

Estructura frente a función: el tiempo dictará sentencia

El trabajo de Laptook et al examinó las evaluaciones de seguimiento clínico a los 18-22 meses de edad corregida de una cohorte de recién nacidos de extremo bajo peso al nacimiento (EBPN) cuidados en los Neonatal Research Network Centers durante los años 1995-1999¹. De los 1.749 recién nacidos que formaron la cohorte de estudio, el 84% (1.473) volvió a las evaluaciones de seguimiento. Los autores observaron que casi el 30% de los neonatos con una ecografía craneal temprana y tardía (realizada a una media de 6 y 47 días de edad, respectivamente) normal mostró luego parálisis cerebral (PC) (9,4%), un bajo (< 70) índice de desarrollo mental (IDM) (25,3%) en las Bailey Scales of Infant Development-II, o ambas circunstancias. Los recién nacidos incluidos en el estudio tuvieron un peso al nacimiento de 729 ± 134 g y una edad gestacional de 26 ± 2 semanas. El análisis multivariado demostró que los factores asociados con PC posterior fueron el sexo masculino, el parto múltiple, el menor peso al nacimiento, el neumotórax y los días de ventilación mecánica¹. Estos mismos factores, excepto el neumotórax, se asociaron con un IDM < 70, además de la menor escolarización materna y Medicaid o ausencia de cobertura de seguro materno. Sin embargo, tiene la misma importancia que, de la cohorte inicial de 6.905 recién nacidos con peso al nacimiento inferior a 1.000 g, la tercera parte (2.378 [34,4%]) falleció antes del alta. Entre los supervivientes se excluyó a 2.006 por presentar una infección intrauterina, un síndrome de malformación mayor o al menos una ecografía anormal. Otras exclusiones y la carencia de seguimiento conformaron la muestra de 1.473 recién nacidos que cumplieron finalmente los criterios de inclusión y constituyen la base del informe. Es evidente que la inmensa mayoría (cerca del 75%) de los recién nacidos de EBPN muere o presenta problemas tempranos fácilmente identificables.

De este informe se extraen algunas conclusiones adicionales importantes. La más evidente es que una ecografía craneal “temprana y tardía” normal no excluye la posibilidad de secuelas en el desarrollo neurológico, como la PC. Los autores definieron la ecografía craneal normal como la ausencia de ecodensidades o ecolucencias intraventriculares o periventriculares anormales con un sistema ventricular de tamaño normal. Una debilidad de este estudio fue que la interpretación de las ecografías craneales se realizó en cada uno de los 14 centros y no por parte de un revisor central. Incluso así, las anomalías evidentes son fácilmente identificables y relativamente pocas pasarían por alto. La excepción notable es la reducción global o difusa del volumen cerebral. Es

probable que la ecografía craneal infravalore esta situación. Esta reducción podría tener importantes consecuencias a largo plazo sobre el desarrollo neurológico. La cronología de la ecografía craneal pudo ejercer una cierta influencia. Todas se realizaron en los primeros 5-10 días en el estudio temprano y a las 36 semanas de edad gestacional corregida o al alta de la unidad neonatal. Estos momentos corresponden a las ventanas para la neuroimagen recomendadas en el informe del Quality Standards Subcommittee de la American Academy of Neurology y el Practice Committee de la Child Neurology Society². Desgraciadamente, no se contó con datos de pruebas de imagen tras el alta a largo plazo para su análisis. Debemos recordar que la leucomalacia periventricular (LPV) quística se ha identificado hasta 104 días después del nacimiento en recién nacidos cuyos estudios iniciales habían sido normales³. De nuevo es probable que una notable fracción de la cohorte de estudio con resultados clínicos anormales hubiera presentado anomalías neuroecográficas identificables en un momento más tardío. La predictibilidad del resultado clínico mediante el empleo aislado de la ecografía tiene limitaciones.

Es importante recordar que la estructura y la función, pese a estar interrelacionadas, no siempre son equivalentes. Esto es especialmente cierto cuando examinamos un órgano tan complejo como el cerebro mediante una técnica de análisis ecográfico bastante limitada. Con todo, una gran cantidad de datos apoyan la predicción de un resultado clínico anormal al observar ecográficamente una hemorragia intraventricular, una lesión de la sustancia blanca con lesiones quísticas y una ventriculomegalia en los recién nacidos de EBPN⁴.

Será necesario contar con técnicas de neuroimagen más sensibles para identificar con precisión sutil las anomalías cerebrales y predecir los resultados clínicos anormales. Hace poco se ha publicado una serie de recién nacidos prematuros no seleccionados (de 23-32 semanas de gestación y una media de peso al nacimiento de 1.063 ± 292 g) estudiada mediante resonancia magnética (RM) a una edad corregida a término⁵. Los 100 recién nacidos prematuros consecutivos estudiados representan el 98% de los elegibles durante el período de estudio. La evaluación neurorradiológica ciega independiente calificó 8 puntos específicos de la imagen: anomalía de la señal de la sustancia blanca, reducción de volumen de la sustancia blanca, anomalías quísticas, tamaño de los ventrículos laterales, cuerpo calloso y patrón de mielinización, anomalías de la señal de la sustancia gris cortical, maduración de las circunvoluciones y tamaño del espacio subaracnoideo. Los autores indi-

can que el 20% de los recién nacidos estudiados mostraba anomalías moderadas o intensas de la sustancia blanca cerebral, tras excluir la hemorragia intraventricular de grado III o IV y la LPV quística. Otros hallazgos muy significativos fueron la evidencia de anomalías de la sustancia gris cortical con retraso del desarrollo de las circunvoluciones y el aumento de los espacios subaracnoideos en 10 de 11 recién nacidos prematuros de < 25 semanas de gestación. Este singular patrón de alteración estructural global sólo se observó en los EBPN de < 26 semanas de gestación⁵. Se ha postulado que la ausencia de alteraciones quísticas en la sustancia blanca de los recién nacidos prematuros extremos está relacionada con la vulnerabilidad (dependiente de la maduración) del oligodendrocito en desarrollo⁶. A su vez, la lesión más difusa de las células de la oligodendroglía puede incidir profundamente en el posterior desarrollo de las circunvoluciones y la conectividad intracerebral subcortical. Estas sutiles anomalías de la imagen cerebral no se observan bien en la ecografía. Las mayores posibilidades de la RM indudablemente reforzarán nuestra capacidad pronóstica. Se dispone de nuevas técnicas para evaluar la química cerebral mediante la RM espectroscópica (MRS), la isquemia cerebral temprana mediante las imágenes ponderadas por difusión (DWI), el mapa de las vías de la sustancia blanca mediante imagen tensor de difusión (DTI) y la organización y la activación cerebral con la RM funcional (MRf) y el análisis volumétrico automático⁷.

Los esfuerzos de Laptook et al recuerdan, una vez más, que la ecografía craneal es una ayuda sumamente útil y accesible para la selección de los recién nacidos con elevado riesgo de presentar anomalías cerebrales identificables como la HIV de grados III o IV, la LPV

quística y el aumento de tamaño de los ventrículos. Todas ellas se asocian con resultados anormales del desarrollo neurológico. Sin embargo, esta ayuda no puede identificar anomalías microscópicas e intrínsecas del mecanismo celular más sutiles. Estas anomalías etiopatológicas subyacentes aflorarán con el tiempo en forma de alteración de la función, pese a obtener una ecografía craneal sistemática normal.

FRANCIS J. DIMARIO JR, MD

BIBLIOGRAFÍA

1. Laptook AR, Seetha S, Bhaskar B. Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents. *Pediatr*. 2005.
2. Ment LR, Bada HS, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, Pinto-Martin J, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurological and Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurol*. 2002;58:1726-38.
3. Goetz MC, Gretebeck RJ, Kook Sang OH, Shaffer D, Hermansen MC. Incidence, timing, and follow-up of periventricular leukomalacia. *Am J Perinatol*. 1995;12 Suppl:325-7.
4. Holling EE, Leviton A. Characteristics of cranial ultrasound white-matter echolucencies that predict disability: a review. *Develop Med Child Neurol*. 1999;11:136-9.
5. Indeer TE, Wells SJ, Mogridge NB, Spencer C, Volpe JJ. Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *J Pediatr*. 2003;143:171-9.
6. Dammann O, Hagberg H, Leviton A. Is periventricular leukomalacia an axonopathy as well as an oligopathy? *Pediatr Res*. 2001;49:453-7.
7. Accardo J, Kammann H, Hoon AH. Neuroimaging in cerebral palsy. *J Pediatr*. 2004;145:19S-27S.