

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LEUCOMALACIA  
PERIVENTRICULAR EN RECIÉN NACIDOS HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD  
DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES**

**POR**

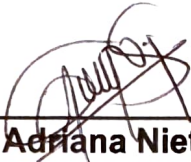
**DRA. MARÍA JOSÉ DÍAZ CASTILLO**

**Como requisito para obtener el grado de  
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA**

**Febrero 2022**

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LEUCOMALACIA  
PERIVENTRICULAR EN RECIÉN NACIDOS HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD  
DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES**

**APROBACIÓN DE LA TESIS**



---

**Dra. med. Adriana Nieto Sanjuanero**  
**Directora de la tesis**



---

**Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos**  
**Jefe del Departamento de Pediatría**



---

**Dra. med. Bárbara Gabriela Cárdenas del Castillo**  
**Coordinadora de Investigación**



---

**Dra. med. Adriana Nieto Sanjuanero**  
**Coordinadora de Enseñanza**



---

**Dr. Med Felipe Arturo Morales Martinez**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## DEDICATORIA

Quiero agradecer a Dios primeramente, por su infinita sabiduría, por ayudarme a ser paciente y perseverante para completar ésta etapa de mi vida.

A mis padres Humberto y Sara, porque aunque estén lejos siempre estuvieron para mí, por apoyarme en éste sueño de ser neonatóloga y por ayudarme a seguir avanzando en el momento más crucial de mi vida.

A mi hermano Humberto y su esposa Anahí, quienes me mostraron este camino, fueron incondicionales, me guiaron y me ayudaron siempre que los necesité.

A mis tíos José y Esther por darme los recursos para iniciar este sueño.

A mi tía Becky y mi tía Raquel por su amor desinteresado, su apoyo incondicional que me dieron las fuerzas para terminar este camino.

A la Dra. Adriana Nieto por recibirme, por escucharme, por regañarme y por apoyarme siempre que lo necesité, por enseñarme a ser una mejor pediatra, por enseñarme a ser neonatóloga, por ayudarme a tener una nueva visión de la vida, algo que nunca olvidaré.

A todos mis maestros y compañeros que me enseñaron tanto durante este tiempo; por ayudarme a completar el sueño de ser neonatóloga, por su paciencia, ánimo, consejos, y buenos momentos que siempre guardaré en mi corazón.

# TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I	
1.- RESUMEN .....	1
CAPÍTULO II	
2.-INTRODUCCIÓN .....	3
CAPÍTULO III	
3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
CAPÍTULO IV	
4.- JUSTIFICACIÓN.....	18
CAPÍTULO V	
5.- OBJETIVOS .....	20
CAPÍTULO VI	
6.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
CAPÍTULO VII	
7.- RESULTADOS.....	28
CAPÍTULO VIII	
8.- DISCUSIÓN.....	35
CAPÍTULO IX	
9.- CONCLUSIONES.....	43
CAPÍTULO X	
10.- BIBLIOGRAFÍA .....	44

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	
Características maternas de los neonatos con LMPV y sin LMPV.....	30
Tabla 2.	
Características de los neonatos con LMPV y sin LMPV.....	31
Tabla 3.	
Complicaciones de los neonatos con LMPV y sin LMPV.....	32
Tabla 4.	
Análisis Univariado de las características maternas de los neonatos con LMPV. ....	33
Tabla 5.	
Análisis Univariado de las características de los neonatos con LMPV .....	34
Tabla 6.	
Análisis Multivariado .....	34

# CAPITULO I

## RESUMEN

**Antecedentes:** A pesar de los avances en los cuidados intensivos neonatales, la lesión de la sustancia blanca periventricular sigue siendo la causa más común de lesión cerebral en bebés prematuros y la principal causa de morbilidad neurológica crónica. El espectro de la lesión de la sustancia blanca periventricular incluye lesiones necróticas quísticas focales (Leucomalacia Periventricular) y alteraciones difusas de mielinización<sup>1</sup>.

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, comparativo y analítico, en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León en Monterrey, México, donde se evaluarán los expedientes de los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) durante el periodo 01 de enero del 2018 a 31 de diciembre del 2020. Obteniéndose los principales factores de riesgo asociados a la leucomalacia periventricular.

**Resultados:** Se incluyeron a 62 pacientes que se dividieron en 2 grupos: Grupo A LMPV (n=30) y Grupo B control (n=32); Grupo A, el 48.3%) presentaron LMPV: grado I en 10 (33.3%), grado II en 14 (46.7%), grado III en 3 (10%) y grado IV en 3 (10%). Se encontró una asociación de LMPV con menor antecedente de control prenatal y antecedente materno de diabetes gestacional, así como de restricción del crecimiento intrauterino simétrico en los neonatos. Estos pacientes tuvieron un mayor antecedente de requerimiento de ventilación por presión positiva, intubación

al nacer y de persistencia del conducto arterioso y todos tuvieron antecedente de haber desarrollado síndrome de distrés respiratorio al nacer. La restricción del crecimiento intrauterino fue el factor independiente de mayor riesgo para LMPV, de 21.3 veces (IC 95% 2.69-168.9). Otros factores asociados fueron la intubación al nacer (OR 2.8, IC 95% 1.07-7.27), la ausencia de control prenatal (OR 3.78, IC 95% 2.24-26.7), las infecciones de vías urinarias (OR 5.66, IC 95% 1.27-25.16) y la intubación al nacer (OR 3.78, IC 95% 1.07-13.36).

**Conclusiones:** En nuestro estudio reportamos los hallazgos de factores asociados con el desarrollo de LMPV en neonatos nacidos en nuestro centro de referencia. De las características obstétricas maternas y perinatales, así como neonatales, encontramos que los principales factores independientes asociados con el desarrollo de LMPV fueron la restricción del crecimiento intrauterino, la intubación al nacer, la ausencia de control prenatal y infecciones urinarias maternas. Hubo otras variables maternas y neonatales con tendencia a una mayor presencia en pacientes que desarrollaron LMPV, sin embargo, hace validarla con un grupo más grande pacientes, para poder identificar su impacto en nuestro centro.

## **CAPITULO II.**

### **INTRODUCCIÓN**

A pesar de los avances en los cuidados intensivos neonatales, la lesión de la sustancia blanca periventricular sigue siendo la causa más común de lesión cerebral en bebés prematuros y la principal causa de morbilidad neurológica crónica. El espectro de la lesión de la sustancia blanca periventricular incluye lesiones necróticas quísticas focales (Leucomalacia Periventricular) y alteraciones difusas de mielinización<sup>1</sup>.

Volpe (2009) definió la leucomalacia periventricular como la lesión de la sustancia blanca, dorsal y lateral a los ángulos externos de los ventrículos laterales y sus regiones adyacentes<sup>2</sup>; las regiones de especial predilección por las lesiones fueron la sustancia blanca periventricular frontal y parietooccipital<sup>1</sup>; habitualmente es bilateral y tiene dos componentes neuropatológicos básicos: 1) un componente necrótico periventricular focal que puede evolucionar hasta la formación de quistes y 2) un componente con gliosis difusa en la sustancia blanca cerebral circundante que involucra los astrocitos y la microglía<sup>2</sup>.

Hasta el momento se han descrito 3 tipos de leucomalacia periventricular: quística (lesión con necrosis macroscópica >1mm que puede evolucionar durante semanas hasta formar quistes, con afectación de todas las líneas celulares), no



quística (lesión con necrosis microscópica <1mm, que evoluciona hasta formar cicatrices gliales) y lesiones difusas de la sustancia blanca (sin áreas de necrosis, con gliosis difusa, con afectación de los precursores de los oligodendrocitos); teniendo la forma quística el peor pronóstico neurológico<sup>3</sup>.

El período principal de vulnerabilidad para leucomalacia periventricular corresponde a un período en el desarrollo de la sustancia blanca que precede al inicio de la mielinización; en vista de esto, Back y Volpe propusieron por primera vez que las alteraciones de mielinización podrían surgir de la muerte dirigida de los preoligodendrocitos que son la fuente de los oligodendrocitos maduros. El desarrollo de ésta lesión en la sustancia blanca periventricular afecta principalmente a los neonatos prematuros y parece tener relación tanto con el momento en que aparece como con la distribución de los preoligodendrocitos susceptibles<sup>1</sup>.

La leucomalacia periventricular es la forma principal de lesión cerebral y la principal causa de discapacidad neurológica crónica en dos grandes grupos de recién nacidos: los supervivientes de un parto prematuro y los recién nacidos a término con cardiopatías congénitas complejas. A pesar de que ha habido una mayor supervivencia en éstos grupos de pacientes, no se ha logrado una disminución significativa de las principales secuelas neurológicas como: retraso del desarrollo neurológico, del lenguaje, social y emocional, trastorno de hiperactividad y de atención, déficit cognitivo, motor, diplejía espástica, epilepsia y alteraciones visuales y auditivas<sup>3</sup>.

Se ha descrito que el momento en el que hay mayor riesgo de presentar leucomalacia periventricular es aproximadamente entre las 23 y 32 semanas de edad gestacional. El riesgo se incrementa aún más en recién nacidos con muy bajo peso al nacer (500-1000 gramos)<sup>3</sup>.

En el año 2018 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó aproximadamente 15.000.000 nacimientos prematuros con una proporción de 1:10 nacidos vivos, el 5-10% de éstos recién nacidos prematuros van a desarrollar leucomalacia periventricular, y al menos el 60% de ésta población padecen alguna discapacidad física o neurológica que los afectarán el resto de su vida: el 27% trastornos cognitivos, 37% trastornos visuales, y 23% trastornos auditivos graves. Cerca de un 10% de los pacientes prematuros graves desarrollarán parálisis cerebral, más frecuentemente disparejía espástica<sup>4</sup>.

Se han logrado identificar diversos factores de riesgo que ocasionan alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral y están asociados a la lesión de la sustancia blanca<sup>4</sup>:

- a) Anatómicos de la matriz germinal subependimaria: fragilidad capilar debido a sus características histológicas (escaso tejido soporte conectivo), vulnerabilidad por hipoxia y aumento de la actividad fibrinolítica. Las estructuras vasculares periventriculares cuentan con pocas anastomosis derivadas de la arteria cerebral media (en recién nacidos < 32 semanas), se estimó que el flujo basal a la sustancia blanca cerebral, era menos del 20%

del que llega a la materia gris, lo cual predispone a la sustancia blanca a ser muy vulnerable a situaciones de isquemia cerebral<sup>4</sup>.

b) Prenatales: tabaquismo materno, ruptura prematura de membranas mayor de 24 horas, presencia del síndrome de hemólisis, el no uso de inductores de maduración pulmonar (se debería aplicar máximo 2 esquemas de maduración), preeclampsia, eclampsia, diabetes gestacional, la corioamnionitis, infección urinaria materna que activan la cascada inflamatoria.<sup>5</sup>

c) Perinatales: parto vaginal, bajo puntaje de apgar, reanimación con intubación, prematuridad, peso bajo al nacimiento y género masculino<sup>4</sup>.

d) Enfermedades postnatales: encefalopatía hipóxico-isquémica, síndrome de dificultad respiratoria, sepsis neonatal precoz y tardía, enterocolitis necrotizante, persistencia del conducto arterioso con repercusión hemodinámica, hipoglucemias, hemorragia intraventricular. La hipotensión arterial, hipoxemia, hipocapnia (<25 mmHg, produce vasoconstricción de las arteriolas cerebrales ocasionando hipoperfusión cerebral) e hipercapnia (>60mmHg, originando una vasodilatación generalizada de los vasos cerebrales, aumentando la presión en los vasos sanguíneos que tienen pared capilar frágil (falta de fibronectina y colágeno), por lo que se rompen, ocasionando hemorragias intracraneales, pueden producir además una pérdida de la autoregulación cerebrovascular y agravar aún más las condiciones de isquemia cerebral<sup>6</sup>.

e) Tratamientos postnatales: ventilación de alta frecuencia o ventilación mecánica convencional, reposición aguda de volumen con soluciones intravenosas e infusión de bicarbonato intravenoso (10ml/kg en un tiempo menor de dos horas), transfusión sanguínea mayor de 30 ml en los primeros 30 días posteriores al nacimiento, exposición a múltiples procedimientos dolorosos o estresantes<sup>6,7</sup>.

El cerebro perinatal puede ser privado del oxígeno por dos mecanismos patogénicos principales: a) hipoxemia, que se da por la falta de oxígeno a nivel de la circulación sanguínea tisular y celular, b) isquemia, donde hay una perfusión insuficiente (flujo sanguíneo cerebral insuficiente). La isquemia se asocia generalmente con hipoxia celular. Cualquier evento perinatal o neonatal que ocasione hipoxia o isquemia va a originar un infarto en la sustancia blanca<sup>2</sup>.

El grado de afectación de la sustancia blanca va a depender de la intensidad del factor de riesgo al que se expone y de la duración del mismo; cuando éstos factores son graves, pueden producir efectos inmediatos como la necrosis celular, caracterizada por inflamación celular, desintegración de las membranas, ruptura celular, liberación de los contenidos, y como consecuencia, inflamación circundante y fagocitosis. Por otro lado cuando actúan en una forma menos intensa pero más prolongada, pueden activar otra forma de muerte celular como es la apoptosis patológica, la cuál es más difícil detectar por la falta de reacción inflamatoria y porque tiende a ocurrir muchas horas o días después del infarto. <sup>2,8,9</sup>

En el primer momento después de ocasionarse el daño, hay disminución en la perfusión del oxígeno y en los niveles de glucosa, ya que, se utilizará el metabolismo anaeróbico para obtener compuestos de alta energía como el adenosín trifosfato (ATP), los cuales se necesitan para mantener el metabolismo celular. Todo esto va a ocasionar un aumento en la concentración de ácido láctico y un fallo energético que causará despolarización de la membrana neuronal y un fallo en la bomba sodio-potasio que es dependiente de ATP. Todo esto a su vez va a producir una falla en la recaptación de los aminoácidos excitatorios, los cuales van a aumentar sus niveles en el espacio postsináptico, lo que causará un estado de excitotoxicidad, donde hay activación continuada de los receptores NMDA y AMPA ubicados en la neurona postsináptica, induciendo el paso masivo de iones de calcio a los pre-oligodendrocitos (pre-OL) y a las neuronas, ocasionando la activación de la apoptosis<sup>10</sup>.

En vista de tener niveles elevados de calcio y sodio en el interior de la célula, se va a generar un gradiente osmótico traerá como consecuencia edema citotóxico, daño mitocondrial que llevará a la muerte celular; por otro lado el incremento de calcio intracelular va a activar las endonucleasas (destrucción ADN), lipasas (destrucción de lípidos de membrana celular), y proteasas (degradan proteínas nucleares y citoesqueleto) produciendo estrés oxidativo (por liberación de los radicales libres del oxígeno y del nitrógeno), ya que, el sistema de defensa antioxidante está sobrepasado por los altos niveles de radicales libres, desencadenando un daño celular secundario que está protagonizado por procesos

bioquímicos entre los que se encuentran la peroxidación lipídica, la desnaturalización de proteínas y la liberación de calcio. Todo esto activará la óxido nítrico sintasa que va a generar más radicales libres y especies reactivas de nitrógeno, como el óxido nítrico que irá generando nuevas especies reactivas de nitrógeno que terminará acentuando la disfunción mitocondrial y despolarización de la membrana. Lo que desencadenará muerte neuronal<sup>11</sup>.

Todo lo anteriormente mencionado va a originar una exclusiva vulnerabilidad a los pre-oligodendrocitos (pre-OL), que en los recién nacidos prematuros se encuentran en la sustancia blanca periventricular y los cuales son especialmente susceptibles a la hipoxia-isquemia, al estrés oxidativo y a la excitotoxicidad por el glutamato. En el caso de los pacientes que presentan hemorragia de la matriz germinal, la presencia de hierro en grandes cantidades aumenta aun más la vulnerabilidad de los pre-OL al ataque de los radicales libres. El hemo libre, el hierro y el oxígeno son altamente reactivos redox y pueden dañar los lípidos, las proteínas y el ADN a través de la modificación oxidativa, la reticulación y la fragmentación<sup>12,13</sup>.

La pérdida neuronal va a depender (como se mencionó anteriormente), de la gravedad y la duración del daño hipóxico-isquémico. Si los mecanismos son intensos, se produce necrosis con disminución permanente del número de oligodendrocitos y axones, lo cual conduce a la formación de quistes en la sustancia blanca y a la consiguiente alteración de la mielinización. Si estos mecanismos lesionales son menos intensos, la sustancia blanca puede afectarse en forma difusa provocando la activación de los programas de muerte celular de los pre-OL

(apoptosis) y una respuesta proliferativa que intenta regenerar dichos tipos celulares. En éstas condiciones, se produce una astrogliosis reactiva difusa y crónica que genera una disrupción de la matriz extracelular con un exceso de producción de ácido hialurónico que altera la maduración de los pre-OL, y al no diferenciarse normalmente, provocan la alteración de la mielinización<sup>14</sup>.

El ultrasonido transfontanelar (USTF) y la resonancia magnética cerebral convencional son actualmente las principales técnicas de imagen utilizadas en los hospitales para el diagnóstico y clasificación de la lesión cerebral. Durante los últimos años se ha dado un mayor auge al USTF como estudio de elección para realizar el diagnóstico de leucomalacia periventricular en vista de que tiene un menor costo, nos permite darle seguimiento y así ver la evolución de las lesiones, es un estudio que no es invasivo y que se puede realizar en el área de hospitalización, ya que, no requiere el traslado de los neonatos. De esta manera se hace posible obtener imágenes cerebrales en el período neonatal temprano especialmente en recién nacidos con alto riesgo neurológico para de esa manera ayudar al neonatólogo a determinar el tiempo y la evolución de la lesión, y ver una vislumbre del pronóstico neurológico de ese paciente. Esta técnica se considera la opción de primera línea para el seguimiento de los recién nacidos prematuros en la UCIN. Muchos estudios han confirmado que el ultrasonido tiene una excelente sensibilidad para detectar cambios quísticos de más de 0.5cm de diámetro, pero que es menos sensible en la detección de anomalías difusas en la sustancia blanca<sup>15</sup>.

La evolución de la leucomalacia periventricular inicia pocas horas después del insulto, y ocurren diversos cambios, como la necrosis de la sustancia blanca con inflamación axonal y mineralización, así como lesiones caracterizadas por macrófagos cargados de lípidos, microglía activada, astrocitos reactivos y pequeñas cavidades o quistes. Éstos cambios microscópicos conducen a una disminución de la anisotropía de los tractos de fibras normales, que revelan una ecogenicidad heterogénea y gruesa<sup>4</sup>.

Clasificación por ultrasonido de la Leucomalacia Periventricular<sup>7</sup>:

**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 frontoparietal u occipital.

**Grado 4:** Evolución quística de mayor tamaño con extensión a las regiones de la sustancia blanca profunda subcortical.

Por otro lado, la resonancia magnética cerebral es una técnica de imagen no ionizante que nos permite evaluar de manera más detallada las estructuras encefálicas que se ven comúnmente afectadas en los bebés extremadamente prematuros. En general, la resonancia magnética permite la evaluación de: 1) el



contraste entre la materia encefálica blanca y gris; 2) el proceso de mielinización; 3) la evolución de patologías isquémicas de origen arterial; 4) trastornos vasculares del Círculo de Willis y sus ramas eferentes; 5) hemorragias; y 6) lesiones focales macroscópicas (> 1 mm) y leucomalacia periventricular difusa. Por lo tanto, la resonancia magnética cerebral es más sensible que el ultrasonido transfontanelar para diagnosticar trastornos cerebrales neonatales sutiles y / o difusos. En la actualidad, la resonancia magnética se considera el estándar de oro para el diagnóstico clínico de leucomalacia periventricular difusa en ausencia de información histológica.<sup>16</sup>

Por lo general, la forma de presentación de la leucomalacia periventricular prematura en el ultrasonido transfontanelar, es un aumento de la ecogenicidad periventricular (a menudo denominado ensanchamiento). Estos cambios hiperecoicos periventriculares pueden desaparecer en unos días o persistir por más tiempo. Cuando éstos cambios desaparecen, pueden no dejar ninguna anomalía o por el contrario pueden evolucionar a cambios glióticos o quísticos<sup>18</sup>.

La evaluación del grado más leve de la leucomalacia periventricular sigue siendo difícil porque la hiperecogenicidad periventricular es un hallazgo subjetivo. Es una habilidad operador-dependiente. Sin embargo en general, la ecogenicidad se considera patológica cuando es igual o mayor que la ecogenicidad del plexo coroideo. Sin embargo, en neonatos que son extremadamente prematuros el uso de esta referencia es cuestionable debido al plexo coroideo más prominente y ecoico en esta población y también al hecho de que se puede observar leucomalacia

periventricular quística después de una hiperecogenicidad que nunca excedió el brillo del plexo. Los hallazgos del ultrasonido transfontanelar con respecto a la hiperecogenicidad periventricular que apoyan la leucomalacia periventricular de grado I incluyen apariencia parcheada, extensión de la ecogenicidad más allá del área peritrigonal y distribución periventricular bilateral pero asimétrica. Las hiperecogenicidades simétricas homogéneas son normales alrededor de los cuernos frontales anteriores y la unión parietooccipital del ventrículos, que representan la rama anterior de la cápsula interna y la radiación óptica, respectivamente. Las hiperecogenicidades transitorias desaparecen en una semana sin formación de quistes ni dilatación ventricular <sup>19, 20</sup>.

Hay diversas intervenciones que se realizan en el período perinatal y que pueden influir en el pronóstico, las cuales incluyen: la prevención del parto prematuro, llevar un adecuado control prenatal desde el primer trimestre de gestación para lograr el control de las infecciones maternas, pero sobre todo para evitar partos pretérmino, la administración de corticoides (no está recomendado el uso de más de dos ciclos de esteroides) y de sulfato de magnesio prenatales. En caso de contar con pacientes en la UCIN debe evaluarse adecuadamente el requerimiento de administración de aminos y/o inicio de ventilación mecánica. En caso de ser necesaria éstas dos medidas terapéuticas, es importante el control de los niveles de oxígeno y de CO<sub>2</sub>, de la tensión arterial, los niveles de glucosa, las crisis epilépticas y el ductus arterioso con repercusión hemodinámica, para evitar mayor daño a nivel neurológico. Así mismo ante la presencia de patologías

asociadas debe procurarse su resolución de manera breve para lograr disminuir más factores de riesgo<sup>21</sup>.

La importancia de conocer los diferentes mecanismos de lesión encefálica de los prematuros radica en el alto riesgo que presentan de desarrollar parálisis cerebral y otros trastornos del neurodesarrollo. Asimismo, conocer éstos mecanismos nos permite establecer estrategias de diagnóstico y prevención específicas, más allá de la prevención primaria del parto prematuro.

## **CAPÍTULO III.**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Durante muchos años numerosos estudios han reportado, que el estado de prematurez va de la mano con peor resultado neurológico a largo plazo. Sin embargo, fue hasta finales del siglo pasado que el avance tecnológico permitió contar con técnicas como el ultrasonido transfontanelar y la resonancia magnética cerebral, a través de los cuales se pudo constatar que la hemorragia de la matriz germinal e intraventricular, así como sus complicaciones constituían las principales causas de discapacidad en los recién nacidos pretérminos.

El aumento de la incidencia de leucomalacia periventricular, con la consecuencia para este grupo de pacientes de desarrollar parálisis cerebral, exige la realización de un estudio que nos permita identificar los factores de riesgo asociados y sobre los que podemos realizar algún tipo de intervención para prevenirla, ya que, una vez instaurado el cuadro no se puede volver atrás.

La parálisis cerebral es una de las discapacidades neurológicas más costosas por su frecuencia (2/1000 nacidos vivos) y a su cronicidad durante la vida. En pacientes que sufren de leucomalacia periventricular, la zona dañada del tejido

cerebral puede traducirse en afectación de las células nerviosas que controlan la mayoría de los movimientos motores. A medida que el bebé crece, éstas células que ya están dañadas pueden generar espasticidad de los músculos, tensión y resistencia a los movimientos.

Las hiperecogenicidades persistentes, los quistes y la dilatación ventricular de contorno irregular se han asociado a trastornos del neurodesarrollo. El riesgo de parálisis cerebral aumenta si existe afectación de la sustancia blanca, y en pacientes con una edad gestacional menor a 30 semanas las deficiencias globales del neurodesarrollo pueden alcanzar hasta un 80%. El daño cognitivo se presenta en 31% de los niños muy pretérminos. Es relevante debido a la alta incidencia de prematuridad (principal factor de riesgo de leucomalacia periventricular), el aumento de la sobrevivencia de éstos pacientes y junto con ello la prevalencia de secuelas en el neurodesarrollo, es por éste motivo, que la OMS ha desarrollado estrategias e intervenciones que son esenciales para prevenir el parto prematuro.

Sino se desarrollan medidas para la prevención de la leucomalacia periventricular, las complicaciones a largo plazo de éste padecimiento afectarán la vida de muchos niños, ya que puede desarrollar trastornos cognitivos, de conducta, motores. Es por eso que éste estudio permitirá conocer nuestra realidad, dimensionar el problema y ofrecer medidas terapéuticas oportunas.

Aunque en los últimos años se ha visto que la leucomalacia periventricular se está desplazando hacia las lesiones menos graves (sin áreas de necrosis), no

se sabe hasta qué punto los avances en el manejo clínico de los recién nacidos prematuros han influido en estos patrones cambiantes de lesión. Es por ello que la aplicación de los estudios de imagen en los ensayos clínicos, serán de vital importancia, ya que, nos van a ofrecer examinar directamente las lesiones y de esa manera evaluar el impacto positivo o negativo de las nuevas estrategias clínicas de protección cerebral.

Es de suponer que la reducción en la incidencia de las lesiones necróticas quísticas de la leucomalacia periventricular se van a traducir en un mejor resultado clínico. Sin embargo, las secuelas neurológicas a largo plazo de las lesiones no quísticas focales o difusas pueden tener, de igual manera consecuencias negativas en el neurodesarrollo de los prematuros sobrevivientes de la UCIN. Es por ello que ante nosotros se presenta un gran desafío, ya que nuestra clínica de seguimiento debe evaluar sistemáticamente el desarrollo motor y cognitivo de estos bebés y de esa manera correlacionar éstos hallazgos clínicos con los patrones de afectación en la sustancia blanca y gris, evaluados por medio de técnicas de imagen.

## **CAPÍTULO IV**

### **JUSTIFICACIÓN**

Los cuidados del prematuro han mejorado muchísimo en los últimos años como demuestran las altas tasas de supervivencia. Una mejor vigilancia con mejores monitores, y pruebas complementarias menos invasivas y más accesibles, permiten adelantarse a los problemas antes de que aparezcan. Pero hay que encontrar el equilibrio entre la mejor atención técnica y la mayor confortabilidad del niño. Incubadoras más aisladas, posturas acordes al desarrollo del bebé, disminuir los ruidos, favorecer el contacto piel con piel con la madre (o el padre).

En el Hospital Universitario se atienden diariamente muchas gestantes que acuden por diversas patologías obstétricas como: preeclampsia, eclampsia, distocias de presentación, sufrimiento fetal, placenta previa, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, entre otros, que hacen que se interrumpa la gestación prematuramente antes de que culmine la maduración fetal, por lo que se pone en riesgo la vida de la madre y se aumenta la morbimortalidad del recién nacido, que será ingresado a la UCIN donde será sometido a tratamientos que pueden llevarlo a desarrollar secuelas neurológicas que van a afectar su vida futura.

Dado que las lesiones en la sustancia blanca son clínicamente asintomáticas en la etapa aguda neonatal, se hace muy difícil determinar en qué momento, que

factores y con cuánta intensidad actuaron para provocarlas. Es por ello que se realiza éste estudio para identificar los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de ésta patología, de ésta manera se podrán aplicar estrategias de evaluación de alteraciones neurológicas, que pueden contribuir en la detección precoz de parálisis cerebral y otras alteraciones del neurodesarrollo en prematuros y permitir intervenciones más precisas y tempranas que nos permitirán mejorar en algún grado las secuelas neurológicas que afectan a estos pacientes.



## **CAPÍTULO V**

### **OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GENERAL:**

- Identificar los factores de riesgo asociados a leucomalacia periventricular en los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, durante el periodo 01 de enero 2018 al 31 de diciembre 2020.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Estimar la prevalencia de LPV en la población estudiada.
- Determinar los factores de riesgo asociados a leucomalacia periventricular.
- Identificar cuáles fueron los métodos imagenológicos empleados para el diagnóstico de leucomalacia periventricular.
- Exponer el grado de severidad de leucomalacia periventricular presentada en éste grupo de pacientes.

## CAPÍTULO VI

### MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y comparativo que se realizó, previa aprobación del Comité de Ética Universitario, en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León en Monterrey, México.

TAMAÑO DE MUESTRA EN CASOS Y CONTROLES					
$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 p (1-p) (r + 1)}{(d)^2 r}$					
		$(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2$			
valor $Z_{\alpha}$	1.96	7.84	0.5	0.9	0.95
valor $Z_{\beta}$	0.84		2	2	
valor P1	0.9			n = 98	
valor P2	0.05				
p ponderada	0.5				
valor d	0.2	0.04			
valor r	1				

Para el cálculo del tamaño de la muestra, se utilizó la fórmula de tamaño de muestra en casos y controles con el objetivo primario de evaluar la prematurez como factor de riesgo para el desarrollo de leucomalacia periventricular.

Con una diferencia de prevalencia esperada de 0.9 en el grupo de los casos y de 0.05 en el grupo de los controles. Con una confianza del 95%, una significancia de 0.05 y una potencia de 80% se requirieron al menos 91 sujetos de estudio.

El cálculo del tamaño de muestra fue con base en [doi.org/10.2147/RRN.S125575](https://doi.org/10.2147/RRN.S125575)<sup>3</sup>.

### **Criterios de Selección**

Criterios de inclusión:

1. Recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos desde el 1 enero del 2018 a 31 diciembre del 2020 en el Hospital Universitario Dr. “José Eleuterio González”.
2. Tener estudio de imagen (Resonancia Magnética Nuclear de Cerebro (RMN) o Ultrasonido transfontanelar (USTF)) del sistema nervioso central durante su internamiento. Estos estudios fueron realizados por médicos del servicio de radiodiagnóstico sin conocimiento sobre esta investigación.

Criterios de exclusión:

1. Recién nacidos con malformaciones congénitas.
2. Recién nacidos que no tengan estudio de imagen del sistema nervioso central durante su internamiento.

Criterios de Eliminación

1. Expediente con información incompleta.

### **Variables del estudio**

El hallazgo principal fue el diagnóstico de LPV, definida para propósitos del estudio como: presencia de hiperecogenicidad periventricular persistente mayor de 7 días, formaciones quísticas de pequeño tamaño periventriculares, quistes que se extienden a las regiones periventricular frontoparietal u occipital, evolución quística de mayor tamaño con extensión a las regiones de la sustancia blanca profunda subcortical diagnosticada por ultrasonido transfontanelar o resonancia magnética cerebral.

Los secundarios fueron: edad gestacional al nacimiento menor a 34 semanas, los diagnósticos de peso al nacer por debajo de los percentiles 3 (PN<p3) y 10 (PN<p10) establecidos mediante las tablas para edad gestacional y género asignadas en IG21.

Las variables perinatales que fueron analizadas son: peso y perímetro cefálico al nacimiento, edad gestacional, puntuación en escala Apgar al primer y quinto minuto, ventilación a presión positiva, intubación endotraqueal y paro cardíaco.

Las variables neonatales que fueron analizados son: síndrome de dificultad respiratoria, síndrome de aspiración de meconio, persistencia del conducto arterioso

con repercusión hemodinámica, enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal temprana y tardía, infección urinaria, meningitis, días de ventilación mecánica, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro, estado de choque, paro cardiorrespiratorio, apnea, convulsiones, restricción del crecimiento extrauterino.

Las variables maternas recolectadas son: edad, índice de masa corporal (IMC) al momento de la última valoración prenatal dicotomizada según lo establecido por el American College of Obstetricians and Gynecologists en bajo peso (IMC  $<18.5$  Kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>), control prenatal (número de consultas), diagnóstico de cualquier estado hipertensivo asociado al embarazo (hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, síndrome de HELLP) diabetes durante el embarazo (pregestacional o gestacional), desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, placenta previa, aplicación de inductores de maduración pulmonar, infección de vías urinarias, corioamnionitis, ruptura prematura de membranas pretérmino, latencia entre la ruptura prematura de membranas pretérmino y el nacimiento, utilización de sulfato de magnesio prenatal como neuroprotector, infección intraamniótica por alguno de los microorganismos del grupo STORCH y oligohidramnios (definido como índice de líquido amniótico  $\leq 5$  cm en ultrasonografía prenatal).

## **Procedimientos**

Se contactó al servicio de radiodiagnóstico quienes nos proporcionaron la base de datos de todos los recién nacidos ingresados en la UCIN con ultrasonido transfontanelar o resonancia magnética de cerebro, posteriormente se dividieron los pacientes en dos grupos: grupo A con leucomalacia periventricular y grupo B sin leucomalacia periventricular. Seguidamente se analizaron los expedientes clínicos de ambos grupos de pacientes y se compararon los factores de riesgo en ambos grupos. Se llenó una base de datos para posteriormente analizar la relación que existe de las diferentes variables y la leucomalacia periventricular.

## **Muestra**

Se formaron dos grupos según los hallazgos del estudio de imagen del SNC, sea: Grupo de estudio (diagnóstico de Leucomalacia Periventricular) y Grupo control (sin leucomalacia periventricular). 98 recién nacidos cumplieron con los criterios de inclusión, sin embargo se excluyeron 36 pacientes por no tener expediente clínico o tenerlo incompleto.

## **Mecanismos de confidencialidad**

Se protegió la confidencialidad de los participantes, acorde a lo estipulado en la Ley de Protección de datos personales de los particulares.

## **Análisis estadístico**

La distribución de las variables cuantitativas será establecida mediante prueba de Kolmogorov Smirnov. Las normalmente distribuidas serán comparadas con prueba t Student y expresadas como media (Intervalo de confianza del 95%). Las no paramétricas serán contrastadas con prueba U de Mann-Whitney y expresadas como mediana (intervalo intercuartil). Las variables categóricas serán comparadas con pruebas  $X^2$  o exacta de Fisher.

La asociación entre LPV y edad gestacional al nacimiento < 34 semanas, así como con pesos al nacer por debajo de los percentiles 3 y 10, así como con el diagnóstico de sepsis será evaluada mediante análisis de regresión logística multivariante.

El modelo basal incluirá factores de riesgo para LPV: puntuación en escala Apgar < 7 al quinto minuto, síndrome de dificultad respiratoria, persistencia del conducto arterioso con repercusión hemodinámica, sepsis neonatal, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, estado de choque, paro cardiorrespiratorio, hipocapnia, hiperbilirrubinemia, acidosis, síndrome de aspiración de meconio, obesidad materna, estados hipertensivos asociados al embarazo (hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, síndrome de HELLP), desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, placenta previa, aplicación de inductores de maduración pulmonar incompleta, corioamnionitis, ruptura prematura de membranas pretérmino, utilización de sulfato de magnesio prenatal como neuroprotector, infección intraamniótica y oligohidramnios.

Se generarán modelos máximos que incluirán todas las variables independientes y a partir de ellos modelos finales que incluirán variables significativas y no significativas cuya exclusión modifique los coeficientes de otras variables más de 10%. Los modelos serán comparados estableciendo la mejora en su estadístico  $R^2$  de Nagelkerke como medida de bondad de ajuste usando  $X^2$  Wald, su capacidad predictiva será determinada con análisis de la curva Característica Operativa del Receptor (ROC) y área bajo la curva (ABC). El análisis estadístico será realizado con los programas SPSS versión 24.0. (SPSS Inc, Illinois, USA) y MedCalc Statistical Software versión 19.1.5 (MedCalc Software by, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020). Todas las pruebas estadísticas se consideraron significativas con valores de  $p < 0.05$

### **Presupuesto**

Recursos propios del Departamento de Pediatría.



## CAPÍTULO VII

### RESULTADOS

Se incluyeron un total de 62 pacientes en el estudio, en el Grupo A de LMPV n=30 y n=32 para el Grupo B de control.

Respecto a las variables maternas, la edad de las madres en el Grupo A fue de 25.4 años (rango 22.49-28.39) y en el Grupo B de 24.03 años (rango 21.88-26.19) sin diferencia entre ambos grupos con una  $p=0.436$ . Respecto al control prenatal, en el Grupo A 66.7% no tuvieron CPN vs 40.6% en el Grupo A, con una  $p=0.036$ , estadísticamente significativa.

Respecto a la morbilidad materna durante el embarazo encontramos que en el Grupo A ninguna de las madres fueron sanas, a diferencia del Grupo B que mostró 7 (21.9%) sin morbilidad lo que arrojó una diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p=0.007$ , todas las madres en el Grupo A presentaron morbilidad, incluso enfermedades concomitantes, en lo que se refiere a infección de vías urinarias en el Grupo A se reporta 4 (13.3%) a diferencia del Grupo B 11 (36.7%) con diferencia estadística y una  $p=0.026$ , asimismo en cuanto a diabetes gestacional, para el Grupo A encontramos 4 (13.3%) y ninguna paciente en el Grupo B,  $p=0.049$ . Para el resto de las variables de morbilidad materna no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos: ruptura prematura de membranas (RPM) 14 (46.7%) vs 10 (31.2%) con  $p=0.162$ , obesidad 11 (36.7%) vs

10 (31.2%) con  $p=0.428$ , preeclampsia 11 (36.7%) vs. 8 (25%) con  $p=0.236$ , oligohidramnios 7 (23.3%) vs. 5 (15.6%) con  $p=0.328$ , hipertensión gestacional 7 (23.3%) vs. 7 (21.9%) con  $p=0.565$ , corioamnionitis 5 (16.7%) vs. 3 (9.4%) con  $p=0.317$ , placenta previa 1 (3.3%) vs. 4 (12.5%) con  $p=0.198$ , síndrome de HELLP 1 (3.3%) vs. 1 (3.1%) con  $p=0.738$ , eclampsia 0 vs. 3 (9.4%) con  $p=0.131$ , diabetes pregestacional 0 vs. 2 (6.2%) con  $p=0.262$  y desprendimiento prematuro de placenta normoinserta 0 vs. 2 (6.2%) con  $p=0.262$  (Tabla 1).

**TABLA 1.** Características maternas de los neonatos con LMPV y sin LMPV.

<i>Variable</i>	<i>Grupo LMPV N=30</i>	<i>Grupo Control n=32</i>	<i>P value</i>
<i>Edad materna (años)*</i>	24.03 (21.88-26.19)	25.4 (22.49-28.39)	0.436
<i>Sin Control Prenatal</i>	20 (66.7%)	13 (40.6%)	<b>0.036</b>
<b>Morbilidad en la gestación</b>			
<b>Sin morbilidad</b>	<b>0</b>	<b>7 (21.9%)</b>	<b>0.007</b>
RPM	14 (46.7%)	10 (31.2%)	0.162
Obesidad	11 (36.7%)	10 (31.2%)	0.428
Preeclampsia	11 (36.7%)	8 (25%)	0.236
Oligohidramnios	7 (23.3%)	5 (15.6%)	0.328
Hipertensión gestacional	7 (23.3%)	7 (21.9%)	0.565
Corioamnionitis	5 (16.7%)	3 (9.4%)	0.317
<b>IVU</b>	<b>4 (13.3%)</b>	<b>11 (36.7%)</b>	<b>0.026</b>
<b>Diabetes gestacional</b>	<b>4 (13.3%)</b>	<b>0</b>	<b>0.049</b>
Placenta previa	1 (3.3%)	4 (12.5%)	0.198
Síndrome de HELLP	1 (3.3%)	1 (3.1%)	0.738
Eclampsia	0	3 (9.4%)	0.131
Diabetes pregestacional	0	2 (6.2%)	0.262
DPPNI	0	2 (6.2%)	0.262
<b>Via de nacimiento</b>			
Cesárea	18 (60%)	22 (68.8%)	0.325
Parto	12 (40%)	10 (31.2%)	0.325

*Los resultados para las variables cuantitativas (\*) se expresan en media y desviación estándar y para las variables cualitativas en números de casos y porcentaje.*

**RPM: ruptura prematura de membranas; IVU: infección de vías urinarias; DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.**

Respecto a las características neonatales, ambos grupos mostraron características semejantes, respecto al género, en el Grupo A 12 (40%) fueron mujeres y 81 (60%) hombres, y en el grupo B 11 (34.4%) fueron mujeres y 21 (65.6%) hombres,  $p=0.422$ , la edad gestacional en el Grupo A 29.9 semanas vs Grupo b 30.1 semanas,  $p=0.726$ , hicimos un subgrupo de una edad gestacional  $< 28$  semanas y tampoco encontramos diferencia estadísticamente significativa, Grupo A 13.3% vs Grupo B 12.5%,  $p=0.609$ , peso al nacer Grupo A 1,197 gramos vs Grupo B 1,260 gramos,  $p=0.462$ , Apgar al primer minuto Grupo A 5.1 y el Grupo B 6.2,  $p=0.532$ , Apgar al quinto minuto Grupo A 7.9 y Grupo B 8,  $p=0.733$ , restricción del crecimiento intrauterino asimétrico para el Grupo A 12 (40%) y en el Grupo B 6 (18.8%),  $p=0.59$  y en lo que se refiere a restricción del crecimiento intrauterino simétrico si observamos una diferencia estadísticamente significativa en el Grupo A 6 (20%) y en el Grupo B 1 (3.1%) con  $p=0.059$ .

**TABLA 2.** Características neonatales al nacimiento.

<i>Variable</i>	<i>Grupo LMPV n=30</i>	<i>Grupo Control n=32</i>	<i>P value</i>
<b>Género</b>			0.422
Femenino	12 (40%)	11 (34.4%)	
Masculino	18 (60%)	21 (65.6%)	
<b>Edad gestacional (semanas)*</b>	29.9 (28.9-30.8)	30.1 (29.2-31)	0.726
<b>&lt; 28</b>	4 (13.3%)	4 (12.5%)	0.609
<b>Peso al nacer (kg)</b>	1.197 (1.067-1.328)	1.260 (1.145-1.375)	0.462
<b>APGAR 1´</b>	5.1 (4.4-5.7)	6.2 (5.4-6.9)	0.432
<b>APGAR 5´</b>	7.9 (7.5-8.3)	8 (7.5-8.4)	0.733
<b>RCIU asimétrico</b>	12 (40%)	6 (18.8%)	0.059
<b>RCIU simétrico</b>	6 (20%)	1 (3.1%)	<b>0.043</b>

*Los resultados para las variables cuantitativas (\*) se expresan en media y desviación estándar y para las variables cualitativas en números de casos y porcentaje.*

*RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.*

Una mayor proporción mayor de neonatos del Grupo A requirieron ventilación con presión positiva 27 (90%) vs 16 (50%) con una  $p=0.001$  y fueron intubados al nacer 21 (70%) vs 8 (25%) con una  $p < 0.001$ , con diferencia estadísticamente significativa. Todos los neonatos con LMPV presentaron síndrome de dificultad respiratoria al nacimiento, mientras que en el grupo control lo presentaron 84.4% con una  $p=0.031$ , con diferencia significativa, asimismo, se identificó mayor frecuencia de persistencia del conducto arterioso en el Grupo A 19 (63.3%) vs 9 (28.1%),  $p=0.005$ . Respecto a otras variables de morbilidad neonatal como enterocolitis necrotizante, sepsis temprana, sepsis tardía, infecciones urinarias, meningitis, displasia broncopulmonar, retinopatía de la prematuridad, hemorragia intraventricular, encefalopatía hipóxico-isquémica, no hubo diferencia entre ambos grupos.

La LPMV fue clasificada como grado I en 10 (33.3%), grado II en 14 (46.7%), grado III en 3 (10%) y grado IV en 3 (10%). La LMPV fue grave (grado III-IV) en 6 (20%) del total de los pacientes.

No hubo diferencias significativas en los requerimientos de ventilación invasiva, de soporte aminérgico, paro cardíaco ni requerimientos de hemoderivados entre ambos grupos (Tabla 3).

**TABLA 3.** Morbilidad neonatal durante la estancia en UCIN.

<i>Variable</i>	<i>Grupo LMPV n=30</i>	<i>Grupo Control n=32</i>	<i>P value</i>
<b>VPP</b>	27 (90%)	16 (50%)	<b>0.001</b>
<b>Intubación al nacer</b>	21 (70%)	8 (25%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Enfermedad neonatal</b>			
SDR	30 (100%)	27 (84.4%)	<b>0.031</b>
PCA	19 (63.3%)	9 (28.1%)	<b>0.005</b>
Enterocolitis necrotizante	20 (66.7%)	14 (43.8%)	0.059
Sepsis temprana	18 (60%)	12 (37.5%)	0.064
Sepsis tardía	30 (100%)	32 (100%)	NS
Infecciones urinarias	18 (60%)	23 (71.9%)	0.236
Meningitis	1(3.3%)	5 (15.6%)	0.113
Displasia broncopulmonar	17 (56.7%)	13 (40.6%)	0.157
ROP	11 (36.7%)	9 (28.1%)	0.327
Hemorragia intraventricular (grado)	23 (76.7%)	21 (65.6%)	0.25
I-II	12 (40%)	18 (56.2%)	0.25
III-IV	7 (23.3%)	11 (34.4%)	
Encefalopatía hipóxico-isquémica			
Moderada-grave	5 (16.7%)	4 (12.5%)	0.457
<b>Ventilación invasiva</b>	24 (80%)	20 (62.5%)	0.108
<b>Soporte aminérgico</b>	20 (66.7%)	15 (46.9%)	0.094
<b>Paro cardíaco</b>	7 (23.3%)	2 (6.5%)	0.066
<b>Transfusiones sanguíneas</b>	27 (90%)	28 (87.5%)	0.537

*Los resultados para las variables cuantitativas (\*) se expresan en media y desviación estándar y para las variables cualitativas en números de casos y porcentaje.*

**VPP: ventilación a presión positiva; SDR: síndrome de dificultad respiratoria; PCA: persistencia del conducto arterioso; ROP: retinopatía del prematuro.**

Se realizó un análisis univariado de las características maternas (Tabla 4) y no encontramos variables independientes estadísticamente significativas relacionados a la presencia de LMPV.

**TABLA 4.** Análisis univariado de las características maternas de los neonatos con LMPV

<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P value</i>
Sin control prenatal	1.641	0.696-3.8692	0.2577
Sin complicaciones	0.07104	0.00388-1.2977	0.0744
Diabetes gestacional	9.59	0.4953-185.679	0.1348
Infección de vías urinarias	0.3879	0.1113-1.3513	0.1369

Asimismo, se condujo un análisis univariado acerca de las características de los neonatos con LMPV y encontramos que el tener una restricción del crecimiento intrauterino simétrico fue el factor independiente de mayor riesgo para LMPV (OR 21.3, IC 95% 2.69-168.9, P=0.0037), así como la intubación al nacer también con un factor de riesgo independiente para el desarrollo de LMPV (OR 2.8, IC 95% 1.07-7.27, P=0.0345) (Tabla 5).

**TABLA 5.** Análisis Univariado de las características de los neonatos con LMPV

<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P value</i>
VPP	1.8	0.8136-3.9821	0.1468
Intubación al nacer	2.8	1.0779-7.273	<b>0.0345</b>
RCIU simétrico	21.333	2.694-168.935	<b>0.0037</b>
SDR	1.185	0.5769-2.4349	0.6437
PCA	2.2519	0.8827-5.7449	0.0894
ECN	1.5238	0.6543-3.5486	0.3288

*VPP: ventilación a presión positiva; RCIU: restricción del crecimiento intrauterino; SDR: síndrome de dificultad respiratoria; PCA: persistencia del conducto arterioso; ECN: enterocolitis necrotizante.*

Finalmente, encontramos que tanto la ausencia de control prenatal (OR 3.78, IC 95% 2.24-26.7, P=0.001), las infecciones de vías urinarias (OR 5.66, IC 95% 1.27-25.16, P=0.023) y la intubación al nacer (OR 3.78, IC 95% 1.07-13.36, P=0.039) fueron los factores predictores o de riesgo que fueron asociados con la presencia de LMPV en los neonatos en este estudio (Tabla 6).

**TABLA 6.** Análisis Multivariado

<i><b>Variable</b></i>	<i><b>OR</b></i>	<i><b>IC 95%</b></i>	<i><b>P value</b></i>
Sin control prenatal	3.78	2.24-26.7	<b>0.001</b>
Infección de Vías Urinarias	5.66	1.27-25.16	<b>0.023</b>
Intubación al Nacer	3.78	1.07-13.36	<b>0.039</b>

## CAPÍTULO VIII

### DISCUSIÓN

La LMPV es una forma de lesión a la materia blanca cerebral que ocurre en una distribución característica y consiste en necrosis focal periventricular, con la formación subsecuente de quistes, y una lesión de la materia blanca cerebral más difusa. La LMPV se asocia con el desarrollo de parálisis cerebral, alteraciones intelectuales y trastornos visuales<sup>22</sup>. Se observa con frecuencia en productos prematuros que a término, y es más común conforme disminuye la edad gestacional y el peso del producto al nacer<sup>23</sup>.

Algunos estudios han intentado entender la fisiopatología de la LMPV y han reconocido que la isquemia y la inflamación son los principales mecanismos desencadenantes de la lesión en el cerebro pretérmino<sup>24</sup>.

A pesar de las enormes mejorías en la supervivencia de productos con bajo peso al nacer, las complicaciones neurológicas crónicas serias, incluyendo las alteraciones motoras espásticas de la parálisis cerebral y las discapacidades cognitivas y del aprendizaje permanecen uno de los principales problemas<sup>25,26</sup>. De hecho, la LMPV permanece como la principal causa de complicaciones neurológicas crónicas en niños nacidos pretérmino<sup>27</sup>.



La patogenia de la LMPV se asocia enormemente a los efectos colectivos de hipoxia, isquemia y reperfusión en el prematuro enfermo. Los efectos deletéreos de la LMPV son mediados por la producción de radicales libres, toxicidad por citocinas y excitotoxicidad<sup>28</sup>. Este efecto tóxico se dirige principalmente a los oligodendrocitos que predominan en las regiones periventriculares entre las 24 y 34 semanas de gestación<sup>29</sup>. Como resultado, estas regiones periventriculares sostienen desmielinización de oligodendrocitos y apoptosis<sup>27,29</sup>.

La presentación de LMPV en los neonatos es generalmente subclínica, y se requieren de evaluaciones por neuroimagen para el diagnóstico. El diagnóstico temprano de LMPV es vital para la consejería paterna y la iniciación de intervenciones tempranas apropiadas. Por este motivo, y debido a las grandes implicaciones a corto y largo plazo, se requiere de su identificación y de la detección de factores que permitan predecir a niños en riesgo de desarrollarla, para llevar a cabo estrategias clínicas que permitan limitar el daño y mejorar el pronóstico del neonato en la vida futura.

Por este motivo, el objetivo de nuestro trabajo fue identificar los factores de riesgo asociados a leucomalacia periventricular en los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, durante el periodo 01 de enero 2018 al 31 de diciembre 2020.

En nuestro estudio, se incluyeron a 62 pacientes, 30 (48.3%) presentaron leucomalacia periventricular (LMPV). Esta fue clasificada como grado I en 10 (33.3%), grado II en 14 (46.7%), grado III en 3 (10%) y grado IV en 3 (10%).

No encontramos que la edad materna se asociada con la presentación de LMPV en el producto, pero si existió una relación de menor antecedente de control prenatal en madres con neonatos con LMPV. Además, identificamos que un mayor porcentaje de neonatos que desarrollaron LMPV tuvieron el antecedente de una madre que presentó diabetes gestacional durante el embarazo, aunque interesantemente, fue menor frecuente el antecedente de infecciones de vías urinarias en estas madres.

Con respecto a los neonatos, solamente encontramos una asociación con el antecedente de restricción del crecimiento intrauterino simético en neonatos que desarrollaron LMPV.

Con respecto a las características de los neonatos, 12 (40%) de los que desarrollaron LMPV fueron mujeres y 18 (60%) hombres, sin predominancia del género en estos pacientes ( $P=0.422$ ), así como un mayor antecedente de requerimiento de ventilación por presión positiva, intubación al nacer y de persistencia del conducto arterioso. Todos los productos que desarrollaron LMPV también tuvieron antecedente de haber desarrollado síndrome de distrés respiratorio al nacer. No hubo una diferencia significativa con el resto de las comorbilidades, con los desenlaces neonatales con respecto al puntaje de APGAR,

ni con la edad gestacional o el peso del producto al nacer. Tampoco se asoció con un mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva, de uso de aminas ni de paro cardíaco o requerimientos transfusionales.

En nuestro trabajo, encontramos que la restricción del crecimiento intrauterino fue el factor independiente de mayor riesgo para LMPV, de 21.3 veces mayor riesgo, y la intubación al nacer también un factor de riesgo independiente para el desarrollo de LMPV, con 2.8 veces mayor riesgo de desarrollar LMPV.

También encontramos que la ausencia de control prenatal se asoció con un incremento de 3.78 veces el riesgo, las infecciones urinarias con un incremento de 5.66 veces el riesgo, y la intubación al nacer con 3.78 veces más riesgo de desarrollar LMPV en los neonatos.

De acuerdo con un trabajo realizado por Al Tawil et al., se encontró que la sepsis neonatal asociada a *Staphylococcus coagulasa* negativas y las convulsiones neonatales se relacionaron con LMPV, y como factores independientes asociados a su desarrollo, se identificó el peso neonatal, la hipotensión neonatal temprana que requirió una terapia inotrópica combinada y un retraso en el cierre quirúrgico de un conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo después de los 7 días<sup>30</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio la sepsis no se relacionó con una asociación directa con el desarrollo de LMPV, aunque sí fue consistente una mayor proporción de pacientes con sepsis temprana que desarrollaron LMPV, y todos los pacientes de nuestro estudio desarrollaron sepsis tardía, por lo que no pudo haber sido

evaluada. La presencia de conducto arterioso persistente también fue más común en pacientes con LMPV. El requerimiento de aminas vasoactivas no se asoció con el desarrollo de LMPV en nuestro estudio.

Con respecto a los factores obstétricos, Spinillo et al. encontraron una asociación de LPMV con hemorragia en el primer trimestre, infecciones de vías urinarias maternas al ingreso y acidosis neonatal al nacer. Se observó un incremento de LMPV en productos con líquido amniótico teñido de meconio y de tocólisis prolongada con ritodrina<sup>31</sup>. En nuestro trabajo, hubo una asociación de las infecciones de vías urinarias como factor materno independiente asociado con la aparición de LMPV en el producto.

Bauer et al. también repasó los factores obstétricos asociados con LMPV en productos pretérmino, y encontró que tanto la ruptura prematura de membranas pretérmino, la edad gestacional de la ruptura prematura de membranas, una ruptura prolongada de membranas, la administración de agentes tocolíticos y el uso de antibióticos se asociados con la aparición de LPMV. También se encontró una asociación con el uso de agentes tocolíticos por más de 24 horas, el periodo de latencia entre el incremento materno de leucocitos y el nacimiento, el inicio del trabajo de parto espontáneo, la resolución vaginal y el género masculino con LMPV, mientras que la preeclampsia, la hipertensión al ingreso, un flujo sanguíneo anormal de la arteria uterina y la cesárea fueron menos frecuentes en pacientes con LMPV. En este trabajo, un principal factor independiente de LMPV fue el peso al nacer<sup>32</sup>, sin embargo, no fue un hallazgo que pudieramos demostrar en nuestro trabajo. El

tipo de resolución del embarazo y la ruptura prematura de membranas tampoco se asociaron en nuestro trabajo con LMPV.

Otra discrepancia en nuestro trabajo fue que no se encontró un menor puntaje de APGAR en productos que desarrollaron LMPV. Resch et al. reportaron que un mejor puntaje de APGAR a los 5 y 10 minutos, así como una mayor tasa de convulsiones neonatales, sepsis temprana, esteroides neonatales y síndrome de distrés respiratorio con terapia de reemplazo de surfactante y los episodios de hipocarbia se asociaron con un incremento en la incidencia de LMPV<sup>33</sup>. Interesamente, en nuestro trabajo, hubo una mayor tendencia de sepsis temprana en productos con LMPV, así como todos estos presentaron síndrome de distrés respiratorio, señalando a estos como posibles factores pronóstico que debería abordarse a futuro.

Perlman et al. analizaron factores asociados con LMPV bilateral simétrica, y encontraron una asociación positiva con menor peso al nacer, y principalmente con ruptura prematura de membranas y con corioamnionitis, señalándolos como posibles predictores de pronóstico<sup>34</sup>. En nuestro estudio, estas dos entidades no fueron significativamente asociadas con el desarrollo de LMPV.

Por último, encontramos que Hatzidaki et al. reportaron que los neonatos con LMPV sufrieron más de hemorragia intraventricular, de síndrome de distrés respiratorio tipo 1, convulsiones sepsis, requerimiento de ventilación mecánica y administración de oxígeno y mayor estancia hospitalaria, y tuvieron un mayor antecedente de

madre con corioamnionitis y ruptura prematura de membranas pretérmino<sup>35</sup>, en acuerdo con reportes previamente descritos, y que el género masculino, la ruptura prematura de membranas, la hipocarbica y la hemorragia intraventriculares fueron los principales factores que se asociaron con el desarrollo de LMPV<sup>35</sup>. En nuestro trabajo, no logramos demostrar una diferencia en la incidencia de hemorragia intraventricular en pacientes con LMPV.

Se ha visto un efecto del estrés oxidativo en la fisiopatología de condiciones asociadas al embarazo y la vida neonatal. Durante el nacimiento, el neonato se transfiere de un ambiente hipóxico intrauterino a un ambiente normóxico extrauterino, lo que se cree induce na producción elevada de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno<sup>36,37</sup>. La inmadurez del sistema inmune del feto y neonato, aunado a la exposición marcada de la acción de los radicales libres, el incremento de los requerimientos energéticos después del nacimiento, la habilidad ineficiente de alcanzar homeostasis y la inmadurez de la capacidad antioxidante son factores de predisponen al neonato a estrés oxidativo signicaitivo<sup>38,39</sup>. Además, la falta e balance oxidativo puede predisponer al riesgo de complicaciones serias, como eclampsia, aborto, parto pretérmino y retraso de crecimiento intrauterino<sup>40-42</sup>. Podría ser que el estrés oxidativo juege un papel en la aparición de complicaciones que permitan predisponer a la LMPV. Por otro lado, en nuestro estudio encontramos una asociación de requerimientos de soporte ventilatorio en una mayor proporción de productos que desarrollaron LMPV, y en un estudio reciente por Wong et al., los autores reportaron que la hipercapnia se asociaba con desenlaces neurológicos adversos, aunque la hipercapnia permisiva no se relacionó con un decremento en

la incidencia de LMPV<sup>43</sup>. Abiramalatha et al. similar a nuestro estudio reportaron que la presencia de ventilación al nacer y conducto arterioso persistente se relacionaron con LMPV, al igual que la sepsis y enterocolitis necrotizante<sup>44</sup>, y aunque en nuestro estudio no logró demostrar, se observó una tendencia similar a que haya una mayor proporción de neonatos con sepsis y enterocolitis necrotizante que posteriormente desarrollarán LMPV. De igual manera, otros factores asociados con LMPV fueron hipocarbica, corioamnionitis, ruptura prematura de membranas pretérmino >48 h, reducción de embarazo multifetal, uso de indometacina, falta de esteroides neonatales, asficia perinatal, shock o hipotensión, ligamiento quirúrgico, colapso circulatorio de inicio tardío y cirugía neonatal<sup>44</sup>.

En un estudio por Mantoo et al., no encontraron que el género, peso para la edad gestacional, la ruptura de membranas prolongadas, el uso de esteroides prenatales, el nacimiento vaginal, un puntaje de Apgar al quinto minuto de <5, síndrome de distrés respiratorio, apnea, requerimiento de inotrópicos, tronco arterioso o meningitis se relacionaran con riesgo de LMPV<sup>45</sup>. En cambio, el síndrome de distrés respiratorio y la persistencia del conducto arterioso fueron factores que si tuvieron relación con el desarrollo de LMPV en nuestra población. De hecho, Shporen et al. reportaron que el uso de esteroides prenatales se asocian con un menor riesgo de LMPV, sobre ajustando para pacientes con comorbilidades neonatales mayores<sup>46</sup>.

## **CAPÍTULO IX**

### **CONCLUSIONES**

En nuestro estudio reportamos los hallazgos de factores asociados con el desarrollo de LMPV en neonatos nacidos en nuestro centro de referencia.

De las características obstétricas maternas y perinatales, así como neonatales, encontramos que los principales factores independientes asociados con el desarrollo de LMPV fueron la restricción del crecimiento intrauterino simétrico, la intubación al nacer, la ausencia de control prenatal y infecciones urinarias maternas. Hubo otras variables maternas y neonatales con tendencia a una mayor presencia en pacientes que desarrollaron LMPV, sin embargo, hace validarla con un grupo más grande pacientes, para poder identificar su impacto en nuestro centro.



## CAPÍTULO X

### BIBLIOGRAFÍA

1. Back S, Miller S y col. Cerebral White Matter Injury: The Changing Spectrum in Survivors of Preterm Birth. *Neoreviews* Vol 8. Nº10 Octubre 2007. University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canadá.
2. Cerisola A, Baltar F, Ferrán C, Tucartti E. Mecanismos de Lesión Cerebral en Niños Prematuros. *Medicina (Buenos Aires)* 2019; Vol 79 (Supl III): 10-14.
3. Ahya K, Suryawanshi P. Neonatal Periventricular Leukomalacia: current perspectives. *Research and Reports in Neonatology* (2018). India. Cap 8 Pag 1-8.
4. Monroy A, García J, Valdés A. Factores de riesgo de la lesión encefálica en neonatos prematuros. *Archivos de Investigación Materno Infantil* Vol VIII Nº3. Septiembre-diciembre (2016), pp 89-95.
5. Wang L, Lin Y, Tu Y, Wang S, Huang C. (2017). Isolated Cystic Periventricular Leukomalacia with Intraventricular Hemorrhage in Prevalence Risk Factors and Outcomes in Preterm Infants. *Neonatology* 111: 86-92.  
DOI: 10.1159/000448615
6. Stenzel M, StÜwe-Kunz L, BÜhrer C, Roll C. Spontaneous Hypocarbica Without Mechanical Ventilation in Preterm Infants with Cystic Periventricular Leukomalacia. *Acta Paediatrica* (2020) 00: 1-7. Alemania. DOI: 10.1111/apa.15235

7. Romero-Guzmán G, López-Muñoz F. Prevalencia y factores de riesgo de leucomalacia periventricular en recién nacidos prematuros. Revisión sistemática. *Revista Neurología* (2017); 65 (2): 57-62.
8. Wang L, Lin Y, Wang S, Huang C, et al. (2018) Identifying Risk Factors Shared by Bronchopulmonary Dysplasia, Severe Retinopathy, and Cystic Periventricular Leukomalacia in Very Preterm Infants for Targeted Intervention. *Neonatology* 114;17-24. Tainan, Taiwán.
- 9) Ganesh S, Khurana R, Wallang B, Sharma S. Ophthalmic Manifestations in Children with Periventricular Leukomalacia. (2018). *The Indian Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2643-y>
10. Huang J, Zhang L, Kang B, Zhu T, Li Y, Zhao F, et al. (2017) Association between perinatal hypoxic-ischemia and periventricular leukomalacia in preterm infants: A systematic review and meta- analysis. *PLoS ONE* 12(9): e0184993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184993>
- 11) Tsimis M, Johnson C, Raghunathan R, Northington F, Burd I, Graham E. Risk Factors For Periventricular White Matter Injury in Very Low Birthweight Neonates. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2015). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.108>
12. Romantsik O, Bruschetti M y col. Intraventricular Hemorrhage and White Matter Injury in Preclinical and Clinical Studies. *Neoreviews* Vol 20. Nº 11. Noviembre 2019. Suecia.
13. Gotardo J, Volkmer N, Stangler G, Dornelles A, Bohrer B, Carvalho C Impact of peri-intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: A systematic review and meta-analysis.

- PLoS ONE (2019) 14(10): e0223427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223427>
14. Back S. White Matter Injury in the Preterm Infant: Pathology and Mechanisms. *Acta Neuropathology* (2017). Berlin-Alemania. DOI 10.1007/s00401-017-1718-6
  15. Jung H, Suh S, Park A, Kim G, Ryoo I. Early prediction of periventricular leukomalacia using quantitative texture analysis of serial cranial ultrasound scans in very preterm infants. *Journal Ultrasound in Medicine and Biology* (2019): Vol 45, N°10, pp 2658-2665. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.06.413>
  16. Van Camp, L and Steyaert, L 2016 Cystic Periventricular Leukomalacia: A Condition that Became Uncommon in the Premature Neonate, Diagnosed on Transcranial Ultrasound. *Journal of the Belgian Society of Radiology*, 100(1): 8, pp. 1-4, DOI: <http://dx.doi.org/10.5334/jbr-btr.1000>
  17. Kurahashi H, Okumura A, Kubota T, et al. (2015). Increased Fetal Heart Rate Variability in Periventricular Leukomalacia. *The Japanese Society of Child Neurology. Brain and Development* 28 (2016) 196-203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2015.08.008>
  18. Agut T, Alarcon A, Cabañas F, Bartocci M, Martinez M, Horsch. Preterm White Matter Injury: Ultrasound diagnosis and classification. *Pediatric Research* (2020) 87: 37-49. Barcelona-España; <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0781-1>

19. Hinojosa M, Harmony T, Carrillo C, Van Horn J, et al. Clinical Neuroimaging in the Preterm Infant: Diagnosis and Prognosis. *NeuroImage: Clinical* 16 (2017) 355-368. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2017.08.015>
20. Herzog M, Kornhauser L, Premru T, Verdenik I, Lucovnik M. Impact of Risk Factors Other Than Prematurity on Periventricular Leukomalacia. A population-based matched Case Control Study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* (2015). Slovenia. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.02.008>
21. Schneider J, Miller S. Preterm Brain Injury: White Matter Injury. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 162. Neonatal Neurology (2019). Toronto-Canada. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00007-2>
22. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 4th ed, Philadelphia: WB Saunders; 2001.
23. Graham DI, Lantons PI. *Greenfield's neuropathology*. London: Arnold; 2002.
24. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fet Neonat* Ed 2008;93(2): F153–61.
25. Miller SP, Ferriero DM, Leonard C, et al. Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2005; 147:609e16.
26. Litt J, Taylor H, Klein N, Hack M. Learning disabilities in children with very low birth weight: Prevalence, neuropsychological correlates, and educational interventions. *J Learn Disabil* 2005; 8:130e41.
27. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001; 50:553e62.

28. Kadhim H, Tabaraki B, Verellen G, De Prez C, Rona AM, Sébire G. Inflammatory cytokines in the pathogenic of periventricular leukomalacia. *Neurology* 2001;56:1278e85.
29. Kadhim H, Sébire G, Kahn A, Evrard P, Dan B. Causal mechanisms underlying periventricular leukomalacia and cerebral palsy. *Curr Pediatr Rev* 2005;1:1e6.
30. Al Tawil KI, El Mahdy HS, Al Rifai MT, et al. Risk Factors for Isolated Periventricular Leukomalacia. *Pediatr Neurol.* 2012;46:149-53.
31. Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, et al. Obstetric risk factors for periventricular leukomalacia among preterm infants. *Br J Obstetr Gynaecol.* 1998;105:865-71.
32. Bauer M, Fast C, Haas J, Resch B et al. Cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: An analysis of obstetric risk factors. *Early Human Develop.* 2009;85(3):163-9.
33. Resch B, Neubauer A, Hofer N, et al. Episodes of hypocarbia and early-onset sepsis are risk factors for cystic periventricular leukomalacia in the preterm infant. *Early Human Develop* 2012;88(1):27-31.
34. Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral Cystic Periventricular Leukomalacia in the Premature Infant: Associated Risk Factors. *Pediatr.* 1997;97(6):822-7.
35. Hatzidaki E, Giahnakis E, Maraka S, et al. Risk factors for periventricular leukomalacia. *Acta Obstet Gynecol.* 2009;88:110-5.
36. Simon-Szcabo Z, Fogarasi E, Nemes-Nagy E, et al. Oxidative stress and peripartum outcomes (Review). *Experimental Therapeutic Med.* 2021;22:771.

37. Shoji H and Koletzko B: Oxidative stress and antioxidant protection in the perinatal period. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10: 324-328, 2007.
38. Perrone S, Negro S, Tataranno ML and Buonocore G: Oxidative stress and antioxidant strategies in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 23 (Suppl 3): S63-S65, 2010.
39. Chitra M, Mathangi DC and Johnson P: Oxidative stress during spontaneous vaginal delivery: Comparison between maternal and neonatal oxidative status. *Int J Med Res* 4: 60-66, 2016.
40. Davidge ST, Hubel CA, Brayden RD, Capeless EC and McLaughlin MK: Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 79: 897-901, 1992.
41. Carone D, Loverro G, Greco P, Capuano F and Selvaggi L: Lipid peroxidation products and antioxidant enzymes in red blood cells during normal and diabetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 51: 103-109, 1993.
42. Adeoye O, Olawumi J, Opeyemi A and Christiania O: Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. *JBRA Assist Reprod* 22: 61-66, 2018.
43. Wong SK, Chim M, Allen J, et al. Carbon dioxide levels in neonates: what are safe parameters? *Pediatr Res*. 2021. Ahead of print.
44. Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, Ramaswamy VV, et al. Risk Factors for Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE-Based Assessment of Certainty of Evidence. *Pediatr Neurol*. 2021;124:51-71.

45. Mantoo MR, Deorari AK, Jana M, et al. Preterm White Matter Injury: A prospective Cohort Study. *Ind Pediatr.* 2021;58:922-7.
46. Sporen CH, Reichman b, Zaslavsky-Paltiel I, et al. Antenatal corticosteroid therapy is associated with a lower risk of cystic periventricular leukomalacia. *Acta Pediatr.* 2021;00:1-8.