los siguientes apartados:

- a) Relativas a la prevalencia de la leucomalacia periventricular.
- b) Relativas a los factores de riesgo de leucomalacia periventricular.
- c) Relativas a las clasificaciones para el diagnóstico de leucomalacia periventricular y hemorragia de la matriz germinal / hemorragia intraventricular.
- d) Relativas a la detección de lesiones isquémicas y hemorrágicas con ecografía de alta resolución.
- e) Relativas al protocolo de cribado con ecografía cerebral transfontanelar.
- f) Relativas a las nuevas herramientas que proporcionan los nuevos equipos de ultrasonido.
- g) Relativas a las lesiones hemorrágicas en el cerebro del prematuro.

#### **a) Prevalencia de la leucomalacia periventricular:**

En primer lugar, se debe continuar haciendo referencia a la descripción de la prevalencia de LPV en prematuros, utilizando la ecografía cerebral de alta resolución y la resonancia magnética, para continuar profundizando y consolidando los conocimientos actuales y promocionar la importancia de la detección precoz de esta entidad, debido a que una detección en fase precoz mejora significativamente las secuelas, como la parálisis cerebral infantil y los trastornos

motrices a largo plazo. Asimismo, se debe hacer hincapié en que las nuevas investigaciones deben utilizar un sistema protocolizado de estudio, en especial con los calendarios de evaluación ecográfica en el tiempo.

**b) Factores de riesgo de leucomalacia periventricular:**

Se debe continuar informando y publicando hechos relacionados con los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la LPV. El objetivo final de estos estudios sería el poder realizar una prevención eficaz de este cuadro, y tener en consideración factores como la acidosis al nacimiento, la hiperbilirrubinemia o la aspiración de líquido meconial, que son trastornos fisiopatológicos de reciente asociación. En ellos se debería focalizar la atención debido al peligro que conllevan sus complicaciones en los neonatos prematuros.

**c) Clasificaciones para el diagnóstico de leucomalacia periventricular y hemorragia de la matriz germinal / hemorragia intraventricular:**

A la hora de diseñar nuevos estudios, es un factor muy importante el empleo de clasificaciones actualizadas y estandarizadas, tanto de las lesiones hipóxico-isquémicas como de los trastornos hemorrágicos, para estimar adecuadamente los resultados.

**d) Detección de lesiones isquémicas y hemorrágicas con ecografía de alta resolución:**

Dado que esta tesis es una de las primeras aportaciones al empleo de la ecografía de alta resolución para la detección de lesiones isquémicas y hemorrágicas en el cerebro del prematuro, se debería

continuar investigando y publicando hallazgos patológicos de este tema en particular con esta herramienta. Además, se recomendaría estudiar otros aspectos en los que la ecografía de alta resolución contribuiría al estudio del cerebro neonatal, como por ejemplo en el estudio del sistema ventricular en los casos de hidrocefalia, determinando con mayor precisión la longitud y el volumen ventricular, o como se puede optimizar la localización de alteraciones estructurales y morfológicas en el cerebro del recién nacido (observación del cuerpo calloso, alteraciones de las estructuras de la línea media, despistaje de malformaciones cerebrales, diferenciación de patología ventricular de variantes anatómicas, despistaje y detección de neoplasias benignas o malignas, patología en los plexos coroideos o estudio de la fosa posterior y el cerebelo, regiones que representan cierta dificultad en el acceso por la fontanela anterior). Por otro lado, la utilización de ventanas acústicas complementarias a la fontanela anterior puede ayudar a mejorar la valoración de patologías con ecografía de alta resolución. Por último, existen otras patologías, como el infarto hemorrágico periventricular, el infarto cerebral perinatal isquémico, los procesos infecciosos del sistema nervioso central y las lesiones difusas en la sustancia blanca, con menos estudios publicados, y que esta tesis doctoral puede constituir un punto de partida para profundizar en su prevalencia, sus características radiológicas y su evolución.



**e) Protocolo de cribado con ecografía cerebral transfontanelar:**

Se debe continuar promoviendo el empleo de un calendario de cribado protocolizado y sistematizado para la valoración del cerebro neonatal con ecografía cerebral transfontanelar, especialmente utilizando ecografía de alta resolución, así como con otras técnicas de diagnóstico por imagen disponibles hoy en día, con el fin de detectar la mayor cantidad de alteraciones en estadios precoces de la enfermedad.

**f) Nuevas herramientas que proporcionan los nuevos equipos de ultrasonido:**

Los próximos estudios pueden continuar analizando y difundiendo las ventajas que ofrecen los nuevos equipos de ultrasonidos, haciendo hincapié en perfeccionar las herramientas actuales e intentar optimizar la visualización espacial en las estructuras de la superficie y aquellas con mayor profundidad. Asimismo, las siguientes investigaciones deben consolidar los hallazgos descritos en este estudio con respecto al empleo del estudio doppler color y doppler espectral; ambos han demostrado mejorar significativamente la valoración del cerebro neonatal y son herramientas que ayudan a comprender los mecanismos fisiopatológicos que acontecen durante los periodos de isquemia y/o hemorragia. Estas dos herramientas ayudan a predecir un retraso en el desarrollo cerebral, y también se está valorando su implementación en el análisis del diagnóstico de muerte cerebral, describiendo patrones específicos en el doppler espectral, aunque estos hallazgos aún no están consolidados y se necesitan mayores

estudios para su implementación. También se está investigando el uso de doppler cerebral transfontanelar en el análisis de la hipertensión intracraneal, donde se ha visto que un patrón de reverberación podría ser indicativo de hipertensión. Por último, más recientemente, se están valorando los beneficios de la ecografía 3D en múltiples órganos accesibles ecográficamente. Existen estudios aislados que han intentado valorar el volumen ventricular en el cerebro del recién nacido, calcular el tamaño del cerebelo y realizar un despistaje de malformaciones cerebrales y cerebelosas. Esta herramienta, añadida a la ecografía cerebral de alta resolución, incrementaría significativamente la valoración del cerebro neonatal. Aunque la mayor parte de las publicaciones en el ámbito radiológico están diseñadas en torno a las nuevas secuencias de resonancia magnética para la valoración del cerebro en adultos y niños, se tiene que tomar en cuenta los múltiples beneficios de la ecografía con respecto a la resonancia magnética. Entre ellos cabe mencionar la posibilidad de realizar los estudios ecográficos en la misma incubadora del neonato en las unidades de cuidados intensivos neonatales, su seguridad por la ausencia de radiación iónica, el hecho de que para el estudio ecográfico no se requiere sedación, o el ahorro de costes que supone la ecografía *versus* la resonancia magnética. Además, se puede realizar un estudio ecográfico con gran prontitud, ya que la exploración suele durar entre 10 a 15 minutos, comparado con los largos periodos que requiere la resonancia magnética (mayores a 25 minutos). La ecografía también permite realizar estudios estáticos y dinámicos,

midiendo los flujos arteriales en cualquier momento, y los estudios se pueden repetir cuantas veces sea necesario.

Existen actualmente líneas de investigación diseñadas para implementar la ecografía de alta resolución en la evaluación del desarrollo fisiológico del cerebro neonatal, y para elaborar un atlas normal del recién nacido en diferentes edades gestacionales, midiendo diariamente las principales estructuras, y las que con más frecuencia son susceptibles de malformación, como es el caso del cuerpo calloso, el sistema ventricular y el vermis cerebeloso. En la misma línea, existen estudios que implementan la ecografía 3D en la valoración del desarrollo cerebral fetal. También existen estudios que intentan valorar el espacio subaracnoideo como una forma de calcular, indirectamente, el desarrollo y crecimiento cerebral.

Actualmente, las líneas de investigación en el campo de la neonatología van encaminadas a desarrollar sistemas de protección en el cerebro del recién nacido, especialmente del prematuro, intentando preservar en la medida de lo posible las funciones cerebrales y cerebelosas (234-236). Es en este sentido, la ecografía de alta resolución desempeñará un papel esencial en el diagnóstico y monitorización de las medidas terapéuticas implementadas. Los trastornos en el desarrollo cerebral del prematuro, en especial el que hace referencia a los procesos cognitivos, en muchas ocasiones no son detectables hasta edades avanzadas (237-239). En el marco de la prevención de las lesiones de la sustancia blanca del prematuro, se están investigando en nuevas medidas neuroprotectoras, que en

principio están dando resultados prometedores, como es el caso del empleo del sulfato de magnesio, la hipotermia cerebral y de cuerpo entero, el empleo de eritropoyetina o los neuropéptidos específicos (240-242), y el seguimiento de estos ensayos se podría favorecer con el uso de la ecografía de alta resolución.

**g) Lesiones hemorrágicas en el cerebro del prematuro:**

De la misma forma que se ha realizado esta tesis doctoral en el ámbito de la LVP, sería recomendable indagar acerca de la prevalencia real y los factores de riesgo de las lesiones hemorrágicas intra y extra-parenquimatosas en el cerebro del prematuro, debido a su importancia y frecuencia. De esta forma, se podrían enfocar en mejor medida las acciones terapéuticas para prevenir secuelas graves a largo plazo.



CAPÍTULO VI  
CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

1. En base a la revisión sistemática realizada, se establece que la prevalencia de leucomalacia periventricular en recién nacidos prematuros es heterogénea y se incrementa en relación con la severidad en el grado de prematuridad, especialmente acentuada en recién nacidos menores de 28 semanas.
2. La estimación de la prevalencia de leucomalacia periventricular es mayor en los estudios que utilizan resonancia magnética para su detección, respecto a los que emplean la ecografía transfontanelar, debido a su mayor sensibilidad a la hora de detectar esta patología en estadios iniciales.
3. En términos generales, la prevalencia de leucomalacia detectada por ecografía es del 14,7%; Sin embargo, la cifra se incrementa significativamente en los recién nacidos menores de 28 semanas y con menos de 1500 gr de peso, donde se alcanza una prevalencia del 39,6%. Por el contrario, en recién nacidos con edades gestacionales mayores a 37 semanas y con más de 1500 gramos de peso, la prevalencia se sitúa en el 7,3%.
4. Existen muchos factores de riesgo asociados al desarrollo de leucomalacia periventricular, entre los cuales podemos mencionar: el grado de prematuridad, la infección intrauterina, la ruptura prematura de membranas, la corioamnionitis, la acidosis al nacimiento, la sepsis neonatal, el peso al nacer, la obesidad materna, la hipocarbia, la hiperbilirrubinemia, la preeclampsia, la restricción del crecimiento intrauterino y la aspiración de líquido meconial. Se ha identificado que

el principal factor de riesgo relacionado con la leucomalacia periventricular es la edad gestacional del recién nacido.

5. El empleo de clasificaciones actualizadas y estandarizadas para el diagnóstico de leucomalacia periventricular y hemorragia de la matriz germinal / hemorragia intraventricular proporcionan una mejor manera de comparar la prevalencia de estas enfermedades en diferentes poblaciones, siendo aconsejable la utilización de una sola clasificación para el diagnóstico de la misma entidad.
6. La ecografía de alta resolución tiene una mayor sensibilidad y especificidad en comparación con la ecografía convencional para la detección de lesiones hipóxico-isquémicas y hemorrágicas en recién nacidos prematuros. Existe una sensibilidad en la detección de lesiones isquémicas en recién nacidos prematuros con ecografía de alta resolución del 84,3%, respecto al 72,2% de la ecografía convencional y una especificidad del 85,2% para la ecografía de alta resolución *versus* al 81,6% de la ecografía convencional. En el caso de las lesiones hemorrágicas, la sensibilidad es del 78,5% para la ecografía de alta resolución y del 69,7% en la ecografía convencional: En el análisis conjunto de ambas entidades se ha obtenido una sensibilidad del 81,7% para la ecografía de alta resolución respecto al 77,1% de la ecografía convencional.
7. En los pacientes con hemorragias extra-axiales, éstas únicamente fueron detectadas con ecografía de alta resolución.
8. La ecografía de alta resolución mejora la detección de lesiones en etapas tempranas en comparación con la ecografía convencional, lo



que puede permitir a los neonatologos intervenir precozmente, disminuyendo las complicaciones y secuelas a largo plazo.

9. La realización de un cribado estandarizado a neonatos prematuros con ecografía transfontanelar de alta resolución, y posteriormente una mejor evaluación con resonancia magnética, incrementan las tasas de detección de leucomalacia periventricular, hemorragia de la matriz germinal / hemorragia intraventricular y hemorragias extra-axiales.
10. Las nuevas herramientas con las que cuentan los nuevos equipos de ultrasonido permiten una mejor visualización espacial de estructuras con mayor profundidad y poseen una mayor sensibilidad para la detección y cuantificación del flujo vascular, mejorando significativamente la valoración del cerebro neonatal del prematuro y permitiendo la detección de alteraciones secundarias a leucomalacia periventricular o de trastornos hemorrágicos en fases cada vez más tempranas.

## BIBLIOGRAFÍA

## BIBLIOGRAFÍA

1. Benders MJ, Kersbergen KJ, de Vries LS. Neuroimaging of white matter injury, intraventricular and cerebellar hemorrhage. *Clin Perinatol*. 2014; 41(1): 69-82.
2. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. 2008; 35(4): 777-92.
3. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):110-24.
4. Resch B, Resch E, Maurer-Fellbaum U, Pichler-Stachl E, Riccabona M. The whole spectrum of cystic periventricular leukomalacia of the preterm infant: results from a large consecutive case series. *Childs Nerv Syst*. 2015;31(9):1527-32.
5. Imamura T, Ariga H, Kaneko M, Watanabe M, Shibukawa Y, Fukuda Y, *et al*. Neurodevelopmental outcomes of children with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(6):367-72.
6. 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;167(9):1005-9.
7. Larroque B, Marret S, Ancel PY, Arnaud C, Marpeau L, Supernant K, *et al*; EPIPAGE Study Group. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr*. 2003;143(4):477-83.

8. Euro-Peristat project in collaboration with SCPE, EUROCAT and EURONEOSTAT. Better statistics for better health for pregnant women and their babies in 2010. European Perinatal Health Report; 2010.
9. Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, Andre M, Arnaud C, *et al.*, for the 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; 371(9615):813-20.
10. World Health Organization. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes; WHO press. Geneva. 2015.
11. Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, *et al.* Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics*. 2006;117(3):828-35.
12. Krägeloh-Mann I, Petersen D, Hagberg G, Vollmer B, Hagberg B, Michaelis R. Bilateral spastic cerebral palsy--MRI pathology and origin. Analysis from a representative series of 56 cases. *Dev Med Child Neurol*. 1995;37(5):379-97.
13. Han TR, Bang MS, Lim JY, Yoon BH, Kim IW. Risk factors of cerebral palsy in preterm infants. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81(4):297-303.
14. Hayakawa K, Kanda T, Hashimoto K, Okuno Y, Yamori Y. MR of spastic tetraplegia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18(2):247-53.
15. Maurer U. Etiologies of cerebral palsy and classical treatment possibilities. *Wien Med Wochenschr*. 2002;152(1-2):14-8.

16. Ricci D, Anker S, Cowan F, Pane M, Gallini F, Luciano R, *et al.* Thalamic atrophy in infants with PVL and cerebral visual impairment. *Early Hum Dev.* 2006;82(9):591-5.
17. Fernandes LV, Goulart AL, Santos AM, Barros MC, Guerra CC, Kopelman BI. Neurodevelopmental assessment of very low birth weight preterm infants at corrected age of 18-24 months by Bayley III scales. *J Pediatr.* 2012;88(6):471-78.
18. Miller S.P, Shevell M.I, Patenaude Y, O'Gorman A.M. Neuromotor spectrum of periventricular leukomalacia in children born at term. *Pediatr Neurol.* 2000;23(2):155-9.
19. Rennie J.M., Hagmann C.F., Robertson N.J. Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(5):398-407.
20. Chen CC, Huang CB, Chung MY, Huang LT, Yang CY. Periventricular echogenicity is related to delayed neurodevelopment of preterm infants. *Am J Perinatol.* 2004;21(8):483-9.
21. Chasco A, Pallás C.R, Miralles M, Medina MC, Simón de la Heras R, Rodríguez-Giménez, E. Leucomalacia periventricular e hiperecogenicidad persistente: relación entre hallazgos ecográficos y secuelas. *An Esp Pediatr.* 1997;46(5):471-6.
22. Raybaud C, Ahmad T, Rastegar N, Shroff M, Al Nassar M. The premature brain: developmental and lesional anatomy. *Neuroradiology.* 2013;55(2):23-40.
23. Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Duggan PJ, *et al.* Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial

magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics*. 2006;118(2):536-48.

24. Shriki J. Ultrasound physics. *Crit Care Clin*. 2014;30(1):1-24.

25. Aldrich JE. Basic physics of ultrasound imaging. *Crit Care Med*. 2007;35(5):131-7.

26. Browne JE. A review of Doppler ultrasound quality assurance protocols and test devices. *Phys Med*. 2014;30(7):742-51.

27. Ecury-Goossen GM, Camfferman FA, Leijser LM, Govaert P, Dudink J. State of the art cranial ultrasound imaging in neonates. *J Vis Exp*. 2015;2(96):52238.

28. Van Wezel-Meijler G, de Vries LS. Cranial Ultrasound-Optimizing Utility in the NICU. *Curr Pediatr Rev*. 2014;10(1):16-27.

29. Veyrac C, Couture A, Saguintaah M, Baud C. Brain ultrasonography in the premature infant. *Pediatr Radiol*. 2006;36(7):626-35.

30. De Vries LS, Cowan FM. Evolving understanding of hypoxic ischemic encephalopathy in the term infant. *Semin Pediatr Neurol* 2009;16(4):216-25.

31. Ecury-Goossen GM, Camfferman FA, Leijser LM, Govaert P, Dudink J. State of the art cranial ultrasound imaging in neonates. *J Vis Exp*. 2015;(96):52238

32. Kudrevičienė A, Basevičius A, Lukoševičius B, Laurynaitienė C, Marmienė D, Nedzelskienė E, *et al*. The value of ultrasonography and Doppler sonography in prognosticating long-term outcomes among full-term newborns with perinatal asphyxia. *Medicina*, 2014; 50(2):110-10.

33. Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early Hum Dev* 2006;82(12):827-35.
34. Kirimi E, Tuncer O, Atas B, Sakarya ME, Ceylan A. Clinical value of color Doppler ultrasonography measurements of full-term newborns with perinatal asphyxia and hypoxic ischemic encephalopathy in the first 12 h of life and longterm prognosis. *Tohoku J Exp Med* 2002;197(1):27-33.
35. Meek JH, Tyszczuk L, Elwell CE, Wyatt J. Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular hemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1999; 81(1):15-18
36. Perlman JM, McMenemy JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood flow velocity in respiratory distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med*; 1983; 309(4):204-9
37. Couture A, Veyrac C. *Transfontanellar Doppler imaging in neonates*. Berlin: Springer; 2001.
38. Roelants-van Rijn AM, Groenendaal F, Beek FJ, Eken P, Van Haastert IC, de Vries LC. Parenchymal brain injury in the preterm infant: comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopmental outcome. *Neuropediatrics*. 2001;32(2):80-9.
39. Childs AM, Cornette L, Ramenghi LA, Tanner SF, Arthur RJ, Martinez D, *et al*. Magnetic resonance and cranial ultrasound characteristics of periventricular white matter abnormalities in newborn infants. *Clin Radiol* 2001;56(8):647-55.

40. Valkama AM, Paakko EL, Vainionpaa LK, Lanning FP, Ilkko EA, Koivisto ME. Magnetic resonance imaging at term and neuromotor outcome in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2000;89(3):348–55.
41. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. Vol 1. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.
42. Haynes RL, Folkerth RD, Keefe R, Sung I, Swzeda LI, Rosenberg PA, et al. Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes is accompanied by microglial activation in periventricular leukomalacia in the human premature infant. *J Neuropath Exp Neurol* 2003;62(5):441-50.
43. Robinson S, Li Q, Dechant A, Cohen ML. Neonatal loss of gamma-aminobutyric acid pathway expression after human perinatal brain injury. *J Neurosurg* 2006;104(6 Suppl):396-408.
44. Graham DI, Lantons PI. *Greenfield's Neuropathology*. London: Arnold; 2002.
45. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(2):153-61
46. Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Duggan PJ, et al. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics* 2006;118(2):536-48.
47. Munro MJ, Barfield CP, Walker AM. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics* 2004;114(6):1591-6.



48. Van Os S, Klaessens J, Hopman J, Liem D, Van De Bor M. Cerebral oxygen supply during hypotension in near-term lambs: a near-infrared spectroscopy study. *Brain Dev* 2006;28(2):115-21.
49. Kadhim HJ, Tabarki B, Verellen G, De Prez C, Rona AM, Sébire G. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia. *Neurology* 2001;56(10):1278-84.
50. Perlman JM, Rollins N. Surveillance protocol for the detection of intracranial abnormalities in premature neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(8):822-26
51. Counsell SJ, Allsop JM, Harrison MC, Larkman DJ, Kennea NL, Kapellou O, et al. Diffusion weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):1-7
52. Back SA. Perinatal white matter injury: the changing spectrum of pathology and emerging insights into pathogenetic mechanisms. *MRDD Res Rev*. 2006;12(2):129-40
53. Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Duggan PJ, et al. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics*. 2006;118(2):536–548
54. Andiman SE, Haynes RL, Trachtenberg FL, Billiards SS, Folkerth RD, Volpe JJ, et al. The cerebral cortex overlaying periventricular leukomalacia: analysis of pyramidal neurons. *Brain Pathol*. 2010;20(4):803-14

55. Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, Woodward LJ, Neil JJ, Inder TE. Brain Injury and Altered Brain Growth in Preterm Infants: Predictors and Prognosis. *Pediatrics*. 2014; 134(2): e444-53.
56. Armstrong DL. Preterm periventricular axonal and myelin injury. *Semin Perinatol* 1993; 17(5):342-50.
57. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, *et al*. Whole body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *New England Journal of Medicine* 2005;353(15):1574-84.
58. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Preterm birth 2 - Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9607):164-75.
59. Fujimoto S, Togari H, Banno T, Takashima S, Funato M, Yoshiokae H, *et al*. Correlation between magnetic resonance imaging and clinical profiles of periventricular leukomalacia. *Tohoku J Exp Med* 1999; 188(2):143-151.
60. Fedrizzi E, Inverno M, Bruzzone MG, Botteon G, Saletti V, Farinotti M. MRI features of cerebral lesions and cognitive functions in preterm spastic diplegic children. *Pediatr Neurol* 1996; 15(3):207-12.
61. Melhem ER, Hoon AH Jr, Ferrucci JT Jr, Quinn CB, Reinhardt EM, Demetrides SW, *et al*. Periventricular leukomalacia: relationship between lateral ventricular volume on brain MR images and severity of cognitive and motor impairment. *Radiology* 2000; 214(1):199-204.
62. Inder TE, Warfield SK, Wang H, Hüppi PS, Volpe JJ. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* 2005; 115(2):286-94.

63. Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, *et al.* Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999; 341(16):1190-6.
64. Rose J, Vassar R, Cahill-Rowley K, Stecher Guzman X, Hintz SR, Stevenson DK, Barnea-Goraly N. Neonatal physiological correlates of near-term brain development on MRI and DTI in very-low-birth-weight preterm infants. *Neuroimage Clin.* 2014;2(5):169-77.
65. Salmaso N, Tomasi S, Vaccarino FM. Neurogenesis and maturation in neonatal brain injury. *Clin Perinatol.* 2014;41(1):229-39.
66. Zhou XJ1, Qiu HB, Xu H, Zhu LL. Risk factors related to infantile spastic cerebral palsy among 145 cases. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2013;34(4):389-92.
67. Levy-Zaks A, Pollak Y, Ben-Pazi H. Cerebral palsy risk factors and their impact on psychopathology. *Neurol Res.* 2014;36(1):92-4
68. Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, Haataja P, Eriksson K, Gissler M, *et al.* Cerebral palsy among children born moderately and late preterm. *Pediatrics.* 2014;134(6):1584-93
69. Hayakawa K, Kanda T, Hashimoto K, Okuno Y, Yamori Y. MR of spastic tetraplegia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18(2):247-53.
70. Reid SM, Dagia CD, Ditchfield MR, Carlin JB, Meehan EM, Reddiough DS. An Australian population study of factors associated with MRI patterns in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(2):178-84.

71. Karagianni P, Rallis D, Kyriakidou M, Tsakalidis C, Pratsiou P, Nikolaidis N. Correlation of brain ultrasonography scans to the neuromotor outcome of very-low-birth-weight infants during the first year of life. *J Child Neurol.* 2014;29(11):1429-35.
72. 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;84(3):151-6.
73. Trønnes H, Wilcox AJ, Lie RT, Markestad T, Moster D. Risk of cerebral palsy in relation to pregnancy disorders and preterm birth: a national cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(8):779-85.
74. Narchi H, Mahmoud-Ghoneim D, Skinner A, Cogings P. Texture analysis of periventricular echogenicity on neonatal cranial ultrasound predicts periventricular leukomalacia. *J Neonatal Perinatal Med.* 2013;6(2):117-24.
75. Choi JY, Rha DW, Park ES. The Effects of the Severity of Periventricular Leukomalacia on the Neuropsychological Outcomes of Preterm Children. *J Child Neurol.* 2016;31(5):603-12.
76. Cioni G, Bartalena L, Biagioni E, Boldrini A, Canapicchi R. Neuroimaging and functional outcome of neonatal leukomalacia. *Behav Brain Res.* 1992;49(1):7-19.
77. Crespo Eguilaz N, Narbona J. Neurocognitive abilities in schoolchildren with periventricular leukomalacia. Preliminary results in 15 patients. *Rev Neurol.* 2004;38(1):80-4.

78. Wildrick D. Intraventricular hemorrhage and long-term outcome in the premature infant. *J Neurosci Nurs.* 1997;29(5):281-9.
79. Owens R. Intraventricular hemorrhage in the premature neonate. *Neonatal Netw.* 2005;24(3):55-71.
80. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, *et al.* Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: A retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003;111(5):590.
81. Hall RW, Kronsberg SS, Barton BA, Kaiser JR, Anand KJ; NEOPAIN Trial Investigators Group. Morphine, hypotension, and adverse outcomes among preterm neonates: ¿Who's to blame? Secondary results from the NEOPAIN Trial. *Pediatrics.* 2005;115(5):1351.
82. Kaiser JR, Gauss CH, Pont MM, Williams DK. Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2006;26(5):279-85.
83. Whitelaw A. Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol.* 2001;6(2):135-46.
84. Kluckow M. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early Hum Dev.* 2005;81(5):429-37.
85. Debus O, Koch HG, Kurlemann G, *et al.* Factor V Leiden and genetic defects of thrombophilia in childhood porencephaly. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 1998;78(2):121-4.

86. Gopel W, Gortner L, Kohlmann T, Schultz C, Möller J. Low prevalence of large intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants carrying the factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. *Acta paediatr.* 2001;90(9):1021-4.
87. Petaaja J, Hiltunen L, Fellman V. Increased risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants with thrombophilia. *Pediatr Res.* 2001;49(5):643-6.
88. Gopel W, Hartel C, Ahrens P, König I, Kattner E, Kuhls E, *et al.* Interleukin-6-174-genotype, sepsis and cerebral injury in very low birth weight infants. *Genes Immun* 2006;7(1):65-8.
89. Harding DR, Dhamrait S, Whitelaw A, Humphries SE, Marlow N, Montgomery HE, *et al.* Does interleukin-6 genotype influence cerebral injury or developmental progress after preterm birth? *Pediatrics.* 2004;114(4):941-7.
90. Amato M, Fauchere JC, Hermann U. Coagulation abnormalities in low birth weight infants with peri-intraventricular hemorrhage. *Neuropediatrics.* 1988;19(3):154-7.
91. Gleissner M, Jorch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *J Perinat Med.* 2000;28(2):104-10.
92. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics.* 2003;112(1):33-9.

93. Piotrowski A, Dabrowska-Wojciak I, Mikinka M, Fendler W, Walas W, Sobala W, *et al.* Coagulation abnormalities and severe intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010. Jul;23(7):601-6.
94. Salonvaara M, Riikonen P, Kekomaki R, Vahtera E, Mahlamaki E, Kiekara O, Heinonen K. Intraventricular haemorrhage in very-low-birthweight preterm infants: association with low prothrombin activity at birth. *Acta Paediatrica.* 2005;94(6):807-11.
95. Ballabh P, Xu H, Hu F, Braun A, Smith K, Rivera A, *et al.* Angiogenic inhibition reduces germinal matrix hemorrhage. *Nat Med.* 2007;13(4):477-485.
96. Ballabh P. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol.* 2014; 41(1): 47-67.
97. Balabanov R, Dore-Duffy P. Role of the CNS microvascular pericyte in the blood-brain barrier. *J Neurosci Res.* 1998;53(6):637-644.
98. Armulik A, Genove G, Mae M, Nisancioglu MH, Wallgard E, Niaudet C, *et al.* Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature.* 2010;468(7323):557-561.
99. Persidsky Y, Ramirez SH, Haorah J, Kanmogne GD. Blood-brain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2006;1(3):223-236.
100. Xu H, Hu F, Sado Y, Ninomiya Y, Borza DB, Ungvari Z, *et al.* Maturation changes in laminin, fibronectin, collagen IV, and perlecan in germinal matrix, cortex, and white matter and effect of betamethasone. *J Neurosci Res.* 2008;86(7):1482-1500.

101. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I–II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr.* 2006;149(2):169-73.
102. Kuban K, Sanocka U, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Dammann O, *et al.* White matter disorders of prematurity: association with intraventricular hemorrhage and ventriculomegaly. The Developmental Epidemiology Network. *J Pediatr.* 1999;134(5):539-46.
103. Abels L, Lequin M, Govaert P. Sonographic templates of newborn perforator stroke. *Pediatr Radiol.* 2006;36(7):663-9
104. De Vries LS, Van Haastert IL, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr.* 2004;144(6):815-20
105. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, Pinto-Martin J, Rivkin M, Slovis TL. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2002; 58(12):1726-38.
106. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
107. Volpe JJ. Neurologic outcome of prematurity. *Arch Neurol* 1998; 55(3):297-300.
108. 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



109. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 87(1):37-41.
110. Klinger G, Osovsky M, Boyko V, Sokolover N, Sirota L, Lerner-Geva L, *et al.* Risk factors associated with post-hemorrhagic hydrocephalus among very low birth weight infants of 24-28 weeks gestation. *J Perinatol.* 2016; 36(7):557-63.
111. Fulmer BB, Grabb PA, Oakes WJ, Mapstone TB. Neonatal ventriculosubgaleal shunts. *Neurosurgery.* 2000; 47(1):80-3.
112. Willis BK, Kumar CR, Wylen EL, Nanda A. Ventriculosubgaleal shunts for posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *Pediatr Neurosurg* 2005; 41(4):178-85.
113. Brouwer AJ, Brouwer MJ, Groenendaal F, Benders MJ, Whitelaw A, de Vries LS: European perspective on the diagnosis and treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97:50-55.
114. Sciubba DM, Noggle JC, Carson BS, Jallo GI: Antibiotic-impregnated shunt catheters for the treatment of infantile hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 2008; 44:91-96.
115. Parker SL, Anderson WN, Lilienfeld S, Megerian JT, McGirt MJ: Cerebrospinal shunt infection in patients receiving antibiotic-impregnated versus standard shunts. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 8:259-265.
116. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;136(6):1132-1143

117. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment J Pediatr.2006;149(2):169-173
118. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K, *et al.* Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. Pediatrics. 2014;133(1):55-62.
119. Dani C, Poggi C, Bertini G, Pratesi S, Di Tommaso M, Scarselli G, *et al.* Method of delivery and intraventricular haemorrhage in extremely preterm infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010; 23(12):1419-23.
120. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000065.
121. Ballaph P. Intraventricular hemorrhage in the premature infants: Mechanism of Disease. Pediatr Res. 2010; 67(1): 1-8.
122. Behrman RE, Butler AS, editors. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention; 2007;10:313-45
123. Walsh BH, Neil J, Morey J, Yang E, Silvera MV, Inder TE, *et al.* The Frequency and Severity of Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Infants with Mild Neonatal Encephalopathy. J Pediatr. 2017; 187:26-33
124. Vohr B, Ment LR. Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. Early Hum Dev. 1996;44(1):1-16.
125. Ekici B, Aydınli N, Aydın K, Çalışkan M, Eraslan E, Özmen M. Epilepsy in children with periventricular leukomalacia. Clin Neurol Neurosurg. 2013;115(10):2046-8

126. Romero-Guzman GJ, Lopez-Muñoz F. Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review. *Rev Neurol.* 2017; 65(2):57-62.
127. Tusor N, Arichi T, Counsell SJ, Edwards AD. Brain development in preterm infants assessed using advanced MRI techniques. *Clin Perinatol.* 2014;41(1):25-45
128. Litt CM, Rosenberg PA. The challenge of understanding cerebral white matter injury in the premature infant. *Neuroscience.* 2014;12(276):216-38.
129. Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, *et al.* Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics.* 2006;117(3):828-35.
130. Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral palsy. *The Lancet.* 2014;5(383):1240-9.
131. Han TR, Bang MS, Lim JY, Yoon BH, Kim IW. Risk factors of cerebral palsy in preterm infants. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(4):297-303.
132. Hayakawa K, Kanda T, Hashimoto K, Okuno Y, Yamori Y. MR of spastic tetraplegia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18(2):247-53.
133. Maurer U. Etiologies of cerebral palsy and classical treatment possibilities. *Wien Med Wochenschr.* 2002; 152:14-8.
134. Ricci D, Anker S, Cowan F, Pane M, Gallini F, Luciano R, *et al.* Thalamic atrophy in infants with PVL and cerebral visual impairment. *Early Hum Dev.* 2006;82(9):591-5.

135. Fernandes LV, Goulart AL, Santos AM, Barros MC, Guerra CC, Kopelman BI. Neurodevelopmental assessment of very low birth weight preterm infants at corrected age of 18-24 months by Bayley III scales. *J Pediatr.* 2012;88(6):471-78.
136. Miller S.P, Shevell M.I, Patenaude Y, O'Gorman A.M. Neuromotor spectrum of periventricular leukomalacia in children born at term. *Pediatric Neurology.* 2000;23(2):155-9.
137. Rennie J.M., Hagmann C.F., Robertson N.J. Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(5):398-407.
138. Chen CC, Huang CB, Chung MY, Huang LT, Yang CY. Periventricular echogenicity is related to delayed neurodevelopment of preterm infants. *Am J Perinatol.* 2004;21(8):483-9.
139. Chasco A, Pallás C.R, Miralles M, Medina MC, Simón de la Heras R, Rodríguez-Giménez E. Leucomalacia periventricular e hiperecogenicidad persistente: relación entre hallazgos ecográficos y secuelas. *An Esp Pediatr.* 1997;46(5):471-6.
140. De Vries LS, Benders MJ, Groenendaal F. Imaging the premature brain: ¿ultrasound or MRI? *Neuroradiology.* 2013;55(2):13-22.
141. Veyrac C, Couture A, Saguintaah M, Baud C. Brain ultrasonography in the premature infant. *Pediatr Radiol.* 2006;36(7):626-35.
142. De Vries LS, Cowan FM. Evolving understanding of hypoxic ischemic encephalopathy in the term infant. *Semin Pediatr Neurol* 2009;16(4):216-25.

143. Govaert P, De Vries LS. An atlas of neonatal brain sonography, 2nd Edition, Cambridge: MacKeith Press; 2010
144. Uman LS. Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 20(1): 57–59.
145. Harris JD, Quatman CE, Manring MM, Siston RA, Flanigan DC. How to write a systematic review. *Am J Sports Med.* 2014;42(11):2761-8.
146. Charbonneau DH. The Cochrane Library. *J Med Libr Assoc.* 2005; 93(3): 409–410.
147. Korevaar DA, Wang J, van Enst WA, Leeflang MM, Hooft L, Smidt N, *et al.* Reporting diagnostic accuracy studies: some improvements after 10 years of STARD. *Radiology* 2015;274:781-9.
148. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: Una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135(11):507-11
149. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339: b2700.
150. Meijler G. Neonatal Cranial Ultrasonography. 2nd Ed, Berlin: Springer; 2012.
151. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, *et al.* Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human

development neonatal research network, January 1995 through December 1996.

NICHHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2001;107(1): E1.

152. Mulas F, Smeyers P, Téllez de Meneses M, Menor F. Periventricular leukomalacia: neurological and radiological sequelae and long term neuropsychological repercussions. *Rev Neurol*. 2000;31(3):243-52.

153. Bauder FH, Von Siebenthal K, Bucher HU. Ultrasonically established cystic periventricular leukomalacia (PVL): incidence and associated factors in Switzerland 1995-1997. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2000;204(2):68-73.

154. Wang LW, Lin YC, Tu YF, Wang ST, Huang CC; Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. Isolated Cystic Periventricular Leukomalacia Differs from Cystic Periventricular Leukomalacia with Intraventricular Hemorrhage in Prevalence, Risk Factors and Outcomes in Preterm Infants. *Neonatology*. 2017;111(1):86-92.

155. Amess PN, Baudin J, Townsend J, Meek J, Roth SC, Neville BG, *et al*. Epilepsy in very preterm infants: neonatal cranial ultrasound reveals a high-risk subcategory. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40(11):724-30.

156. Bass WT. Periventricular Leukomalacia. *NeoReviews*. 2011;12(2):76-83

157. Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan F, Azzopardi D, *et al*. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics*. 2001;107(4):719-27.

158. Volpe JJ. Cerebral white matter injury of the premature infant-more common than you think. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):176-80.

159. Hernández-Cabrera MA, Flores-Santos R, García-Quintanilla JF, Hernández-Herrera RJ, Alcalá-Galván LG, Castillo-Martínez NE. Periventricular leukomalacia prevalence in premature newborn. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2009;47(2):147-50.
160. Sugiura T, Goto T, Ueda H, Ito K, Kakita H, Nagasaki R, *et al.* Periventricular leukomalacia is decreasing in Japan. *Pediatr Neurol.* 2012;47(1):35-9.
161. Kuban KC, Allred EN, Dammann O, Pagano M, Leviton A, Share J, *et al.* Topography of cerebral white-matter disease of prematurity studied prospectively in 1607 very-low-birthweight infants. *J Child Neurol.* 2001;16(6):401-8.
162. Barría RM, Flández-J A. Leukomalacia and periventricular echogenicity in very low birth weight premature infants. *Rev Neurol.* 2008;47(1):16-20.
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;41(6):754-61.
164. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(5):805-9.
165. Hoon AH Jr. Neuroimaging in cerebral palsy: Patterns of brain dysgenesis and injury. *J Child Neurol.* 2005;20(12):936-9.
166. Rademaker KJ, Uiterwaal CS, Beek FJ, Van Haastert IC, Lieftink AF, Groenendaal F, *et al.* Neonatal cranial ultrasound versus MRI and neurodevelopmental outcome at school age in children born preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(6):489-93.

167. Barnette AR, Horbar JD, Soll RF, Pfister RH, Nelson KB, Kenny MJ, *et al.* Neuroimaging in the evaluation of neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2014; 133(6):1508-17.
168. Sánchez Fernández I, Morales-Quezada JL, Law S, Kim P. Prognostic Value of Brain Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-analysis. *J Child Neurol*. 2017;32(13):1065-73
169. Kinney H.C. The Near-Term (Late Preterm) Human Brain and Risk for Periventricular Leukomalacia: A Review. *Seminars in Perinatology*. 2006;30(2):81-8.
170. Vergani P, Locatelli A, Doria V, Assi F, Paterlini G, Pezzullo J, *et al.* Intraventricular Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants. *Obstet Gynecol*. 2004;104(2):225-31.
171. Suzuki J, Miyajima T, Fujii T. Epidemiological study of cerebral palsy in Shiga Prefecture, Japan, during 1977-2000. Part 2: etiologies and risk factors of cerebral palsy in Shiga prefecture. *No To Hattatsu*. 2009;41(4):279-83.
172. O'Shea TM. Diagnosis, treatment, and prevention of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol*. 2008; 51(4):816-28.
173. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(2):153-61
174. Denzler A, Burkhardt T, Natalucci G, Zimmermann R. Latency after preterm prelabor rupture of the membranes: Increased risk for periventricular leukomalacia. *J Pregnancy*. 2014(8):874984.



175. De Vries L.S, Eken P, Groenendaal F, Rademaker K.J, Hoogervorst B, Bruinse H.W. Antenatal onset of haemorrhagic and/or ischaemic lesions in preterm infants: Prevalence and associated obstetric variables. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;78(1):51-6.
176. Herzog M, Cerar LK, Sršen TP, Verdenik I, Lučovnik M. Impact of risk factors other than prematurity on periventricular leukomalacia. A population-based matched case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 187:57-9
177. Hatzidaki E, Giahnakis E, Maraka S, Korakaki E, Manoura A, Saitakis E, *et al.* Risk factors for periventricular leukomalacia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(1):110-5.
178. Silveir R.C, Procianoy R.S, Dill J.C, Da Costa C.S, Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis. *Jornal de Pediatria.* 2008;84(3):211-6.
179. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19(3):290-7.
180. Meberg A, Broch H. Etiology of cerebral palsy. *J Perinat Med.* 2004;32(5):434-9.
181. Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Müller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia. *Eur J Pediatr.* 2000;159(9):663-70.

182. Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, De Santolo A, Acciano S. Obstetric risk factors for periventricular leukomalacia among preterm infants. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1998;105(8):865-71.
183. Hatzidaki E, Giahnakis E, Maraka S, Korakaki E, Manoura A, Saitakis E, *et al*. Risk factors for periventricular leukomalacia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(1):110-5
184. 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;96(11):1582-7.
185. Blumenthal I. Periventricular leucomalacia: a review. *Eur J Pediatr*. 2004;163(8):435-42.
186. Folkerth RD. Periventricular leukomalacia: overview and recent findings. *Pediatr Dev Pathol*. 2006;9(1):3-13.
187. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res*. 2001;50(5):553-62.
188. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):165-77.
189. Clark EA, Varner M. Impact of preterm PROM and its complications on long-term infant outcomes. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(2):358-69.

190. Al Tawil KI, El Mahdy HS, Al Rifai MT, Tamim HM, Ahmed IA, Al Saif SA. Risk factors for isolated periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol.* 2012;46(3):149-53.
191. Ikonen RS, Janas MO, Koivikko MJ, Laippala P, Kuusinen EJ. Hyperbilirubinemia, hypocarbia and periventricular leukomalacia in preterm infants: relationship to cerebral palsy. *Acta Paediatr.* 1992;81(10):802-7.
192. Steggerda SJ, Leijser LM, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Neonatal cranial ultrasonography: How to optimize its performance. *Early Hum Dev* 2009; 85(2):93-9.
193. Barría RM, Flández-J A. Leukomalacia and periventricular echogenicity in very low birth weight premature infants. *Rev Neurol.* 2008;47(1):16-20.
194. Franco A, Neal K. Neonatal cranial ultrasound: current perspectives. *Reports Med Imaging.* 2013; 6:93-103.
195. Kuban KC, Allred EN, Dammann O, Pagano M, Leviton A, Share J, *et al.* Topography of cerebral white-matter disease of prematurity studied prospectively in 1607 very-low-birthweight infants. *J Child Neurol.* 2001;16(6):401-8.
196. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(5):334-40.
197. Gitto S, Messina C, Mauri G, Aliprandi A, Sardanelli F, Sconfienza LM. Dynamic high-resolution ultrasound of intrinsic and extrinsic ligaments of the wrist: How to make it simple. *Eur J Radiol.* 2017; 87:20-35.

198. Zhang YZ, Xu T, Gong H-Y, *et al.* Application of high-resolution ultrasound, real-time elastography, and contrast-enhanced ultrasound in differentiating solid thyroid nodules. *Medicine*. 2016;95(45): e5329.
199. Zhang, Haixian *et al.* High-Resolution Ultrasound of Schwannomas of the Limbs: Analysis of 72 Cases. *Ultrasound Med Biol*. 2016; 42(11):2538-44.
200. Breiner A, Qrimli M, Ebadi H, Alabdali M, Lovblom LE, Abraham A, *et al.* Peripheral nerve high-resolution ultrasound in diabetes. *Muscle Nerve*. 2017;55(2):171-8.
201. Kapoor S, Rodriguez D, Mitchell K, Wüthrich RP. High Resolution Ultrasonography for Assessment of Renal Cysts in the PCK Rat Model of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(2):186-96.
202. Sieber DA, Stark RY, Chase S, Schafer M, Adams WP. Clinical Evaluation of Shaped Gel Breast Implant Rotation Using High-Resolution Ultrasound. *Aesthet Surg J*. 2017; 37(3):290-6.
203. Mondal P, Mukhopadhyay J, Sural S, *et al.* A robust method for ventriculomegaly detection from neonatal brain ultrasound images. *J Med Syst*. 2012;36(5):2817-28.
204. McLean G, Coombs P, Sehgal A, Paul E, Zamani L, Gilbertson T, *et al.* Measurement of the lateral ventricles in the neonatal head: comparison of 2-D and 3-D techniques. *Ultrasound Med Biol*. 2012;38(12):2051-7.

205. Brouwer MJ, de Vries LS, Groenendaal F, Koopman C, Pistorius LR, Mulder EJ, *et al.* New reference values for the neonatal cerebral ventricles. *Radiology*. 2012;262(1):224-33.
206. Anderson NG, Laurent I, Cook N, Woodward L, Inder TE. Growth rate of corpus callosum in very premature infants. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(10):2685-90.
207. Armstrong DL, Bagnall C, Harding JE, Teele RL. Measurement of the subarachnoid space by ultrasound in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86(2):124-26.
208. Wenghoefer M, Ettema AM, Sina F, Geipel A, Kuijpers-Jagtman AM, Hansmann H, *et al.* Prenatal ultrasound diagnosis in 51 cases of holoprosencephaly: craniofacial anatomy, associated malformations, and genetics. *Cleft Palate Craniofac J*. 2010;47(1):15-21.
209. Epelman M, Daneman A, Blaser SI, Ortiz-Neira C, Konen O, Jarrín J, *et al.* Differential diagnosis of intracranial cystic lesions at head US: correlation with CT and MR imaging. *Radiographics*. 2006;26(1):173-196.
210. Kurian J, Sotardi S, Liszewski MC, Gomes WA, Hoffman T, Taragin BH. Three-dimensional ultrasound of the neonatal brain: technical approach and spectrum of disease. *Pediatr Radiol*. 2017;47(5):613-27.
211. Riccabona M. Potential role of 3DUS in infants and children. *Pediatr Radiol*. 2011; 41(1):228-37

212. McLean G, Coombs P, Sehgal A, Paul E, Zamani L, Gilbertson T, *et al.* Measurement of the lateral ventricles in the neonatal head: comparison of 2-D and 3-D techniques. *Ultrasound Med Biol.* 2012; 38(12):2051-7.
213. Riccabona M. Neonatal neurosonography. *Eur J Radiol.* 2014; 83(9):1495-1506
214. De Vries LS, Eken P, Groenendaal F, van Haastert IC, Meiners LC. Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics.* 1993;24(5):263-8.
215. Kwon SH, Vasung L, Ment LR, Huppi PS. The role of neuroimaging in predicting neurodevelopmental outcomes of preterm neonates. *Clin Perinatol.* 2014;41(1):257-83.
216. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr.* 2015;169(4):397-403.
217. Hoon AH Jr. Neuroimaging in cerebral palsy: Patterns of brain dysgenesis and injury. *J Child Neurol.* 2005;20(12):936-9.
218. Miller RW. Special susceptibility of the child to certain radiation-induced cancers. *Environ Health Perspect.* 1995;103(6):41-44
219. American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. Risk of ionizing radiation exposure to children: a subject review. *Pediatrics.* 1998;101(4):717-19

220. Hall P, Adami HO, Trichopoulos D, Pedersen NL, Laggiou P, Ekblom A, *et al.* Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study. *BMJ.* 2004;328(7430):19
221. Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(2):289-96
222. Amis ES Jr, Butler PF, Applegate KE, Birnbaum SB, Brateman LF, Hevezi JM, *et al.* American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine. *J Am Coll Radiol.* 2007;4(5):272-84
223. Hsieh DT, Chang T, Tsuchida TN, Vezina LG, Vanderver A, Siedel J, *et al.* New-onset afebrile seizures in infants: role of neuroimaging. *Neurology.* 2010;74(2):150-56
224. Chau V, Poskitt KJ, Sargent MA, Lupton BA, Hill A, Roland E, *et al.* Comparison of computer tomography and magnetic resonance imaging scans on the third day of life in term newborns with neonatal encephalopathy. *Pediatrics.* 2009;123(1):319-26
225. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, *et al.* Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2002;58(12):1726-38
226. Miller SP, Cozzio CC, Goldstein RB, Ferriero DM, Partridge JC, Vigneron DB, *et al.* Comparing the diagnosis of white matter injury in premature newborns with serial MR imaging and transfontanel ultrasonography findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(8):1661-69

227. Miller SP, Ferriero DM. From selective vulnerability to connectivity: insights from newborn brain imaging. *Trends Neurosci.* 2009;32(9):496-505
228. Krishnan P, Shroff M. Neuroimaging in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Indian J Pediatr.* 2016;83(9):995-1002.
229. Anca IA. Hypoxic ischemic cerebral lesions of the newborn-ultrasound diagnosis. Pictorial essay. *Med Ultrason.* 2011;13(4):314-9.
230. Horsch S, Skiold B, Hallberg B, Nordell B, Nordell A, Mosskin M, *et al.* Cranial ultrasound and MRI at term age in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2010; 95(5):310-14.
231. Mathur AM, Neil JJ, McKinstry RC, Inder TE. Transport, monitoring, and successful brain MR imaging in unsedated neonates. *Pediatr Radiol.* 2008;38(3):260-64
232. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 2006; 355:685-94
233. Van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser LM. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. *Semin Perinatol.* 2010;34(1):28-38
234. Juul S. Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischaemic brain damage. *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91(438):36-42
235. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Collaborative Group: effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(20):2669-76



236. Shankaran S, Laptook A. Challenge of conducting trials of neuroprotection in the asphyxiated term infant. *Semin Perinatol.* 2003;27(4):320-32
237. Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz R, Staib LH, Tageldin M, Colson E, *et al.* Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. *Pediatrics.* 2003;111(5):939-48
238. Pinto-Martin JA, Whitaker AH, Feldman JF, Van Rossem R, Paneth N. Relation of cranial ultrasound abnormalities in low-birthweight infants to motor or cognitive performance at ages 2, 6, and 9 years. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41(12):826-33
239. Stewart AL, Rifkin L, Amess PN, Kirkbride V, Townsend JP, Miller DH, *et al.* Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. *Lancet.* 1999;353(9165):1653-57
240. Tooley JR, Eagle RC, Satas S, Thoresen M. Significant head cooling can be achieved while maintaining normothermia in the newborn piglet. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(3):262-66
241. Strunk T, Hartel C, Schultz C. Does erythropoietin protect the preterm brain? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(4):364-66
242. Gressens P, Besse L, Robberecht P, Gozes I, Fridkin M, Evrard P. Neuroprotection of the developing brain by systemic administration of vasoactive intestinal peptide derivatives. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;288(3):1207-13

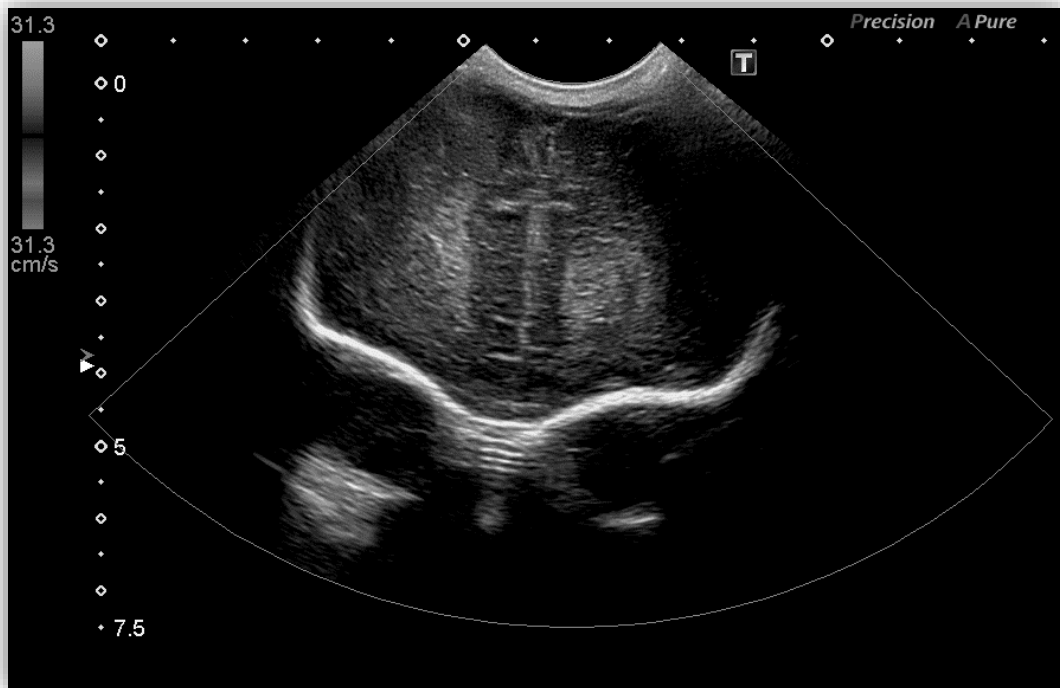
## ANEXOS

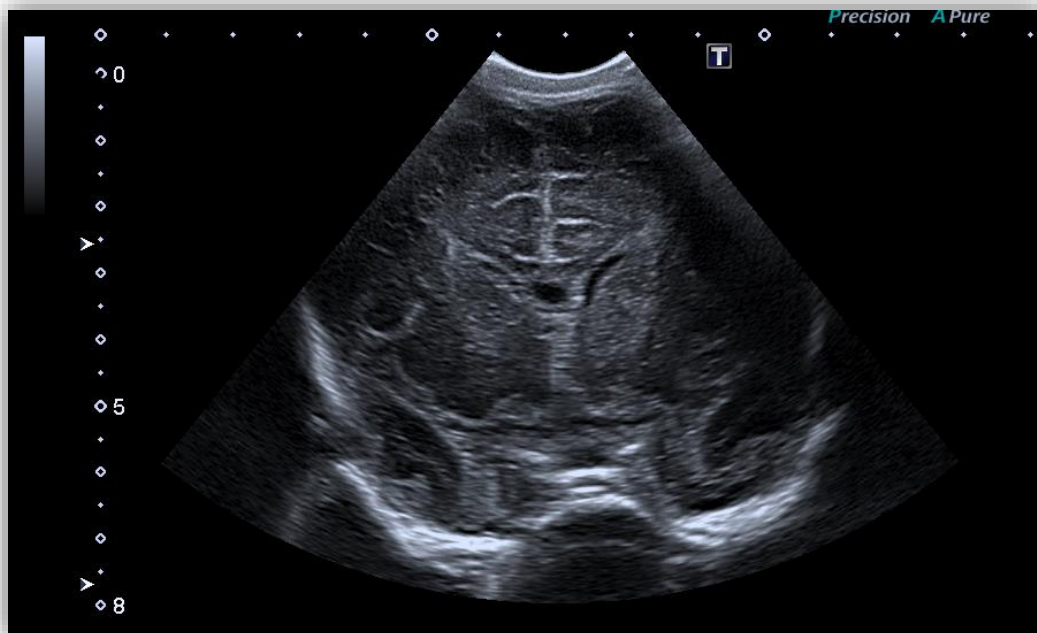
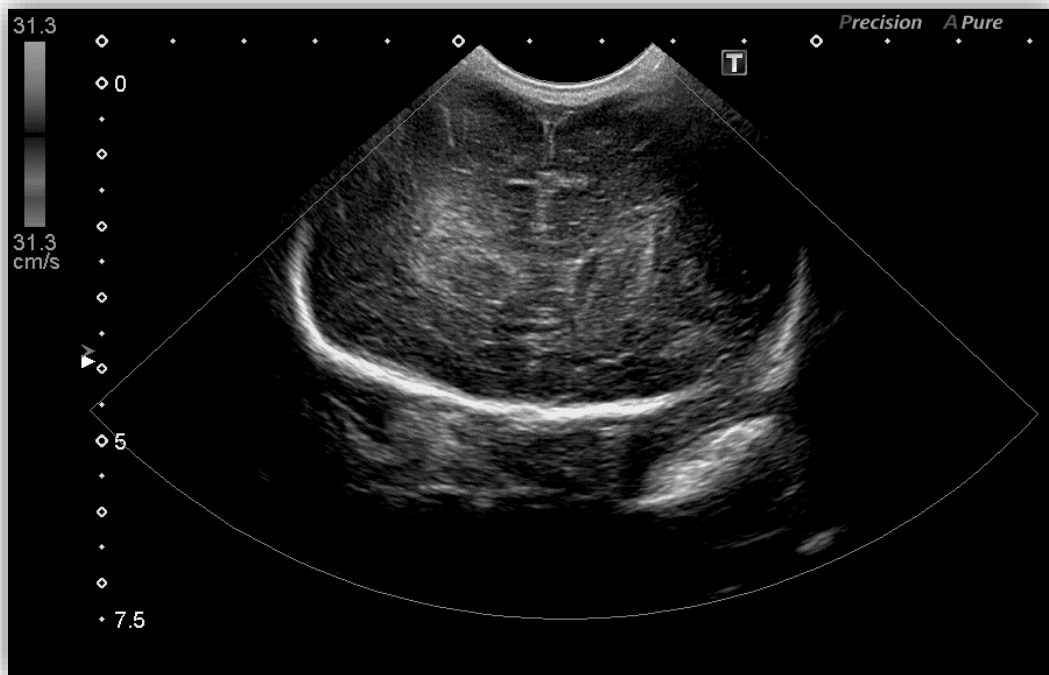
## ANEXOS

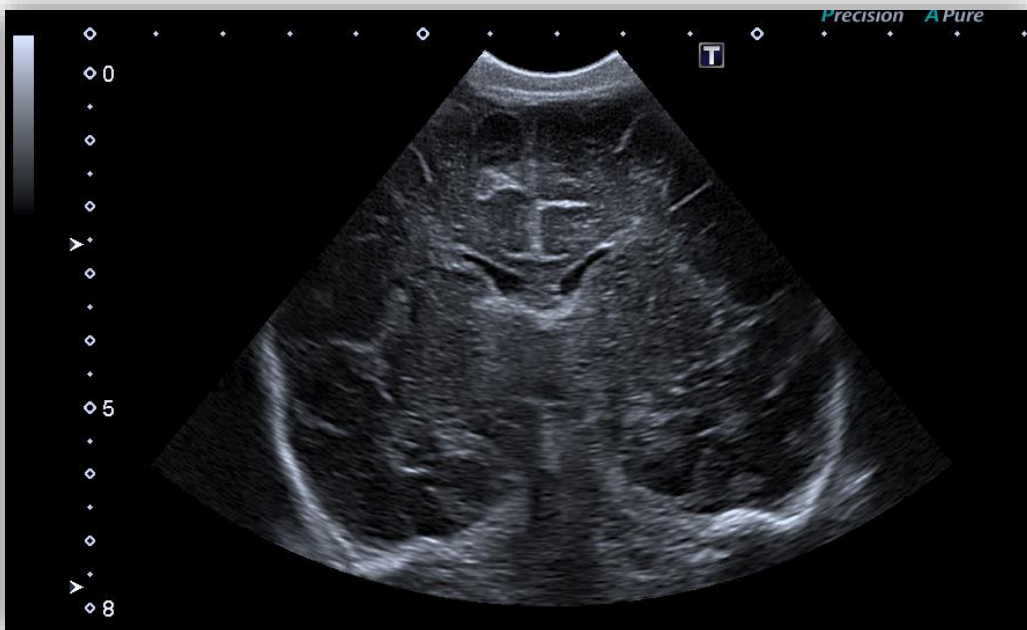
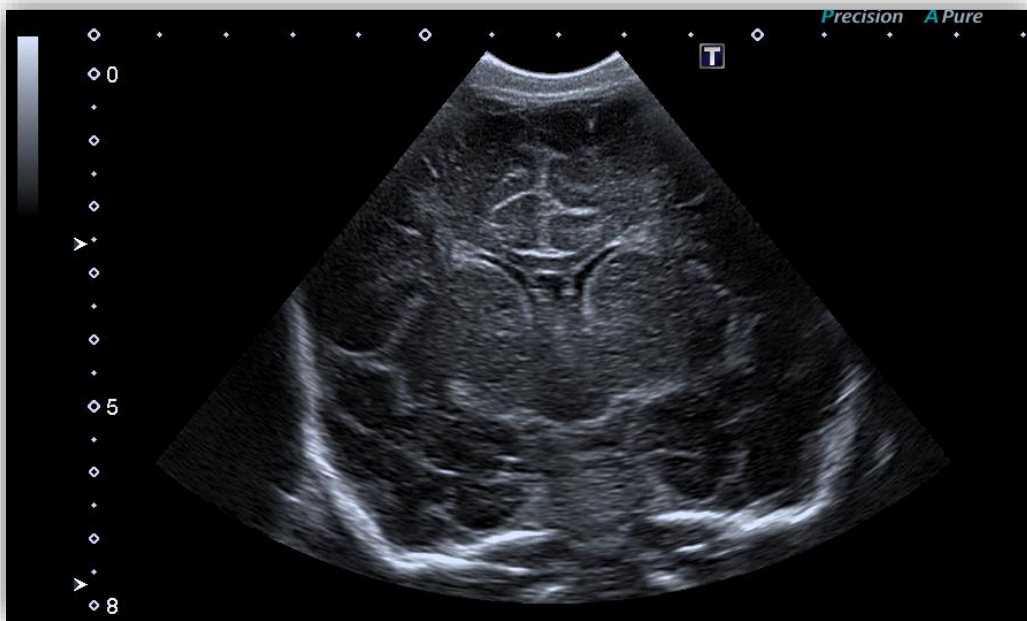
### ANEXO 1: IMÁGENES DEL PROTOCOLO DE ECOGRAFÍA CEREBRAL TRANSFONTANELAR.

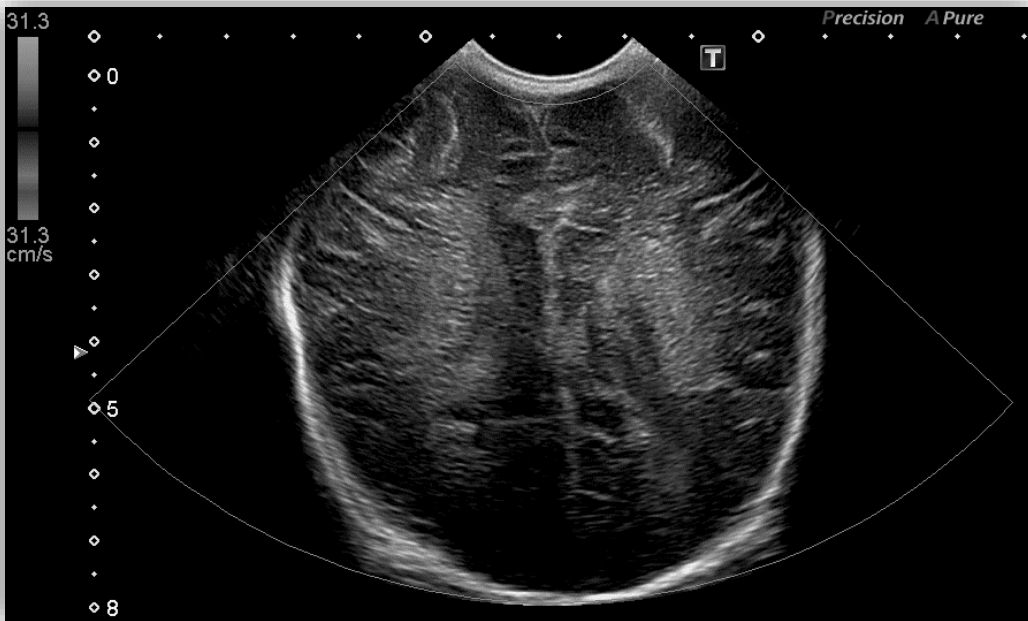
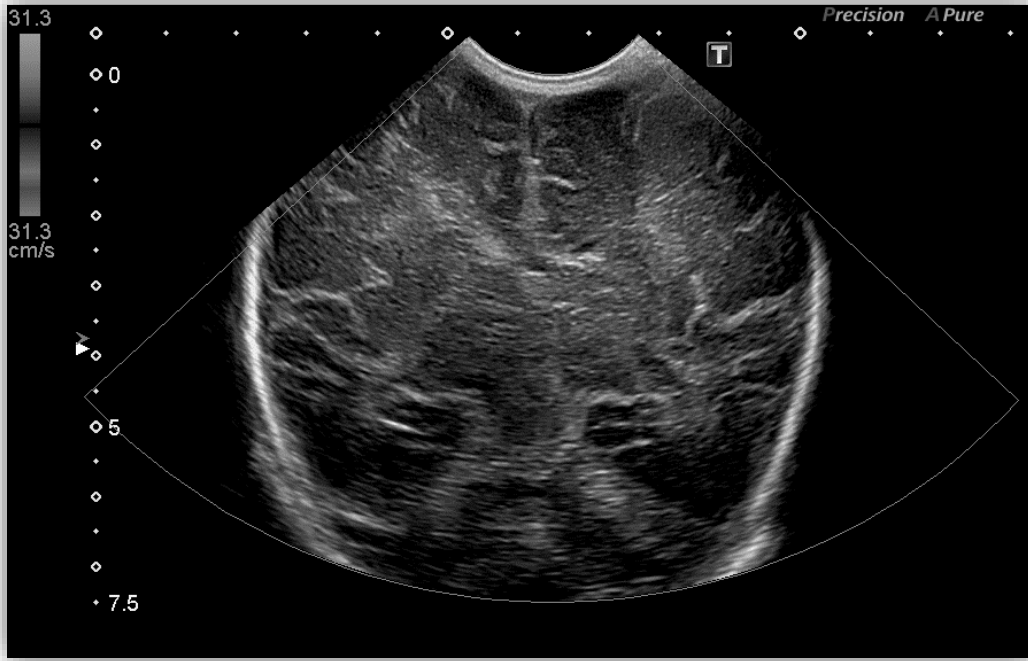
#### CORTES CORONALES:

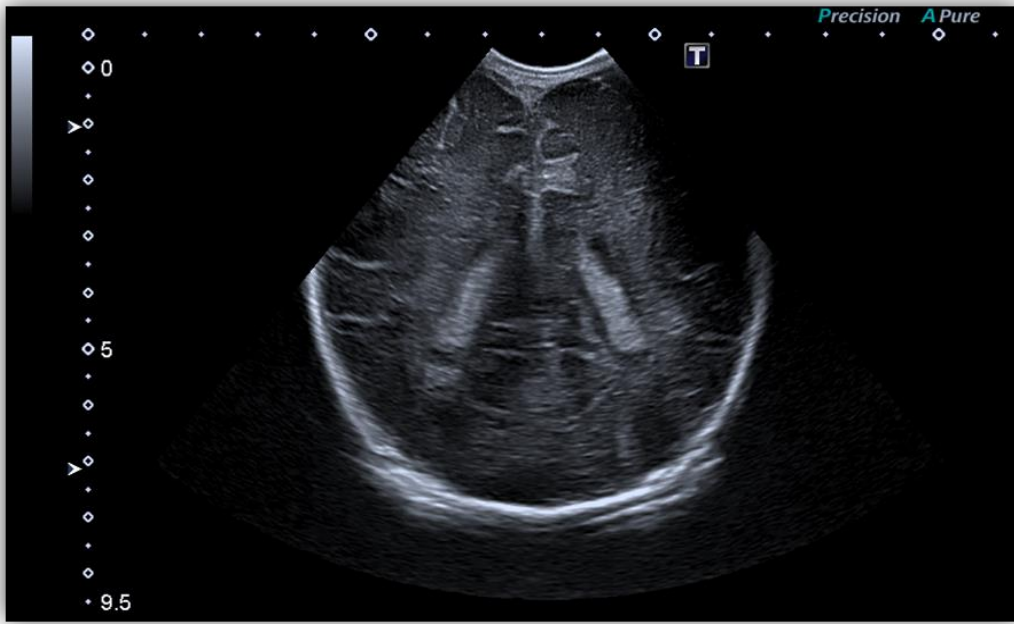
En los cortes coronales se identifican principalmente las siguientes estructuras: la fisura interhemisférica, los lóbulos frontales, las cisuras silvianas, los núcleos caudado, putamen globus pallidus, los lóbulos temporales, los ventrículos laterales, el tercer ventrículo, el tálamo, el cerebelo, la placa cuadrigeminal, el cuarto ventrículo, los plexos coroideos, los lóbulos parietales y occipitales.











## CORTES SAGITALES:

A través de la fontanela anterior, desde un extremo lateral, pasando por la línea media hasta el extremo contralateral, se visualizan principalmente las siguientes estructuras: el giro cingulado, el cuerpo caloso, el tercer ventrículo, el plexo coroideo, el tronco cerebral, el cuarto ventrículo, los ventrículos laterales, el núcleo caudado, el tálamo, el surco caudo-talámico, los hemisferios cerebelosos, los lóbulos frontales, parietales y temporales, y la cisura silviana.





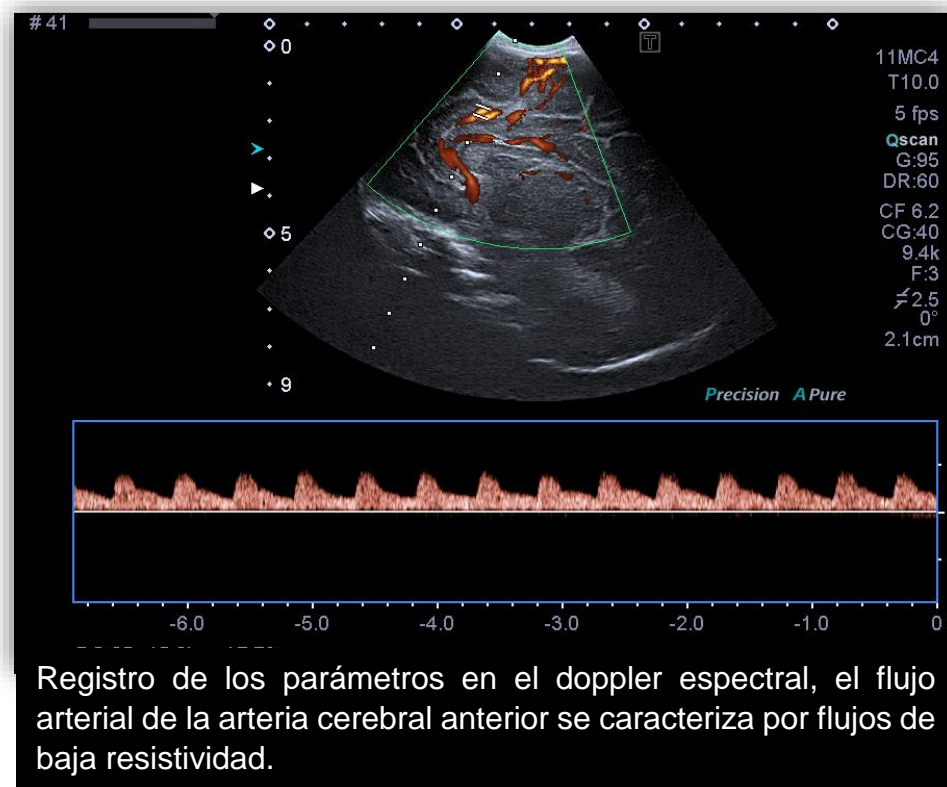


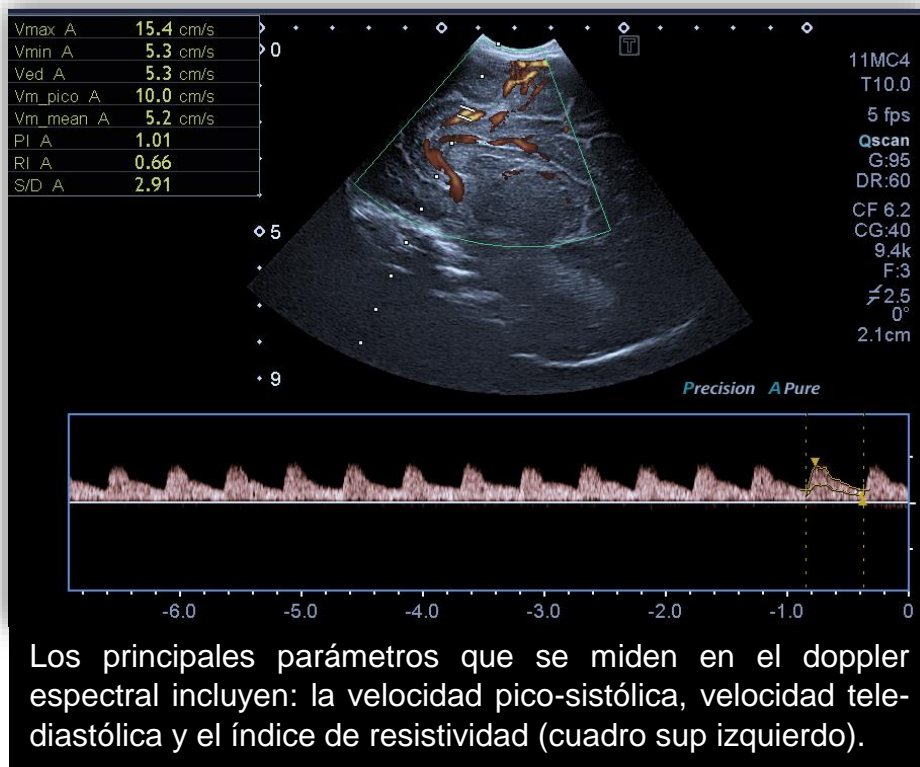




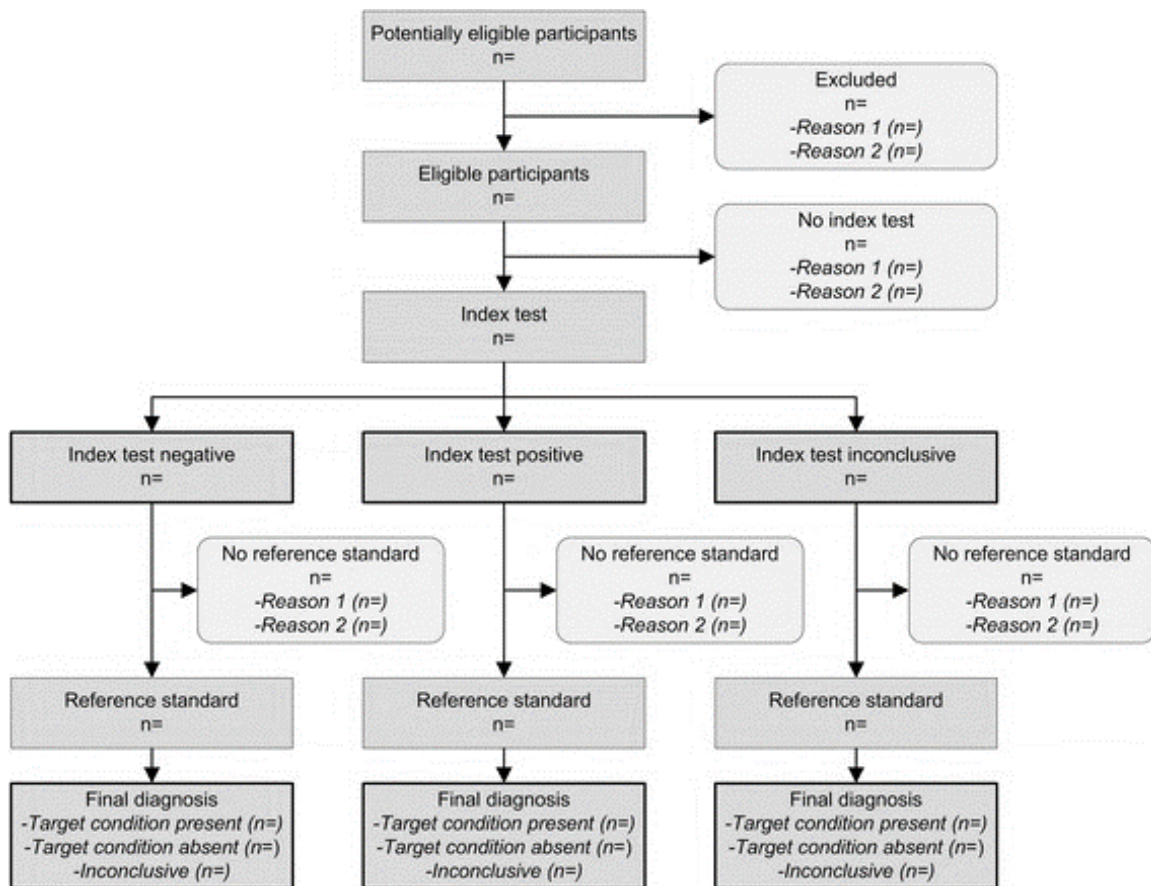
## PROTOCOLO DEL ESTUDIO DOPPLER COLOR:

En las imágenes doppler-color y doppler-potencia se valoran los parámetros del flujo sanguíneo cerebral en las arterias cerebrales anteriores y medias.

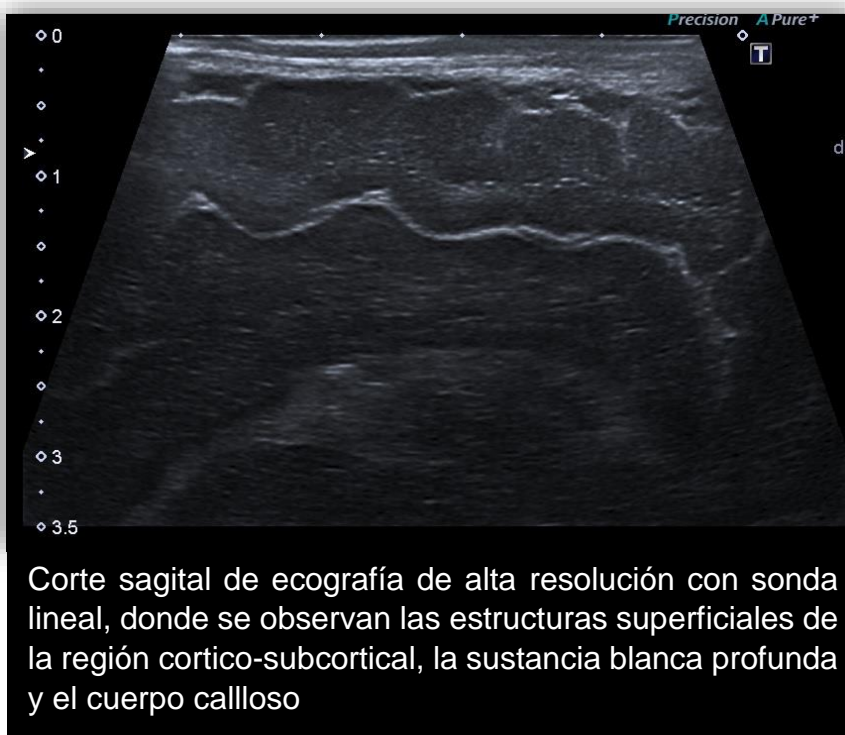
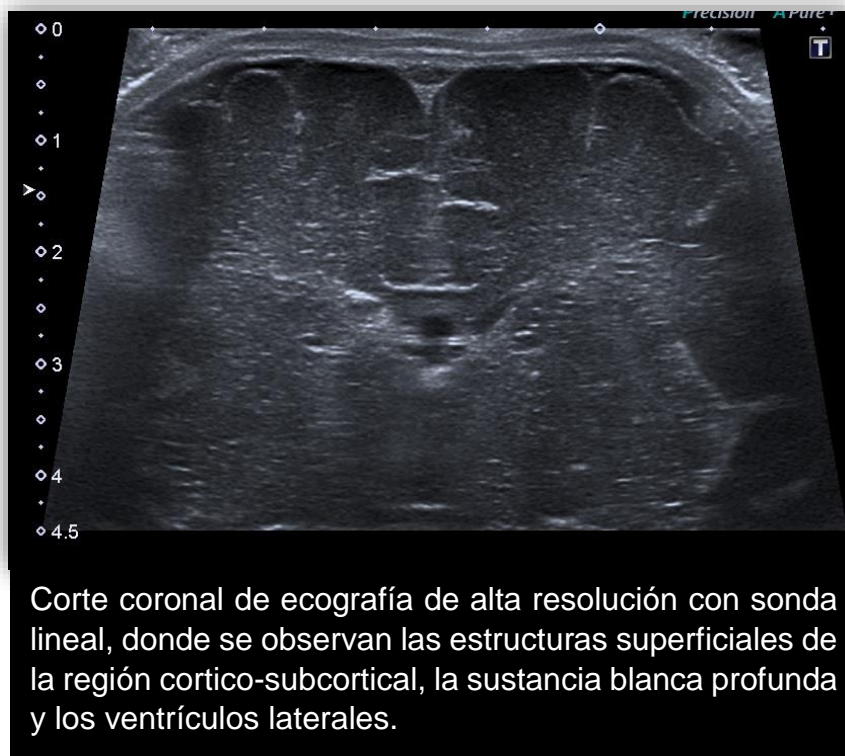


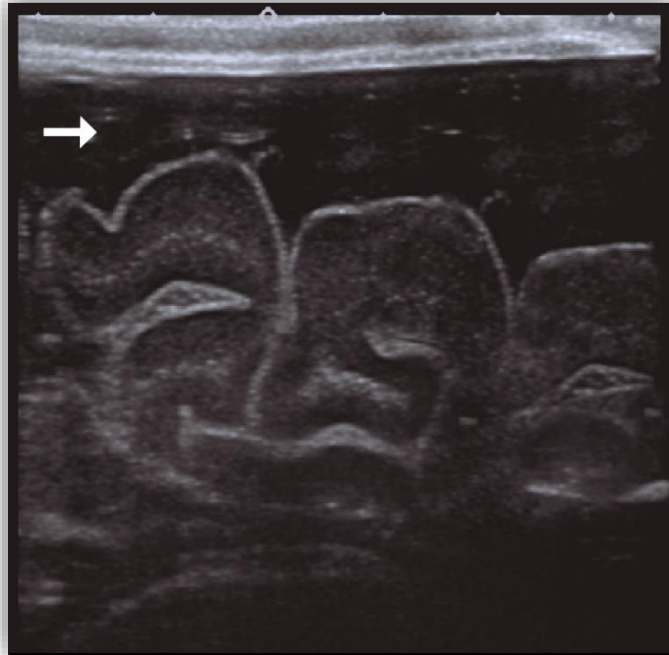


**ANEXO 2: DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA PUBLICACIÓN DE ESTUDIOS DE PRECISIÓN DIAGNÓSTICA (STARD):** tomado de Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ.* 2015;351:h5527. doi:10.1136/bmj.h5527.

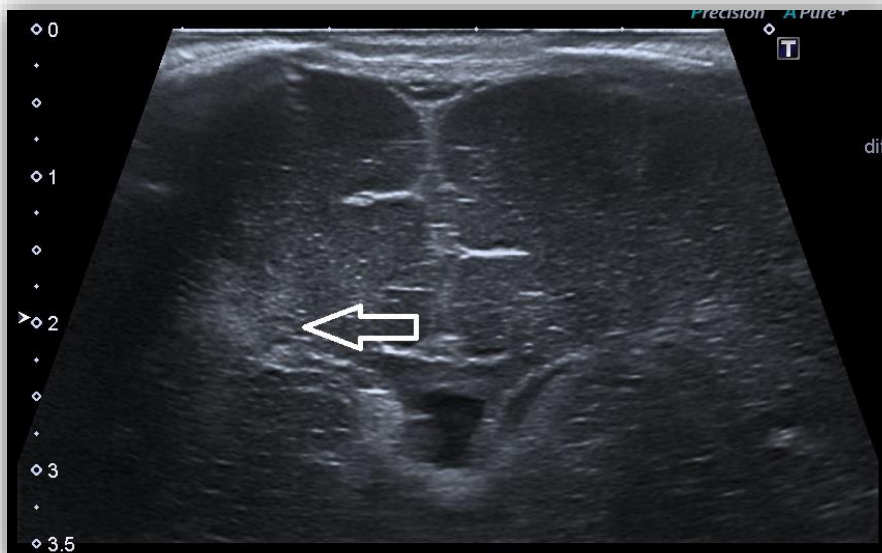


**ANEXO 3: IMÁGENES ECOGRÁFICAS DE ECOGRAFÍA CEREBRAL TRANSFONTANELAR OBTENIDAS POR SONDAS ESPECÍFICAMENTE DISEÑADAS PARA ECOGRAFÍA NEONATAL.**





Corte sagital de ecografía de alta resolución con sonda lineal, donde se observa una colección hemorrágica extra-axial (flecha).



Corte coronal de ecografía de alta resolución con sonda lineal, donde se observa aumento de la ecogenicidad periventricular en relación con signos de LPV (flecha).



**ANEXO 4. PROTOCOLO DE CRIBADO CON ECOGRAFIA TRANSFONTANELAR**

| <b>Protocolo de cribado con ecografía transfontanelar en prematuros</b>  |                                |                                |                |                |
|--|--------------------------------|--------------------------------|----------------|----------------|
| <b>Edad en semanas</b>   | <b>23 - 26</b>                 | <b>27 - 29</b>                 | <b>29 - 32</b> | <b>32 - 35</b> |
| <b>Edad postnatal a la que se recomienda el cribado</b>  | Día 1, 2 y 3                   | Día 1                          | Día 1          | Día 1          |
|  | 1 semana                       | 1 semana                       | 1 semana       | 1 semana       |
|  | 2 semanas                      | 2 semanas                      |                |                |
|  | Cada semana hasta la semana 31 | Cada semana hasta la semana 31 | 3 semanas      | 3 semanas      |
|  | Alternando hasta la semana 36  | Hasta la semana 36             |                |                |
|  | Término                        | Término                        | Término        | Término        |
| <i>Tomada de Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. Early Hum Dev 2006; 82: 827-35.</i> |                                |                                |                |                |

