

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA PREMATURIDAD

ALFREDO CERISOLA¹, FEDERICO BALTAR¹

¹Unidad Académica de Neuropediatría, Facultad de Medicina, Universidad de la República (UDELAR). Centro Hospitalario Pereira Rossell

Dirección postal: Alfredo Cerisola, Bulevar Artigas 1590, CP 11600, Montevideo - Uruguay

E-mail: alfredocerisola@gmail.com

Resumen

Los nacimientos prematuros representan un indicador importante de salud de un país. Estos niños tienen un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad. Las principales lesiones encefálicas en los prematuros incluyen lesiones de la sustancia blanca, hemorragias intracraneanas y lesiones cerebelosas, que pueden ser detectadas mediante ecografía encefálica y resonancia magnética, siendo esta última la técnica más sensible. Estas lesiones pueden tener repercusión a largo plazo en el neurodesarrollo de los prematuros, con un mayor riesgo de parálisis cerebral, trastornos cognitivos, conductuales, sensoriales y del aprendizaje, entre otros. Es fundamental aplicar estrategias de prevención y atención temprana para reducir las consecuencias negativas de las lesiones encefálicas asociadas a la prematuridad.

Palabras claves: prematuridad, leucomalacia periventricular, hemorragia intracraneana, trastornos del neurodesarrollo, parálisis cerebral.

Abstract

Neurological consequences of prematurity

Premature births are an important health indicator for a country. These children have a higher risk of mortality and morbidity. The main brain injuries in preterm infants include white matter injuries, intracranial hemorrhages, and cerebellar injuries. These injuries can be detected through brain ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI), with MRI being the most sensitive technique. Perinatal brain injuries may have long-term consequences on the neurodevelopment of preterm infants, with an increased risk of cerebral palsy, cognitive,

behavioral, sensory, and learning disorders, among others. It is key to implement prevention strategies and early intervention to reduce the negative consequences of brain injuries associated with prematurity.

Key words: prematurity, periventricular leukomalacia, intracranial hemorrhage, neurodevelopmental disorders, cerebral palsy.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que, anualmente, 15 millones de niños nacen prematuros. Los nacimientos prematuros son uno de los principales indicadores de salud de un país. Las tasas de sobrevivencia de los prematuros difieren dependiendo de la calidad en medicina neonatal y el status socio-económico del país. Están asociados con una alta mortalidad, morbilidad y muy altos costos, relacionados principalmente a los niños que desarrollan trastornos del neurodesarrollo¹. En los países desarrollados, entre un 64-75% de la mortalidad infantil está vinculada a la prematuridad, así como un 42-47% de los casos de parálisis cerebral (PC), 27% de los casos de trastornos cognitivos y de 37% y 23% de los casos de trastornos visuales y auditivos severos, respectivamente².

Principales tipos de lesiones encefálicas en los prematuros

Los principales tipos de lesión encefálica en los recién nacidos prematuros son: a) las lesiones de la sustancia blanca (SB), generalmente asociadas a alteraciones axonales y neuronales a nivel de corteza cerebral y otras zonas de sus-

tancia gris; b) hemorragias intracraneanas (HIC) que incluyen las hemorragias de la matriz germinal, las intraventriculares, y las intraparenquimatosas, c) lesiones del cerebelo³.

Las lesiones de SB incluyen:

- a) la leucomalacia periventricular (LPV) quística;
- b) LPV no quística (con múltiples focos de necrosis microscópicos) (Figura 1) y
- c) lesiones de SB difusas no necróticas.

La incidencia de LPV quística ha disminuido significativamente. Sin embargo, los recién nacidos prematuros continúan experimentando lesiones de SB menos severas, pero que alteran la trayectoria del desarrollo normal de los componentes celulares de la SB y de la sustancia gris, con pérdida neuronal y una reducción de la arborización dendrítica y de la formación de sinapsis. Es importante tener en cuenta que, en el período neonatal, las lesiones de la sustancia blanca son clínicamente asintomáticas y que las consecuencias de estas lesiones se pondrán en evidencia más tardíamente⁴.

Las HIC se dividen en:

- Grado I, limitada a la matriz germinal subependimaria, a nivel del surco caudo-talámico;

- Grado II, con ruptura de la pared ventricular y extensión al espacio intraventricular, pero sin dilatación ventricular;

- Grado III intraventricular con dilatación ventricular, en las cuales el coágulo suele ocupar más del 50% del ventrículo en el plano parasagital;

- Grado IV, hemorragia parenquimatosa (Figura 2) que, estrictamente, corresponde a un infarto venoso periventricular con evolución hemorrágica, por lo cual es fundamental especificar la localización y el tamaño de la lesión⁵.

Las lesiones cerebelosas suelen estar relacionadas con hemorragias, que pueden tener diferentes tamaños y ocurrir en diferentes topografías^{5,6}.

Las lesiones encefálicas del prematuro serán más frecuentes cuanto menor la edad gestacional y el peso al nacimiento y cuantas más complicaciones perinatales presente el recién nacido (hipoxia-isquemia, infecciones, requerimientos de asistencia ventilatoria mecánica prolongada, broncodisplasia pulmonar, alteraciones metabólicas, ductus arterioso permeable, etcétera)^{4,5}.

Figura 1 | Leucomalacia periventricular con hiperintensidad de la señal en FLAIR (B-F) a nivel de la SB a predominio peritrigonal y posterior bilateral que contacta con la pared ventricular (→ en D), con contornos ventriculares irregulares y festoneados (→ en C) y adelgazamiento del sector posterior del cuerpo caloso (→ en A).

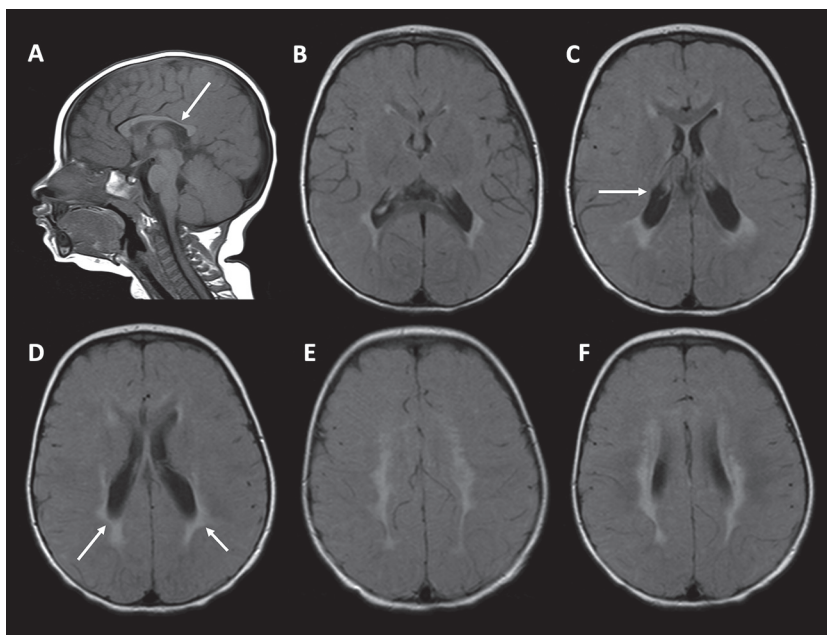
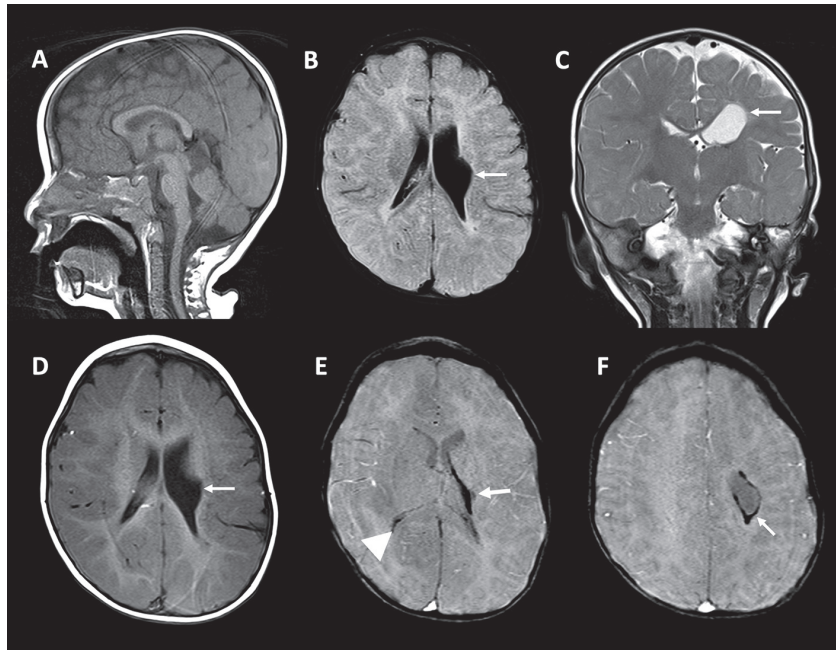


Figura 2 | HIC claramente identificable con señal hipointensa en las imágenes de susceptibilidad magnética (SWI) a nivel del surco caudotalámico izquierdo (→ en E), intraventricular (cabeza de flecha en E) e intraparenquimatoso (→ en F) + infarto venoso (HIC grado IV) que, en la evolución, genera quiste porencefálico que se comunica con el ventrículo lateral (→ en B, C, D), con imágenes de posible LMPV en T1 y T2/FLAIR (B-D)



Métodos de diagnóstico en la etapa perinatal: alcances y limitaciones

La ecografía encefálica y la resonancia magnética (RM) son las principales técnicas utilizadas para el diagnóstico de las lesiones encefálicas perinatales. La ecografía es un método no invasivo, de bajo costo, que no requiere trasladar al paciente fuera de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), por lo cual es la primera opción para evaluar a los pacientes en estas áreas. Aumenta su sensibilidad cuando es realizada en forma reiterada y cuando se utilizan varias ventanas (fontanela anterior, fontanela posterior, ventana mastoidea). Detecta imágenes quísticas en la SB y las imágenes de HIC de la matriz germinal, intraventriculares e intraparenquimatosas. Sin embargo, no es efectiva en detectar lesiones sutiles y/o difusas de SB ni alteraciones de la sustancia gris. Por otro lado, la RM es más sensible en detectar alteraciones leves o difusas, particularmente, las lesiones de la SB y las hemorragias cerebelosas (especialmente si se incluyen secuencias de susceptibilidad magnética), pero requiere el traslado del recién nacido fuera de la UCIN⁷.

En las lesiones de SB, las ecografías encefálicas seriadas pueden mostrar la evolución de la lesión, con aumento de la ecogenicidad a nivel periventricular a partir de las 24-48 horas de la injuria, que puede disminuir, persistir o aumentar progresivamente. En el último caso, generalmente se asocia a un aumento del tamaño ventricular por atrofia. En algunos casos de LPV, pueden observarse quistes periventriculares, que se observan recién 2-3 semanas después de las primeras manifestaciones ecográficas y pueden colapsar y “desaparecer” hacia las 36 semanas de edad gestacional, siendo reemplazados por atrofia.

En la etapa aguda, en la RM se puede observar restricción en la difusión (durante la primera semana) y focos hiperintensos en T1 y levemente hipointensos en T2, excepto cuando ya hay necrosis, en el cual se observan hipointensos en T1 e hiperintensos en T2. En la etapa posterior, las imágenes de LPV mostrarán, en mayor o menor grado, uno o más de los siguientes hallazgos (Fig. 1):

a) hiperintensidad en secuencias T2/FLAIR a nivel de la SB peritrigonal bilateral que contacta con la pared ventricular;

b) reducción de la SB peritrigonal con surcos de sustancia gris próximos a la pared ventricular;

c) dilatación ventricular con contornos ventriculares irregulares y festoneados;

d) adelgazamiento del cuerpo calloso a nivel del sector posterior del cuerpo y del esplenio^{4,8}.

Las nuevas técnicas de neuroimagen como el tensor de difusión o la tractografía, están siendo estudiadas procurando alcanzar una evaluación más completa del impacto de la prematuridad y sus complicaciones sobre el desarrollo encefálico^{4,8}.

Para profundizar en la etiopatogenia de las lesiones encefálicas vinculadas a la prematuridad, se sugieren al lector consultar las citas^{4,6}.

Repercusión a largo plazo de las lesiones encefálicas en los prematuros.

Los recién nacidos prematuros tienen un riesgo aumentado de mortalidad y de experimentar dificultades en múltiples áreas del neurodesarrollo. En el seguimiento prospectivo de la co-

horte EPIPAGE-2 en Francia, de 5170 pretérminos nacidos vivos con edades entre 22-34 semanas de edad gestacional, 13.5% fallecieron en sala de partos o durante la internación en la UCIN, y un 0.5% fallecieron entre el alta y la edad de 5 años y medio. De los supervivientes, 3083 pretérminos pudieron ser evaluados a los 5 años y medio para determinar cuántos presentaban discapacidad. Las tasas de discapacidad fueron mayores cuanto menor la edad gestacional, en varones, en recién nacidos pequeños para la edad gestacional y en familias de niveles socioeconómicos más bajos. Los resultados por rangos de edad gestacional se muestran en la Tabla 1⁹.

Con una prevalencia de aproximadamente 1 cada 500 niños en edad escolar (1.4-3/1000 nacidos vivos), la PC es la causa de discapacidad motriz más frecuente en la infancia. Los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (< 1500 gramos) tienen entre 40 y 100 veces más riesgo de desarrollar una PC que los recién nacidos con peso normal al nacer (2500 gramos o mayor)⁷. Los pretérminos extremos (< 28 semanas de edad gestacional al nacer) tienen un 10% de riesgo de desarrollar PC, disminuyendo a 2.4% en los pre términos entre 32-34 semanas^{9,10}.

Tabla 1 | Proporción de discapacidad a los 5 años en pretérminos según rangos de edad gestacional (EPIPAGE2)⁹

Rango de edad gestacional al nacimiento	24-26 semanas	27-31 semanas	32-34 semanas
% de discapacidad severa/ moderada	28%	19%	12%
- PC con GMFCS ≥ 2, o	(IC95%	(IC95%	(IC95%
- ceguera bilateral con agudeza visual < 3,2/10 o	23.4-32%)	16.8-20.7)	9.2-14%)
- sordera uni o bilateral, o			
- cociente de inteligencia total menor a 2 desvíos estándar por debajo de la media (WIPPSI, 4ª edición)			
% de discapacidad leve	39%	36%	34%
- PC GMFCS 1, o	(IC95%	(IC95%	(IC95%
- baja visión ≥ 3.2/10 y < 5/10, o	33.7-43.4%)	33.4-38.1%)	30.2-37.4%)
- hipoacusia < 40 dB, o			
- cociente de inteligencia total entre 1-2 desvíos estándar por debajo de la media, o			
- trastorno del desarrollo de la coordinación (puntaje total del MABC-2 < al Percentil 5), o			
- dificultades a nivel del comportamiento, o			
- necesidad de asistencia en la escuela o ir a escuela especial,			
- necesidad de intervenciones complejas para el desarrollo o			
- preocupación de los padres sobre el neurodesarrollo			
Sin discapacidad	33%	45%	54%

Las formas más graves de LPV, asociadas o no a HIC, están clásicamente asociadas a PC espásticas bilaterales, déficits intelectuales moderados a severos y disfunción visual⁴. En una serie retrospectiva de 408 pacientes con LPV (61.5% eran prematuros), 52.2% desarrolló una PC de tipo diplejía espástica, 28% cuadriparesia espástica, 15.4% PC espástica unilateral y 0.5% PC disquinética⁸. La LPV también se puede observar en los recién nacidos pretérminos mayores de 32 semanas o en recién nacidos de término. Las formas más leves de LPV suelen afectar predominantemente funciones neuropsicológicas (atención, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, coordinación motriz, procesamiento visomotor) y el comportamiento (auto-regulación y control inhibitorio, flexibilidad cognitiva, cognición social), sin necesariamente desarrollar PC⁴.

En los pretérminos que desarrollan PC espástica unilateral (hemiplejía), las tres causas más frecuentemente reportadas han sido accidente cerebrovascular (25%), hemorragia intraventricular (25%) y LPV (15%)¹¹.

La prevalencia de dificultades motrices entre los pretérminos extremos que no desarrollan PC alcanza el 50%. Se ha reportado menor calidad de vida en los niños sin PC que mostraron puntajes compatibles con dificultades motoras significativas. Incluso en los niños que se encontraron en la categoría borderline o de riesgo de dificultades motoras, en comparación con los que no tenían dificultades motoras, se constató una asociación significativa entre mayores dificultades motrices y peor calidad de vida. Estos datos refuerzan la importancia del seguimiento y abordaje a largo plazo en los pretérminos con dificultades motrices, aunque no tengan PC¹⁰.

Cuanto menor es la edad gestacional, mayor es la prevalencia de HIC en todos sus grados. El 90% de las HIC en los prematuros ocurrirán en la primera semana de vida. Lo más frecuente es que sean asintomáticas. Pueden presentarse como un síndrome neurológico intermitente subagudo, de evolución en horas o días con alteración de la conciencia, hipotonía, hipomotilidad y alteraciones respiratoria o, con menor frecuencia, cuando la HIC es más importante, como un síndrome de deterioro neurológico agudo catastrófico, que incluye coma, apneas, crisis tónicas generalizadas, cuadriparesia flácida o postu-

ras de descerebración asociadas a hipotensión brusca, acidosis metabólica o descenso brusco del nivel de hemoglobina en sangre⁵.

Los pacientes con HIC grado I-II presentan un riesgo muy levemente aumentado de trastornos del neurodesarrollo (PC, déficits cognitivos), visuales o auditivos, en comparación con los que no tuvieron HIC. Los que presentan HIC grado III-IV, tienen un alto riesgo de mortalidad y de trastornos del neurodesarrollo entre moderados y severos. La secuela más frecuente del infarto hemorrágico periventricular (HIC grado IV) es un gran quiste porencefálico que, en un alto porcentaje de los casos, se asocia con PC^{1,12} (Fig. 2).

Cuando ocurre dilatación ventricular post-HIC, la misma puede desarrollarse en forma lentamente progresiva en el transcurso de varias semanas, seguida de estabilización o reducción espontánea posterior (generalmente asociada con hidrocefalia comunicante por aracnoiditis obliterativa), o puede ser rápidamente progresiva debido a la obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR), más frecuentemente a nivel del acueducto de Silvio y requerir intervención neuroquirúrgica. Cuanto mayor la dilatación ventricular, menor probabilidad de resolución espontánea y mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo severos^{5,13}.

Las hemorragias cerebelosas se asocian con déficits severos a nivel del desarrollo motor, cognitivo, del lenguaje y/o del comportamiento, con mayor severidad cuando se afecta el vermis y con hemorragias de mayor volumen. Un tercio de los prematuros severos con PC pueden tener hemorragias cerebelosas asociadas y, más de la mitad de esos pacientes, muestran atrofia de cerebelo. Cuando asocian lesiones supratentoriales, los pronósticos funcionales son más pobres¹⁴.

La prematuridad representa, además, un riesgo aumentado para otros trastornos del neurodesarrollo como el Trastorno del Espectro del Autismo (TEA) y para el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)^{15,16}.

Abordajes terapéuticos para la prevención y el tratamiento de las lesiones encefálicas en la prematuridad

Las medidas terapéuticas que en el período perinatal pueden influir en el pronóstico inclu-

yen la prevención del parto prematuro, la administración prenatal de corticoides y de sulfato de magnesio, el uso de estrategias de ventilación menos invasivas, el correcto manejo de las funciones vitales y medio interno (temperatura, oxigenación, hipercapnia, presión arterial, glucosa, etc.), manejo adecuado de complicaciones neurológicas (crisis epilépticas, apneas), y la introducción temprana de la alimentación enteral y la optimización del crecimiento postnatal. Se están investigando medidas neuroprotectoras como la administración en el período neonatal de eritropoyetina, de factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de tipo insulina, de células madre o el tratamiento con espectroscopia en el infra-rojo cercano. Finalmente, deben considerarse factores como la exposición auditiva y visual, el contacto humano y el manejo del

dolor cuando los recién nacidos prematuros se encuentran en UCIN^{17, 18}.

Hasta el momento, la hipotermia terapéutica en menores de 35 semanas sólo debe ser realizada con protocolos de investigación y con el consentimiento informado de los padres¹⁹.

El uso de la Evaluación de los Movimientos Generales de Prechtl y el Examen Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE), pueden contribuir en la detección precoz de PC y otras alteraciones del neurodesarrollo en prematuros y permitir instrumentar un tratamiento de rehabilitación oportuno²⁰. El seguimiento a largo plazo está bien justificado por el riesgo aumentado de múltiples trastornos del neurodesarrollo y problemas a nivel del aprendizaje escolar^{10,15,16}.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Referencias

1. Rees P, Callan C, Chadda KR, et al. Preterm brain injury and neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics* 2022; 150: e2022057442.
2. Allen MC. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 123-8.
3. Cerisola A. Hemorragia intracraneal y lesiones en sustancia blanca del pretérmino. En Campistol J, Caraballo R, González Rabelino G, eds. *Neuropediatría: Fundamentos prácticos*, 1ª ed. Buenos Aires, Ed Méd Panamericana 2023; 192-200.
4. Schneider J, Miller SP. Preterm brain injury: white matter injury. *Handb Clin Neurol* 2019; 162: 155-72.
5. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol* 2019; 162: 173-99.
6. Cerisola A, Baltar F, Ferrán C, Turcatti E. Mecanismos de lesión cerebral en niños prematuros. *Medicina (B Aires)* 2019; 79 Suppl 3: 10-4.
7. Cerisola A, Póo-Arguelles. Parálisis cerebral, en Campistol J, Caraballo R, González G, eds. *Neuropediatría: Fundamentos prácticos*, 1ª Edición, Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana 2023: 619-38.
8. Shang Q, Ma CY, Lv N, et al. Clinical study of cerebral palsy in 408 children with periventricular leukomalacia. *Exp Ther Med* 2015; 9: 1336-44.
9. Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S, et al. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ* 2021; 373: n741.
10. Aubert AM, Costa R, Johnson S, et al. Developmental motor problems and health-related quality of life in 5-year-old children born extremely preterm: a european cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2023; doi: 10.1111/dmnc.15632.
11. Zelnik N, Lahat E, Heyman E, et al. The role of prematurity in patients with hemiplegic cerebral palsy. *J Child Neurol* 2016; 31: 678-82.
12. Tréluyer L, Chevallier M, Jarreau P-H, et al. Intraventricular hemorrhage in very preterm children: mortality and neurodevelopment at age 5. *Pediatrics* 2023; 151: e2022059138
13. Groulx-Boivin E, Paquette M, Khairy M, et al. Spontaneous resolution of post-hemorrhagic ventricular dilatation in preterm newborns and neurodevelopment. *Pediatr Res* 2023; doi: 10.1038/s41390-023-02647-6
14. Kim YJ, Kim EK, Cheon JE, et al. Impact of cerebellar injury on neurodevelopmental outcomes in preterm infants with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil* 2023; 102: 340-6.
15. Elgen SKF, Røiseland MA, Bircow EI, Vollsæter M, Hysing M. Symptoms and antecedents of autism

- in children born extremely premature: a national population-based study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2022; doi: 10.1007/s00787-022-01953-4.
16. Franz AP, Bolat GU, Bolat H, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and very preterm/very low birth weight: a meta-analysis. *Pediatrics* 2018; 141: e20171645.
 17. Boyd SM, Tapawan SJ, Badawi N, Popat H. Protecting the brain of the micropreemie. *Semin Fetal Neonatal Med* 2022; 27:101370.
 18. Glover WA, Tuvey S, McBain H, et al. Perinatal excellence to reduce injury in preterm birth (PERIPrem) through quality improvement. *BMJ Open Qual* 2022; 11: e001904.
 19. Papile LA, Baley JE, Benitz W, et al. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2014; 133: 1146-50.
 20. Romeo DM, Guzzetta A, Scoto M, et al. Early neurologic assessment in preterm-infants: integration of traditional neurologic examination and observation of general movements. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 183-9.