

Evolución y factores pronósticos en recién nacidos de muy bajo peso

C. Tapia Collados, M.A. Feret Siguile, J.L. Serrano Martínez, J. Sánchez Payá¹, I. Palazón Azorín², A.V. Alonso Barrena, B. Jiménez Cobo

Resumen. *Objetivo:* Se analiza la supervivencia e incidencia de secuelas neurosensoriales en 249 niños nacidos con peso inferior a 1.500 gramos y tratados en nuestro centro durante los años 1986-91.

Método: Se realizó un seguimiento a las edades corregidas de 3, 6, 10, 18, 36 meses y 5 años. Para el estudio se incluyeron solamente a 137 niños que cumplieron todas las revisiones hasta los 18 meses. Las secuelas fueron clasificadas en tres grupos, según el grado de discapacidad.

Resultados: La supervivencia fue de 69,9% (174), 38,7% entre los menores de 1.000 gramos y 84,7% para los mayores de 1.000 gramos. La incidencia de secuelas fue de 22,6% (11,6% moderadas y 10,9% severas). Existe una gran diferencia en la incidencia de secuelas severas según el peso al nacimiento, siendo del 25,8% para menores de 1.000 g, 13,9% para 1.000-1.249 g y 1,6% para mayores de 1.250 gramos.

Conclusiones: Se asociaron con mayor incidencia de secuelas de forma significativa hemorragia intraperiventricular, hiperbilirrubinemia, ventilación mecánica y persistencia de conducto arterioso, siendo todas estas patologías más frecuentes en recién nacidos menores de 1.000 gramos. No encontramos diferencias respecto a embarazo múltiple, retraso de crecimiento intrauterino, convulsiones, sepsis ni asfisia neonatal.

An Esp Pediatr 1997;47:398-404.

Palabras clave: Recién nacido de muy bajo peso; Supervivencia; Seguimiento; Secuelas neurosensoriales; Factores pronósticos.

Conclusions: Intracranial haemorrhage, hyperbilirubinemia, assisted ventilation and persistence of ductus arteriosus were significantly associated sequelae. We didn't find differences with respect to multiple pregnancy, seizures, sepsis or neonatal hypoxia.

Key words: Very low birth weight infants; Survival; Follow-up; Neurodevelopmental sequelae; Prognostic factors.

Introducción

El avance en los cuidados intensivos neonatales ha permitido aumentar la supervivencia de los recién nacidos con peso inferior a 1.500 gramos y disminuir su morbilidad. No obstante, la mayor supervivencia de los extremadamente pequeños (menores de 1.000 g) se relaciona con un progresivo incremento de secuelas en la población si la consideramos globalmente, ya que, a pesar de las mejoras, el índice de secuelas en este grupo todavía se mantiene bastante elevado⁽¹⁻⁴⁾.

El objetivo del trabajo es analizar la supervivencia e índice de secuelas de los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) en nuestro medio, así como, la influencia que diferentes patologías y factores relacionados ejercen en la aparición y en el grado de secuelas.

Pacientes y métodos

Durante los años 1986 a 1991, ambos incluidos, ingresaron en nuestra Unidad (centro de referencia provincial) un total de 3.736 niños, de los que 249 (6,7%) tenían un peso al nacimiento inferior a 1.500 gramos.

Fueron dados de alta 174, de los que 146 (83,9%) habían nacido en nuestro hospital y 28 (16,1%) habían sido remitidos desde otras clínicas.

La edad gestacional fue determinada según fecha de última regla materna, ecografías prenatales y test de Ballard⁽⁵⁾. Tras el alta hospitalaria, fueron controlados ambulatoriamente por un miembro del equipo a las edades corregidas de 3, 6, 10, 18, 36 meses y 5 años. El seguimiento consistió, además del interrogatorio materno y examen físico completo, en la valoración de la escala madurativa de Denver y exploración neurológica detallada siguiendo el método de Amiel-Tison⁽⁶⁾.

A todos se les exploró fondo de ojo, aproximadamente al mes de vida y posteriormente al menos en una ocasión durante

FOLLOW-UP AND PROGNOSTIC FACTORS IN NEWBORN INFANTS OF A BIRTH WEIGHT OF LESS THAN 1500 G

Abstract. *Objective:* We report the results of survival and incidence of neurodevelopmental sequelae in a group of 249 infants treated in our hospital between 1986-91, whose birth weight was under 1,500 grams.

Method: We perform a follow-up at corrected ages of 3, 6, 10, 18, 36 months and 5 years thought results only included children followed until 18. Sequelae were classified in three groups, according to the disability degree.

Results: Survival resulted to be 69.87% (174), 38.7% for the group under 1,000 grams and 84.7% for those over 1,000 grams. Sequelae were present in 22.6% (11.6% moderate and 10.9% severe). The incidence of severe sequelae was very different on basis of the birth weight, 25.8% for children under 1,000 grams, 13.9% for 1,000-1,249 grams and 1.6% for 1,250-1,500 grams.

Sección de Neonatología. ¹Medicina Preventiva. ²Unidad de Salud Mental Infantil. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

Correspondencia: Caridad Tapia Collados. C/ Vicente Blasco Ibáñez 66, 2º. 03600 Elda (Alicante).

Recibido: Junio 1996

Aceptado: Junio 1997

Tabla I Clasificación de secuelas

<i>No secuelas</i>
<i>Leves:</i>
- Alteraciones de aprendizaje
- Hiperactividad transitoria
- Convulsión febril única
- Estrabismo
- Hipoacusia leve (< 36 dB)
<i>Moderadas:</i>
- Coeficiente desarrollo 60-79
- Hiperactividad persistente
- Retraso reeducable
- Diplejía espástica/hemiplejía
- Distonía
- Crisis convulsivas
- Hipoacusia moderada (36-66 dB)
<i>Severas:</i>
- Coeficiente desarrollo < 60
- Tetraparesia espástica
- Retraso severo
- Epilepsia
- Ceguera/sordera

el seguimiento. La audición también fue explorada, incluyendo potenciales evocados de troncoencéfalo. A los 15 meses fueron valorados psicológicamente, aplicándoles entre otras, la escala de desarrollo de Brunet-Lezine.

Para el estudio se incluyeron solamente a los 137 niños que cumplieron todas las revisiones hasta los 18 meses. Se clasificaron a las secuelas en tres grupos, según el grado de discapacidad que ocasionasen (Tabla I)^(3,7-9).

Se estudiaron diferentes factores neonatales, como embarazo múltiple, retraso de crecimiento intrauterino, convulsiones, sepsis, asfixia, ventilación mecánica, displasia broncopulmonar, persistencia de conducto arterioso, hiperbilirrubinemia, exanguinotransfusión y hemorragia intracraneal para valorar si pueden considerarse marcadores pronósticos de la aparición de secuelas.

Se consideró crecimiento intrauterino retardado cuando el peso es menor al percentil 10 para la edad gestacional. Displasia broncopulmonar define a niños que requieren oxígeno después de los 28 días de vida, pero, sobre todo, a los que alcanzan la edad de término requiriendo de forma continuada oxígeno o ventilación mecánica. Asfixia perinatal incluye antecedentes de sufrimiento fetal importante y evidencia de lesión del sistema nervioso central después del nacimiento, como puntajes bajos de Apgar (< 3 al primer minuto), anomalías sostenidas de gases y pH en las primeras horas de vida, convulsiones, hipoventilación y trastornos del tono en ausencia de otras anomalías (metabólicas, infecciosas, estructurales, ...).

Se consideró hiperbilirrubinemia (HBR) cuando la cifra máxima de bilirrubina fue superior a 10 mg/dl para los menores de

Tabla II Secuelas neurosensoriales

	Casos	%
<i>Neurológicas:</i>		
- Diplejías	10	7,5
- Hemiparesias	2	1,4
- Tetraparesia	1	0,7
- Trastornos de tono transitorio y/o irritabilidad	12	11,5
<i>Visuales:</i>		
- Retinopatía grado V	2	1,4
- Retinopatía grado III	1	0,7
- Cataratas	2	1,4
- Estrabismo convergente bilateral o miopía intensa	4	2,9
- Estrabismo unilateral	6	4,3
<i>Auditivas:</i>		
- Hipoacusia bilateral	1	0,7
- Hipoacusia moderada (40-50 dB)	2	1,4
- Hipoacusia leve (30-40 dB)	2	1,4

1.000 g, superior a 12 mg/dl para los niños de 1.000 a 1.250 gramos y superior a 13 mg/dl para los mayores de 1.250 g. Para el análisis de resultados se han utilizado únicamente los valores máximos de bilirrubina presentados. La exanguinotransfusión se realizó en base a los criterios modificados de Maisels para recién nacidos de bajo peso⁽¹⁰⁾.

Se realizaron ecografías a 140 niños de los 174 dados de alta (80,4%), siendo sistemática la realización de esta técnica en los primeros días de vida a todos los nacidos a partir de 1988, al disponer a partir de esa fecha de ecógrafo portátil en la Unidad, ya que antes se realizaba solamente cuando la patología era sugestiva de ocasionar hemorragia cerebral. De los 140 niños sometidos a ecografía fueron seguidos 118. Se ha seguido la clasificación de Papile para hemorragias intracraneales⁽¹¹⁾.

Los resultados fueron analizados mediante programa SPSS V 4.1 y Epi-Info V 5.1. Para comparación de medias entre dos grupos se utilizó el test de la t-Student; para comparación de medias entre tres o más grupos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA). Para el estudio de asociación entre variables cualitativas se utilizó el test de la X². Para cuantificar la magnitud de la asociación entre los marcadores pronósticos estudiados y la aparición de secuelas se calculó la Odds Ratio con intervalos de confianza al 95%. Para evaluar el rendimiento diagnóstico de la ecografía cerebral se calculó su sensibilidad, especificidad y valor predictivo. En todos los contrastes de hipótesis se utilizó un nivel de significación estadística de p < 0,05.

Resultados

La supervivencia media fue de 69,9%, 84,7% para los mayores de 1.000 g y 38,7% para los menores.

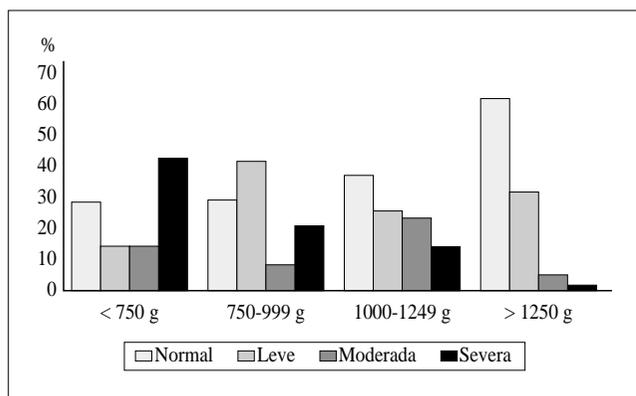


Figura 1. Incidencia de secuelas según peso al nacimiento.

La población dada de alta, basada en el peso al nacimiento, supuso 7 niños menores de 750 gramos, 28 de 750-999, 54 de 1.000-1.249 y 85 de 1.250-1.499 gramos. Según edad gestacional, fueron 19 de menos de 27 semanas, 83 de 27-30, 59 de 31-34 y 13 mayores de 34 semanas.

A 137 niños (79,7%) se les realizó el seguimiento completo hasta los 18 meses. El peso medio de este grupo fue 1.160 ± 233 gramos (mínimo 520 y máximo de 1.490), y la edad gestacional media fue de $29,9 \pm 2,7$ semanas. Se produjeron dos fallecimientos en este período, uno en un niño con cromosomopatía y otro con displasia broncopulmonar severa.

De los 35 niños no seguidos el peso medio fue 1.245 ± 189 gramos (rango: 760-1.490), resultando la diferencia de pesos entre ambos grupos estadísticamente significativa. Se observó mayor falta de cumplimiento a los controles entre los nacidos extra (44,8%) que intrahospitalarios (15,6%).

La tabla II recoge las secuelas neurosensoriales detectadas y sus frecuencias.

Al relacionar grupos de peso y categorías de secuelas se obtienen los resultados representados en la figura 1. De forma resumida y considerando las secuelas sólo en dos grupos aparecen reflejados en la tabla III. Agrupándolos según peso superior e inferior a 1.000 gramos, presentan secuelas moderadas-severas 35,5% de menos de 1.000 frente a 18,9% de peso superior ($p < 0,05$).

Se valoraron 53 cocientes de desarrollo, iniciando la realización de los mismos a partir del año 1988, cuando el servicio empezó a contar con psicóloga de forma permanente. La puntuación media obtenida para los 47 niños normales-leves fue de $98,7 \pm 10,69$ y para los 6 moderados-severos $83,0 \pm 4,89$ ($p=0,0009$), con un mínimo similar en ambos grupos (75 vs. 80) y mayores diferencias al considerar los resultados máximos (124 vs. 90).

Respecto a los factores neonatales estudiados para valorar su posible influencia en la evolución y desarrollo de secuelas no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a embarazo múltiple, retraso de crecimiento intrauterino, convulsiones neonatales, sepsis ni asfisia. Sí se apreciaron diferencias con venti-

Tabla III Secuelas según peso

	Normal-leve	Moderada-grave
< 750 g	3 (42,9%)	4 (57,1%)
750-999 g	17 (70,8%)	7 (29,2%)
1.000-1.249 g	27 (62,8%)	16 (37,2%)
> 1.250 g	59 (93,7%)	4 (6,3%)
$p = 0,00016$		

Tabla IV Parámetros analizados

	Casos	Normales-leves (%)	Moderadas (%)	Severas (%)
<i>Embarazo</i>				
- Único	107	79,4	10,3	10,3
- Múltiple	30	70	16,6	13,4
<i>Retraso crecimiento</i>				
- Sí	22	77,2	9,1	13,7
- No	115	77,4	12,2	10,4
<i>Convulsiones</i>				
- Sí	6	50	16,6	33,4
- No	131	78,6	11,4	10
<i>Sepsis</i>				
- Sí	12	75	25	0
- No	125	77,6	10,4	12
<i>Asfisia</i>				
- Sí	15	80	6,7	13,3
- No	122	77	12,3	10,7
<i>Vent. mecánica*</i>				
- No	55	90,9	5,4	3,7
- < 1 mes	54	68,5	18,5	13
- > 1 mes	28	67,8	10,7	21,5
<i>Persistencia ductus*</i>				
- Sí	17	58,9	11,7	29,4
- No	120	80	11,7	8,3
<i>Hiperbilirrubinemia*</i>				
- Sí	67	70,1	13,4	16,5
- No	70	84,2	10	5,8
<i>Exanguinotransfusión*</i>				
- Sí	28	53,6	21,4	25
- No	109	83,5	9,2	7,3
* $p = 0,05$	19			

lación mecánica, persistencia de conducto arterioso, hiperbilirrubinemia, exanguinotransfusión (tabla IV) y hemorragia intraperiventricular (HIPV).

Sólo 6 niños presentaron convulsiones (4,4%). Aunque no se han encontrado diferencias significativas, sí se aprecia una diferencia en la distribución de los niños, pues sólo el 50% de

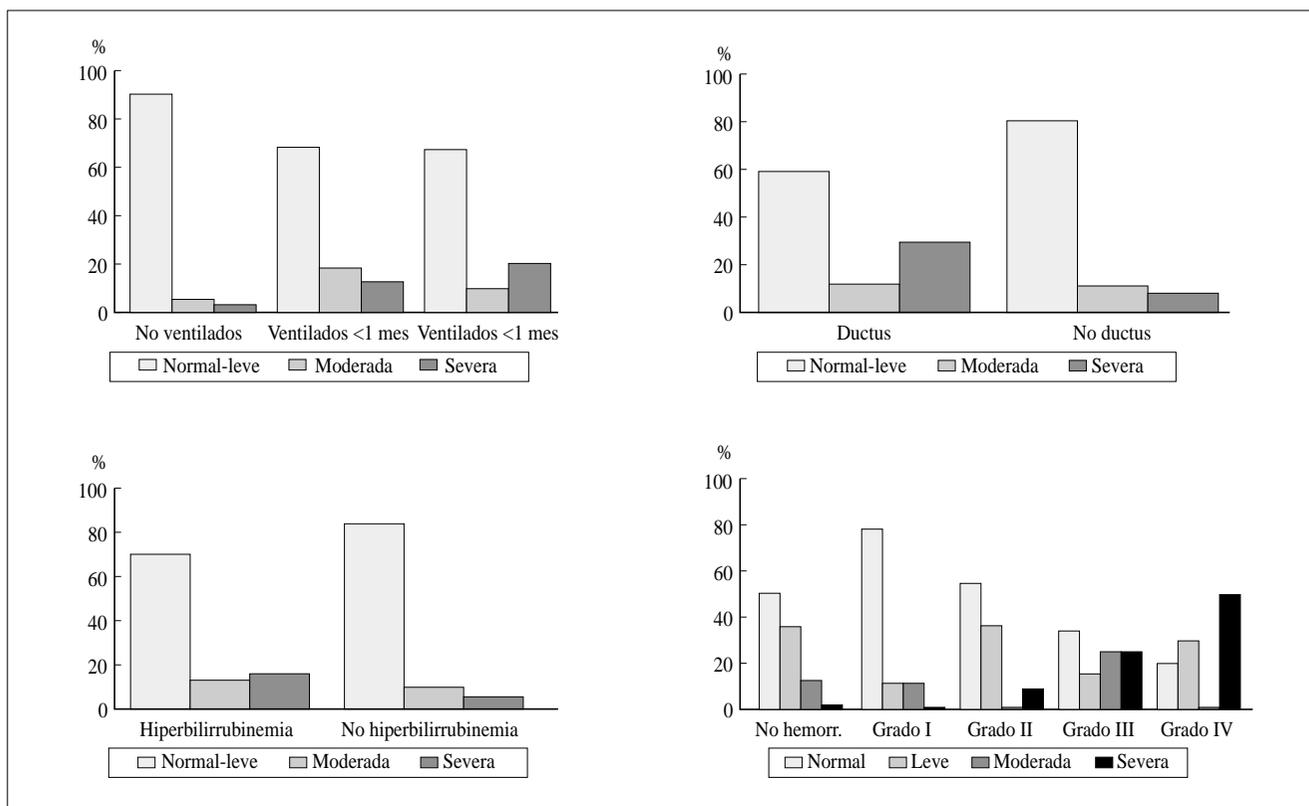


Figura 2. Relación de diferentes factores perinatales con la incidencia de secuelas: ventilación mecánica ($p = 0,018$), persistencia de conducto arterioso ($p = 0,031$), hiperbilirrubinemia ($p = 0,048$) y hemorragia intraperiventricular ($p = 0,001$).

los que presentaron convulsiones se incluyeron en el grupo sin secuelas, mientras que de los que no las presentaron, 75% pudieron ser incluidos en dicho grupo.

La incidencia de sepsis en nuestro medio fue de 8,8%. Ninguno de estos niños presentó secuelas severas y el 75% de ellos quedaron sin secuelas. No se detectó ninguna meningitis a pesar del estudio sistemático del líquido cefalorraquídeo de todos los niños con sepsis documentada.

Un 59,9% de los niños requirieron ventilación mecánica. En el grupo que no la precisaron el porcentaje de secuelas fue bajo, quedando 90,9% normales. Entre los sometidos a dicha terapia se aprecia una disminución del porcentaje que quedan sin secuelas, con un aumento en la severidad de las mismas para el grupo ventilado más de un mes, que corresponde en su mayor parte a los niños con displasia broncopulmonar (DBP) (Fig. 2).

En 17 casos (12,4%) hubo persistencia de conducto arterioso. De ellos, 10 (58,8%) quedaron sin secuelas y 7 (41,2%) con moderadas-severas; mientras que de los 120 sin ductus, 24 (20%) presentaron secuelas (Fig. 2). Por otra parte, de los 64 niños sin secuelas había tenido ductus persistente el 9,4%, mientras que para el grupo con secuelas severas lo había presentado el 33,3%.

Se ha relacionado la HBR con los grupos de secuelas, apreciando que de los 70 niños sin HBR, 59 (84,3%) eran normales-

leves y 11 (15,7%) tenían secuelas moderadas-severas, mientras que de los 67 con HBR, 47 (70,1%) se podían considerar normales y 20 (29,9%) moderados-severos, resultando la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$; Odds ratio 2,3 (1,0-5,2) (Fig. 2).

El valor medio de bilirrubina (considerando las cifras máximas) de los 130 niños a los que se determinó en período neonatal, fue 11,72 mg/dl para los del grupo normales-leves y 11,84 mg/dl para los moderados-severos.

Respecto al peso, los valores de bilirrubina fueron ascendentes, desde 9,3 mg/dl para los menores de 750 gramos a 12,2 mg/dl para los mayores de 1.250 g. Agrupándolos en tres grupos, la media fue de 10,3 mg/dl para los menores de 1.000 g, 11,7 mg/dl para los de 1.000-1.250 g y 12,2 mg/dl para los mayores de 1.250 g, con una diferencia significativa entre grupos ($p=0,006$).

Al calcular el cociente bilirrubina/peso (mg/dl/100 g de peso) y relacionarlo con el grado de secuelas, se obtuvieron cifras entre 0,38 y 1,92. Los niños sin secuelas presentaron una cifra media de 1,00, los leves de 0,97, moderados de 1,14 y los severos de 1,25, con una diferencia significativa considerando los grupos uno a uno, y observando un aumento de la significación ($p = 0,0006$) cuando se agrupan en normales-leves y moderados-severos, siendo la media en este caso de 0,99 para el pri-

Tabla V Ecografías cerebrales

Ecografía	Total	Seguidos	Normal leve (%)	Moderada severa (%)
Normal	73	56	85,7	14,8
Grado I	9	9	88,9	11,1
Grado II	12	11	90,9	9,4
Grado III	36	32	50	50
Grado IV	10	10	50	50

mer grupo y 1,20 para el segundo.

Al relacionar bilirrubina media con grado de hemorragia cerebral se obtiene, para el grupo sin hemorragia una bilirrubina media de 11,6 mg/dl; para hemorragia grado I, 11,7 mg/dl; grado II, 10,1 mg/dl; grado III, 12,6 mg/dl y grado IV, 10,2 mg/dl, con una diferencia significativa ($p = 0,045$) al comparar grado III respecto a II y IV.

Un 20,4% de los niños fueron sometidos a exanguinotransfusión. De ellos, 53,6% quedaron sin secuelas, 21,4% con moderadas y 25% con severas. Considerando sólo al grupo de niños con secuelas severas, el 46,7% de los incluidos en dicho grupo requirieron esta técnica, mientras que de los niños normales sólo 14,3% fueron sometidos a la misma.

En la tabla V se recogen datos de las ecografías cerebrales realizadas y en la gráfica 2 las secuelas presentadas por los niños seguidos. El peso medio de los niños sin ecografía perinatal fue 1.269 gramos y se situaron todos en el grupo de normales. De los 22 niños no seguidos, en 17 (77,3%) la ecografía había sido normal, no dándose ningún caso de pérdida entre los niños a los que se había diagnosticado hemorragia grado IV. No hemos podido relacionar hemorragia intraperiventricular con retinopatía por el escaso número de casos observados de esta última.

Los hallazgos patológicos de ecografías cerebrales se asociaron de forma significativa con la aparición de secuelas ($p = 0,001$; Odds ratio: 6,6 (2,5-8,1).

Dilatación ventricular aislada se encontró en 14 casos, de los que 12 quedaron normales-leves (85,7%) y dos con secuelas moderadas-severas (14,3%), siendo estos resultados bastante superponibles a los referidos previamente para los niños con hemorragia de grado I-II.

En nueve casos, se diagnosticó leucomalacia periventricular. De ellos, dos niños no presentaron secuelas (22,2%); uno, leves; otro, moderadas (11,1%) y cinco, severas (55,5%). Agrupándolos en dos categorías, para que sea comparable con los resultados anteriores, resultaron 33,3% del grupo normales-leves y 66,6% con moderadas-severas.

Discusión

Los cuidados intensivos neonatales han permitido aumentar la supervivencia de los RNMBP, pero en contrapartida, varios autores^(12,13) refieren un aumento de morbilidad y, sobre todo, de

parálisis cerebrales relacionadas con el muy bajo peso al nacimiento.

Es difícil establecer comparaciones entre los diversos estudios publicados, debido a la disparidad de criterios de clasificación y seguimiento. Considerados globalmente, nuestros datos son bastante superponibles a los referidos^(1,3,4,14-16). Respecto a la mortalidad, apreciamos un índice superior al descrito por otros autores para el grupo con peso inferior a 1.000 gramos, pero consideramos que este hecho puede estar influido por la inclusión de niños a partir de 500 g, que presentan un índice de mortalidad mucho más elevado que los mayores de 750 gramos.

El cumplimiento de las revisiones en consulta en las fechas previstas fue adecuado, sobre todo, para el grupo menor de 1.000 gramos (ninguna pérdida en menores de 750 g y sólo 14,3% entre 750-1.000 g). Al considerarlos en conjunto, el seguimiento fue de 80%, que resulta suficiente para considerar válidos los resultados^(17,18).

Las secuelas más frecuentemente observadas fueron los trastornos transitorios del tono y las diplejías espásticas. La leucomalacia periventricular es la causa predominante de diplejía espástica en pretérminos^(1,12). En su patogenia son importantes factores como la vulnerabilidad de las estructuras vasculares periventriculares a la isquemia y las peculiares características de la circulación cerebral en los pretérminos, y sobre todo, en los enfermos, con modificaciones influidas por la presión arterial.

A pesar de las precauciones con la oxigenoterapia y posiblemente debido a su etiología multifactorial, en la que tanto la prematuridad como el bajo peso al nacimiento tienen un importante papel⁽¹⁹⁾, se presentaron dos retinopatías grado V traducidas por ceguera, con una frecuencia similar a la referida en otros centros^(1-4,20-21).

Hipoacusias neurosensoriales graves fueron halladas sólo en el 2,1% de los casos, no presentando relación significativa con hiperbilirrubinemia ni exanguinotransfusión. De forma rutinaria se realiza una estricta monitorización de niveles séricos y ajuste de dosis cuando se aplica tratamiento con aminoglucósidos⁽²²⁻²⁴⁾.

Está demostrado que existen factores relacionados con la prematuridad que pueden afectar a la aparición de secuelas neurosensoriales. Nuestros datos coinciden en parte con los de otros autores, aunque existen diferencias^(4,14). Coincidentemente, la presencia de anoxia o sufrimiento fetal agudo no fue un predictor de secuelas en nuestro medio, mientras que la duración de la ventiloterapia, la HBR y la HIPV sí que se asociaron de forma significativa con las secuelas. Sin embargo, ni la presencia de sepsis ni las convulsiones conllevaron un mal pronóstico neurológico, pues sus resultados a pesar de mostrar diferencias no pudieron ser considerados significativos en términos estadísticos.

Se ha comunicado la asociación de ventilación mecánica con mayor incidencia de secuelas y un peor pronóstico para niños con enfermedad pulmonar crónica^(1,13,14). Las secuelas presentadas por ellos estarían posiblemente relacionadas con su menor peso al nacimiento, menor edad gestacional y mayor severidad de enfermedad pulmonar. La mayoría de niños incluidos en esos estudios también presentaron HIPV severa (grado III-IV), sien-

do la combinación de ambos factores un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de una parálisis cerebral.

Se ha apreciado una relación entre persistencia del conducto arterioso y aparición de secuelas. Consideramos que puede estar influido, en parte, por los cambios hemodinámicos que produce, por la gran inmadurez de los niños que lo presentan y por su contribución a la patogenia de la displasia broncopulmonar, factores todos ellos que, como se analizó previamente, se relacionan con un peor pronóstico neurológico^(13,14).

Según los trabajos de Bratlid⁽²⁵⁾, en el neonato de muy bajo peso existen factores que facilitan el paso de la bilirrubina a través de la barrera hematoencefálica, bien por apertura mecánica o química, o por el incremento en el flujo sanguíneo relacionado con la hipercarbia⁽²⁶⁻²⁸⁾.

En el estudio realizado por Van der Bor y cols. los recién nacidos tratados con exanguinotransfusión presentaron más minusvalías que los no sometidos a esta técnica, aunque no pudieron extraer conclusiones definitivas sobre el tema. En el mismo estudio demostraron una asociación entre HBR y secuelas a los 2 años, aun cuando no se rebasaba el rango de exanguinotransfusión⁽²⁹⁾. Tras revalorar a la población a los 5 años⁽³⁰⁾ no apreciaron diferencias en el valor medio de bilirrubina para los distintos grupos de secuelas, pero sí observaron que los niños con parálisis cerebral presentaban una cifra significativamente mayor que los niños sin dicha minusvalía (11,9 vs 10,4 mg%). Además, los niños con HIPV grado I y secuelas a los 5 años habían tenido cifras de bilirrubina más elevadas que los niños con grado I, pero sin secuelas a los 5 años, no existiendo esa diferencia para los niños sin HIPV o de otros grados.

Al no resultar diferentes las bilirrubinas medias de los distintos grupos de secuelas, son precisos análisis para eliminar factores de confusión, como pueden ser el menor peso al nacimiento y la existencia de HIPV. El ratio bilirrubina/peso se considera fuertemente asociado con el riesgo de secuelas, sobre todo, parálisis cerebral⁽³¹⁾.

Se ha sugerido que gran parte de los efectos atribuidos a la bilirrubina podrían haber sido debidos a efectos de lesiones cerebrales hemorrágico-isquémicas no detectadas en el momento del estudio⁽²⁹⁾. Intentamos relacionar HBR con hallazgos patológicos en la ecografía cerebral. A pesar de que la cifra de bilirrubina en niños con HIPV grado III fue significativamente mayor que en grado IV, no pudimos establecer relación entre la severidad de la HIPV y la HBR, al igual que habían observado, entre otros, Graziani y cols. en su trabajo diseñado para tal fin^(30,32).

La ecografía cerebral es una técnica ampliamente utilizada y en la mayoría de unidades neonatales forma parte de la investigación de rutina a la que son sometidos los niños de riesgo. Su utilidad clínica se basa en su capacidad para predecir el resultado neurológico.

En hemorragias no complicadas (grados I y II) el pronóstico resulta sólo discretamente menos favorable que el de los niños con ecografía normal. La lesión parenquimatosa es crítica para el pronóstico. El desarrollo de parálisis cerebral infantil es-

tá bastante ligado a la prematuridad y en particular a la leucomalacia periventricular, sobre todo, a su forma quística^(9,13,33-35).

Estudios previos muestran una sensibilidad de dicha prueba del 66% y una especificidad del 60%, alcanzando 71 y 68%, respectivamente, cuando no se consideran las alteraciones menores y sólo se tienen en cuenta las mayores⁽³⁶⁾. Nuestros resultados son concordantes con dichos datos.

Las ecografías realizadas durante el seguimiento intrahospitalario resultan algo más específicas que las tempranas, pero esto no cambia el valor predictivo de las normales. Esto parece ser debido a que anomalías que se desarrollan más tarde (sobre todo leucomalacias) ocurren, sobre todo, en niños cuyas ecografías ya mostraban algunos hallazgos anormales en estadios precoces⁽³⁶⁾. Para pronóstico a corto plazo y evaluación del manejo perinatal, el valor predictivo del daño intraparenquimatoso (detectado por ecografía) resulta mayor que el de una alteración neurológica presente al año de edad⁽³⁷⁾.

En niños con alteraciones leves, el estado neurológico varía con el tiempo. Algunos autores describen hasta un 33% con trastornos leves a los 12-24 meses que resultaron normales a los 3 años; y por otra parte, 16% de normales que fueron anormales a los 3 años. Se ha sugerido que la valoración realizada hasta los 2 años puede infravalorar la capacidad de algunos niños, y que puede darse una considerable recuperación y mejoría neurológica a partir de los 5 años⁽³⁴⁾. Por otro lado, algunas alteraciones, sobre todo, menores y no relacionadas con los hallazgos de ecografía neonatal, se detectan con mayor frecuencia a los 4-5 años. Sin embargo, y a pesar de ello, el pronóstico neurológico al año de edad es un buen predictor del estado a los 5 años⁽³⁸⁾.

Como conclusión, resaltamos la validez de la ecografía cerebral perinatal normal como predictor de buen pronóstico a medio plazo en los RNMBP, y nuestra preocupación en cuanto a la HBR, ya que en nuestra población las secuelas se asocian con HBR, tanto en cifra absoluta relacionada con el peso como expresada como cociente bilirrubina/peso. No hemos hallado relación entre HBR y HIPV, y nos parece que relacionar el pronóstico a los 5 años con la HBR resulta difícil, ya que las diferencias familiares, educativas y sociales podrían actuar como factores de confusión⁽³⁹⁾.

Bibliografía

- 1 Veelken N, Stollhoff K, Claussen M. Development of very low birth weight infants: a regional study of 371 survivors. *Eur J Pediatr* 1991;**150**:815-20.
- 2 Brothwood M, Wolke D, Gamsu H, Cooper D. Mortality, morbidity, growth and development of babies weighing 501-1000 grams and 1001-1500 grams at birth. *Acta Paediatr Scand* 1988;**77**:10-18.
- 3 Figueras Aloy J, Botet Mussons F, Jiménez González R. Evolución de la supervivencia y secuelas del recién nacido de muy bajo peso. *An Esp Pediatr* 1990;**33**:542-8.
- 4 Rosell Arnold E, Botet Mussons F, Figueras Aloy J, Vilanova Juanola JM, Jiménez González R. Factores pronóstico de las secuelas neurosensoriales en el prematuro extremo. *An Esp Pediatr* 1990;**32**:197-201.

- 5 Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr* 1979;**95**:769.
- 6 Amiel-Tison C, Stewart A. Follow-up studies during the first five years of life: a pervasive assessment of neurological function. *Arch Dis Child* 1989;**64**:496-502.
- 7 Finer NN, Robertson CM, Peters KL, Coward JH. Factors affecting outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants. *Am J Dis Child* 1983;**137**:21-25.
- 8 Saigal S, Rosenbaum P, Hattersley B, Milner R. Decreases disability rate among 3-year-old survivors weighing 501 to 1000 grams at birth and born to residents of a geographically defined region from 1981 to 1984 compared with 1977 to 1980. *J Pediatr* 1989;**114**:839-46.
- 9 Stewart A, Hope P, Hamilton P, Del Costello AM, Baudin J, Bradford B, Amiel-Tison C, Reynolds E. Prediction in very preterm infants of satisfactory neurodevelopmental progress at 12 months. *Dev Med Child Neurol* 1988;**30**:53-63.
- 10 Maisels MJ. Neonatal jaundice. En: Avery GB. Neonatology, Pathophysiology and management of the newborn. 3ª ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co. 1987.
- 11 Papile L, Burstein J, Burstein R. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500 grams. *J Pediatr* 1978;**92**:529-43.
- 12 Hagberg B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. Prevalence and origin during the birth year period 1983-86. *Acta Paediatr* 1993;**82**:387-93.
- 13 Skidmore M, Rivers A, Hack M. Increased risk of cerebral palsy among very low-birthweight infants with chronic lung disease. *Dev Med Child Neurol* 1990;**32**:325-32.
- 14 Vilanova Juanola JM, Figueras Aloy J, Molina González J, Botet Mussons F, Jiménez González R. Evolución neurológica del recién nacido pretérmino ventilado con y sin displasia broncopulmonar. *An Esp Pediatr* 1993;**38**:43-48.
- 15 Portnoy S, Callias M, Wolke D, Gamsu H. Five year follow-up study of extremely low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol* 1988;**30**:590-8.
- 16 The Victorian Infant Collaborative Study Group. Improvement of outcome for infants of birth weight under 1000 grams. *Arch Dis Child* 1991;**66**:765-9.
- 17 Van Zeben-van der Aa T, Verloove-Vanhorick SP. Morbidity of very low birthweight infants at corrected age or two years in a geographically defined population. *Lancet* 1989;**1**:253-55.
- 18 Bax M. Following up of the small baby. *Dev Med Child Neurol* 1983;**25**:415-6.
- 19 Gobel W, Richard G. Retinopathy of prematurity. Current diagnosis and management. *Eur J Pediatr* 1993;**152**:286-90.
- 20 Pallás Alonso CR, Tejada Palacios P, Medina López MC, Martín Puerto MJ, Orbea Gallardo C, Barrio Andrés MC. Retinopatía del prematuro. Nuestra experiencia. *An Esp Pediatr* 1995;**42**:52-56.
- 21 Huerva Escanilla V, Canto Rivera LM, Palomar Gómez A, Ventura Faci P, Pérez González J. Factores de riesgo asociados con la retinopatía del prematuro y la hemorragia intraventricular. *An Esp Pediatr* 1995;**42**:199-202.
- 22 Faura C, García MR, Horga FJ. Changes in gentamicin serum levels and pharmacokinetics parameters in the newborn in the course of treatment with aminoglycoside. *Ther Drug Monit* 1991;**13**:1-4.
- 23 Faura C, Feret MA, Horga JF. Monitoring serum levels of gentamicin to develop a new regimen for gentamicin dosage in newborns. *Ther Drug Monit* 1991;**13**:277-80.
- 24 Grupo multicéntrico de detección precoz de la hipoacusia infantil. Detección precoz de la hipoacusia infantil en recién nacidos de alto riesgo. *An Esp Pediatr* 1994;**40**(Supl 59):1-45.
- 25 Bratlid D. Cómo llega la bilirrubina al encéfalo. *Clin Perinat* 1990;**2**:463-79.
- 26 Scheidt P, Graubard B, Nelson K, Hirtz D, Hoffman H, Gartner L, Bryla D. Intelligence at six years in relation to neonatal bilirubin level: follow-up of the national institute of child health and human development clinical trial of phototherapy. *Pediatrics* 1991;**87**:797-804.
- 27 Hansen TWR, Bratlid D. Bilirubin and brain toxicity. *Acta Paediatr Scand* 1986;**75**:513-22.
- 28 Levine R, Fredericks W, Rapoport S. Entry of bilirubin into the brain due to opening of the blood-brain barrier. *Pediatrics* 1982;**69**:255-59.
- 29 Van der Bor M, Van Zeben-van der Aa T, Verloove-Vanhorick S, Brand RR, Ruys J. Hiperbilirrubinemia in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 2 years of age: results of a national collaborative survey. *Pediatrics* 1989;**83**:915-20.
- 30 Van de Bor M, Ens-Dokkum M, Schreuder A, Veen S, Brand R, Verloove-Vanhorick S. Hyperbilirubinemia in low birth weight infants and outcome at 5 years of age. *Pediatrics* 1992;**89**:359-64.
- 31 O'Shea TM, Dillard RG, Klinepeter KL, Goldstein DJ. Serum bilirubin levels, intracranial hemorrhage and the risk of developmental problems in very low birth weight neonates. *Pediatrics* 1992;**90**:888-92.
- 32 Graziani LJ, Mitchell DG, Kornhauser M, Pidcock FS, Merton DA, Stanley C, McKee L. Neurodevelopment of preterm infants: neonatal neurosonographic and serum bilirubin studies. *Pediatrics* 1992;**89**:229-34.
- 33 Fazzi E, Lanzi G, Gerardo A, Ometto A, Orcesi S, Rondini G. Neurodevelopmental outcome in very-low-birth-weight infants with or without periventricular haemorrhage and/or leucomalacia. *Acta Paediatr* 1992;**81**:808-11.
- 34 Fawer CL, Diebold P, Calame A. Periventricular leucomalacia and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Arch Dis Child* 1987;**62**:30-6.
- 35 De Vries LS, Reger H, Pennock JM, Vigglesworth JS, Dubowitz LMS. Ultrasound outcome of infants with periventricular densities. *Early Hum Dev* 1988;**16**:225.
- 36 Ng PC, Dear PR. The predictive value of a normal ultrasound scan in the preterm baby. A meta-analysis. *Acta Paediatr Scand* 1990;**79**:286-91.
- 37 Weisglas-Kuperus N, Baerts W, Sauer PJJ. Early assessment and neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants: implications for pediatric practice. *Acta Paediatr* 1993;**82**:449-53.
- 38 Stewart A, Del Costello AM, Hamilton P, Baudin J, Townsend J, Bradford B, Reynolds E. Relationship between neurodevelopmental status of very preterm infants at one and four years. *Dev Med Child Neurol* 1989;**31**:756-65.
- 39 Thompson RJ Jr, Goldstein RF, Oehler JM, Gustafson KE, Catlett AT, Brazy JE. Developmental outcome of very low birth weight infants as a function of biological risk and psychosocial risk. *J Dev Behav Paediatr* 1994;**15**:232-8.