

## Factores asociados a Leucomalacia Periventricular en recién nacidos prematuros de muy bajo peso. Estudio multicéntrico en la Red NEOCOSUR

Factors associated with Periventricular Leukomalacia in very low birth weight infants.  
A multicenter study in the NEOCOSUR Network

María Victoria Castillo<sup>a</sup>, Alberto Toso<sup>●a</sup>, Angélica Domínguez<sup>●b</sup>, Daniela Sandino<sup>c</sup>,  
Catalina Vaz Ferreira<sup>●d</sup>, Tamara Herrera<sup>●d</sup>, Yanin Fontana<sup>e</sup>, Estebeni Baltra<sup>c</sup>,  
Sandra Rado<sup>●f</sup>, Larissa Genes<sup>●g</sup>, José L. Tapia<sup>●a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Neonatología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>b</sup>Departamento de Salud Pública, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>c</sup>Servicio de Neonatología, Hospital Gustavo Fricke. Viña del Mar, Chile.

<sup>d</sup>Departamento de Neonatología, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

<sup>e</sup>División de Neonatología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

<sup>f</sup>Universidad Peruana Cayetano Heredia, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>g</sup>Departamento de Neonatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción.

Asunción, Paraguay.

Recibido: 29 de enero de 2024; Aceptado: 5 de diciembre de 2024

### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La leucomalacia periventricular (LPV) es una lesión isquémica de sustancia blanca cerebral, de mayor morbilidad en el recién nacido prematuro, con gran impacto a largo plazo, asociada a alteraciones del neurodesarrollo y parálisis cerebral. Sus factores asociados parecen ser múltiples.

### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este es un análisis de la incidencia de LPV y sus factores asociados en nuestra región, de carácter multicéntrico. Como factores asociados a mayor probabilidad de LPV se encontraron la displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, sepsis tardía, hemorragia intracraneana severa, ductus arterioso persistente y uso de ventilación mecánica. Estos resultados podrían servir para comparación, e implementar iniciativas que permitan disminuir la incidencia de esta entidad y secuelas.

## Resumen

La prevalencia global de la Leucomalacia Periventricular (LPV) se ha mantenido estable, en torno al 4%, en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBPN) en la Red Neonatal NEOCOSUR durante 16 años. **Objetivo:** Determinar los factores asociados a la presencia de LPV en aquellos RNMBPN sobrevivientes al alta, su incidencia global y por edad gestacional (EG). **Pacientes y Método:** Estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo con datos registrados prospectivamente (período 2012-2021). Se incluyeron aquellos con peso de nacimiento entre 400 a 1.500 gramos y 23 a 31+6 semanas de EG sobrevivientes al alta. Se realizó un análisis bivariado utilizando la prueba chi-cuadrado de Pearson para contrastar el porcentaje de LPV para variables categóricas y t-Student para contrastar promedios para variables numéricas. Para explorar el efecto independiente de cada variable explicativa se realizó un análisis de regresión logística multivariado. **Resultados:** En 6825 RNMBPN sobrevivientes, la incidencia global de LPV fue del 8,5%. Los factores asociados a mayor probabilidad de LPV fueron displasia broncopulmonar (DBP) [OR 2,27 IC 95% 1,80-2,87], enterocolitis necrotizante (ECN) [OR 1,78 IC 95% 1,35-2,34], sepsis tardía [OR 1,71 IC 95% 1,34-2,19], hemorragia intracraneana (HIC) severa [OR 4,64 IC 95% 3,51-6,14], Ductus Arterioso (DAP) [OR 1,32 IC 95% 1,06-1,64] y ventilación mecánica (VM) [OR 2,03 IC 95% 1,54-2,67]. **Conclusión:** En RNMBPN sobrevivientes al alta, una mayor probabilidad de LPV se asoció a la presencia de DBP, ECN, sepsis tardía, HIC severa y DAP; y al empleo de VM.

**Palabras clave:**  
Leucomalacia  
Periventricular;  
Recién Nacido  
Prematuro;  
Recién Nacido de Muy  
Bajo Peso;  
Lesión Cerebral

## Abstract

The global prevalence of Periventricular Leukomalacia (PVL) has remained stable (~4%) in very low birth weight (VLBW) infants in the NEOCOSUR Neonatal Network for 16 years. **Objective:** To determine the factors associated with the presence of PVL in surviving VLBW infants at discharge, its overall incidence, and gestational age (GA). **Patients and Method:** Observational, multicenter, retrospective study with prospectively recorded data (period 2012 - 2021). Newborns with birth weight between 400 to 1500 g and 23 to 31+6 weeks of GA surviving at discharge were included. A bivariate analysis was performed using Pearson's chi-square test to contrast the percentage of PVL for categorical variables and the student's t-test to contrast averages for numerical variables. To explore the independent effect of each explanatory variable, a multivariate logistic regression analysis was performed. **Results:** In 6,825 surviving VLBW newborns, the global incidence of PVL was 8.5%. Factors associated with increased likelihood of PVL were bronchopulmonary dysplasia (BPD) [OR 2.27; 95% CI 1.80-2.87], necrotizing enterocolitis (NEC) [OR 1.78; 95% CI 1.35-2.34], late-onset sepsis (LOS) [OR 1.71; 95% CI 1.34-2.19], severe intraventricular hemorrhage (IVH) [OR 4.64; 95% CI 3.51-6.14], patent ductus arteriosus (PDA) [OR 1.32; 95% 1.06-1.64], and mechanical ventilation (MV) [OR 2.03; 95% CI 1.54-2.67]. **Conclusion:** In surviving VLBW infants at discharge, a higher probability of PVL was associated with the presence of BPD, NEC, LOS, severe IVH, and PDA and the use of MV.

**Keywords:**  
Periventricular  
Leukomalacia;  
Premature Newborn;  
Very Low Birth Weight  
Newborn;  
Brain Injury

## Introducción

Durante las últimas décadas, la Neonatología ha avanzado considerablemente en la atención y cuidado de los prematuros extremos<sup>1</sup>. Si bien esto ha permitido disminuir la mortalidad en esta población, se ha acompañado de una importante carga de morbilidad mayor y discapacidad, con los requerimientos de apoyo y rehabilitación que implica para cada paciente, su familia y para el sistema de salud<sup>2-7</sup>.

Entre los factores que influyen en el pronóstico neurológico a largo plazo de estos pacientes se encuentran su peso al nacer y su edad gestacional (EG)<sup>8</sup>, como también, la presencia de las denominadas “morbilida-

des mayores” donde se incluyen la presencia de lesiones cerebrales: hemorragia intracraneana (HIC) severa y leucomalacia periventricular (LPV)<sup>8-10</sup>.

La LPV es una lesión intraparenquimatosa que compromete la sustancia blanca a consecuencia de eventos hipóxico-isquémicos que lleva a necrosis y vacuolización de la sustancia blanca. Tiene una distribución característica comprometiendo cuernos anteriores de los ventrículos laterales y zona del trígono en los cuernos occipitales<sup>7-11</sup>.

El diagnóstico se hace habitualmente mediante ecografía cerebral seriada apareciendo las lesiones habitualmente luego de las 2 primeras semanas de vida en los recién nacidos prematuros<sup>12,13</sup>. En un alto por-

centaje de los casos se asocia a largo plazo con complicaciones neuropsiquiátricas así también como del desarrollo neurológico (del lenguaje, social y emocional, trastorno de hiperactividad y de atención, déficit cognitivo, motor, diplegia espástica, epilepsia y alteraciones visuales y auditivas)<sup>11,14,15</sup>. Esto genera una gran carga asistencial y económica al sistema de salud y a las familias afectadas. Por ello, la prevención y manejo de la LPV son de gran relevancia para contribuir a mejorar el pronóstico de estos pacientes<sup>8</sup>.

Por otra parte, se ha observado que a pesar de los avances en los cuidados neonatales en los últimos años, en el mundo, no se ha visto una disminución significativa en la incidencia de LPV<sup>16,17</sup>. Los datos disponibles muestran una incidencia global que va del 4 al 10%, por ejemplo en Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network se reporta una incidencia del 4% entre los años 1993 y 2012<sup>18</sup>, y en un estudio multicéntrico en China se reportó una incidencia de 5% entre los años 2005 y 2006<sup>19</sup>, y en la red NEOCOSUR hasta el año 2016 se había visto una incidencia del 3,8%<sup>20</sup>.

En nuestra región, la Red Neonatal NEOCOSUR describe entre los años 2001 y 2016 una incidencia de LPV que se ha mantenido en el tiempo, en torno a un 4 % de la población global de recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento (RNMBPN)<sup>20</sup>.

Debido a la importante carga en morbilidad que puede tener esta patología, el estancamiento en su incidencia en el tiempo pese a las mejoras en la atención obstétrica y neonatal, asociado a las escasas medidas de prevención y tratamiento actualmente disponibles, resulta importante evaluar los factores asociados para así poder generar eventuales estrategias que permitan disminuir su incidencia.

El objetivo de este estudio es evaluar los factores asociados a la presencia de LPV en RNMBPN sobrevivientes al alta, nacidos entre las 23 y 31+6 semanas de EG, en la red neonatal NEOCOSUR. Adicionalmente, determinar su incidencia global y estratificada por edad gestacional en un periodo de 10 años.

## Pacientes y Método

Estudio observacional, de cohorte retrospectivo con datos recolectados en forma prospectiva, multicéntrico utilizando la base de datos de la Red Neonatal NEOCOSUR.

### Población

Se incluyeron a todos los recién nacidos en centros de la Red Neonatal NEOCOSUR sobrevivientes al alta, con peso de nacimiento entre 400 a 1.500 gramos y EG entre 23 y 31+6 semanas, nacidos entre enero de 2012

y diciembre de 2021. Se excluyeron a todos aquellos pacientes con malformaciones congénitas mayores. Se establecieron las 31+6 semanas de EG como límite superior ya que la incidencia de LPV por encima de esa EG es muy baja.

Los datos clínicos analizados en este estudio fueron extraídos de la base de datos de la Red Neonatal NEOCOSUR. Esta es una red colaborativa sin fines de lucro de 32 unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) sudamericanas, distribuidas en Argentina, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay que monitoriza de forma continua los resultados de los RNMBPN. Los datos son registrados de manera prospectiva, utilizando criterios de diagnóstico predefinidos y un sistema de ingreso de datos en línea y anónimo ([www.neocosur.org](http://www.neocosur.org)). Las variables registradas en la red NEOCOSUR se reportan en material suplementario, disponible *versión online*.

Para el análisis de este estudio se incluyeron 21 de 32 unidades de la red NEOCOSUR. Se excluyeron los centros que no tenían registro de datos durante todo el periodo. De estos 21 centros; 9 son de Argentina, 8 de Chile, 1 de Paraguay, 2 de Perú y 1 de Uruguay.

### Variables

Se define el evento de interés como el diagnóstico de LPV, la cual fue diagnosticada como la presencia de alguna lesión necrótica intraparenquimatosa en la sustancia blanca visualizada con ecografía cerebral durante la hospitalización. Se comparó a aquellos pacientes que presentaron este diagnóstico respecto a quienes no lo tuvieron. A todos los pacientes incluidos en el análisis se les realizó al menos una ecografía cerebral durante su estadía hospitalaria.

Las variables independientes estudiadas fueron agrupadas en características y morbilidades maternas y perinatales, morbilidades neonatales e intervenciones.

Las características y morbilidades maternas consideradas fueron: embarazo múltiple, diabetes gestacional, hipertensión arterial materna, retardo del crecimiento intrauterino, uso de corticoides prenatales (al menos una dosis), presencia de corioamnionitis y vía de parto. Las características perinatales consideradas fueron: EG calculada por fecha de la última menstruación (FUM) o ecografía precoz (1er trimestre), sexo, peso de nacimiento, diagnóstico de pequeño para la edad gestacional (definido según las curvas de Fenton)<sup>21</sup> y puntaje de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida (3 o menor).

Las morbilidades neonatales estudiadas fueron: la presencia de síndrome de dificultad respiratoria (SDR), displasia broncopulmonar (DBP) (definida como la necesidad de suplementación con oxígeno durante más de 28 días y requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional corregida), ente-

rocolitis necrotizante (ECN) diagnosticada según los criterios de Bell<sup>22</sup> y confirmada por radiografía de abdomen con la presencia de neumatosis y/o perforación intestinal (o hallazgos quirúrgicos), sepsis precoz (sepsis con hemocultivo o LCR positivo en RN < 72 horas de vida), sepsis tardía (sepsis con hemocultivo o LCR positivo en RN > 72 horas de vida), HIC diagnosticada mediante ecografía cerebral y clasificada según los criterios de Papile y Burstein<sup>23</sup> y la presencia de ductus arterioso persistente (DAP) hemodinámicamente significativo (con o sin tratamiento).

Se evaluaron las siguientes intervenciones como variables independientes: uso de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), y empleo de ventilación mecánica (VM) (convencional y/o alta frecuencia).

Por tratarse de un estudio multicéntrico, se agregó centro como variable de ajuste.

### Análisis Estadístico

El análisis fue separado según grupo, definiéndose como un grupo a aquellos pacientes con diagnóstico de LPV, siendo comparados con el grupo de pacientes sin diagnóstico de LPV al momento del alta.

Se realizó un análisis bivariado utilizando la prueba chi-cuadrado de Pearson para contrastar el porcentaje de LPV según las variables categóricas y t-Student para contrastar promedios de las variables numéricas en RN con y sin LPV; además se describió la incidencia de LPV según EG y centro.

Para evaluar la existencia de tendencia en el porcentaje de leucomalacia según edad gestacional se ajustó una regresión lineal simple donde la variable respuesta fue el porcentaje de LPV, y se reportó el valor p correspondiente al estadístico de Wald del coeficiente para EG.

Para explorar el efecto independiente de diferentes morbilidades y terapias sobre LPV se ajustaron regresiones logísticas multivariadas, ajustada por centro y las variables perinatales. La selección de variables perinatales está basada en que son las que reconocidamente pueden ser confundentes al analizar resultados en recién nacidos de muy bajo peso y adicionalmente aquellas que han sido mencionadas en otras publicaciones como eventuales factores de riesgo de LPV. Las variables perinatales de ajuste fueron: centro, edad gestacional (semanas), sexo, vía de parto, hipertensión arterial materna, corticoides antenatales (al menos una dosis), corioamnionitis, PEG (según Fenton), APGAR al 1 minuto menor o igual a 3, APGAR a los 5 minutos menor o igual a 3 y embarazo múltiple. Se reportan los Odds Ratios (OR) con sus intervalos de 95% de confianza (IC95%).

Se fijó el nivel de significancia en  $p < 0,05$ . Se utilizó el software STATA 14.0 para la realización de los análisis estadísticos.

### Consideraciones Éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité Científico de la red NEOCOSUR y por el Comité Ético Científico de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Católica de Chile (ID 220922001).

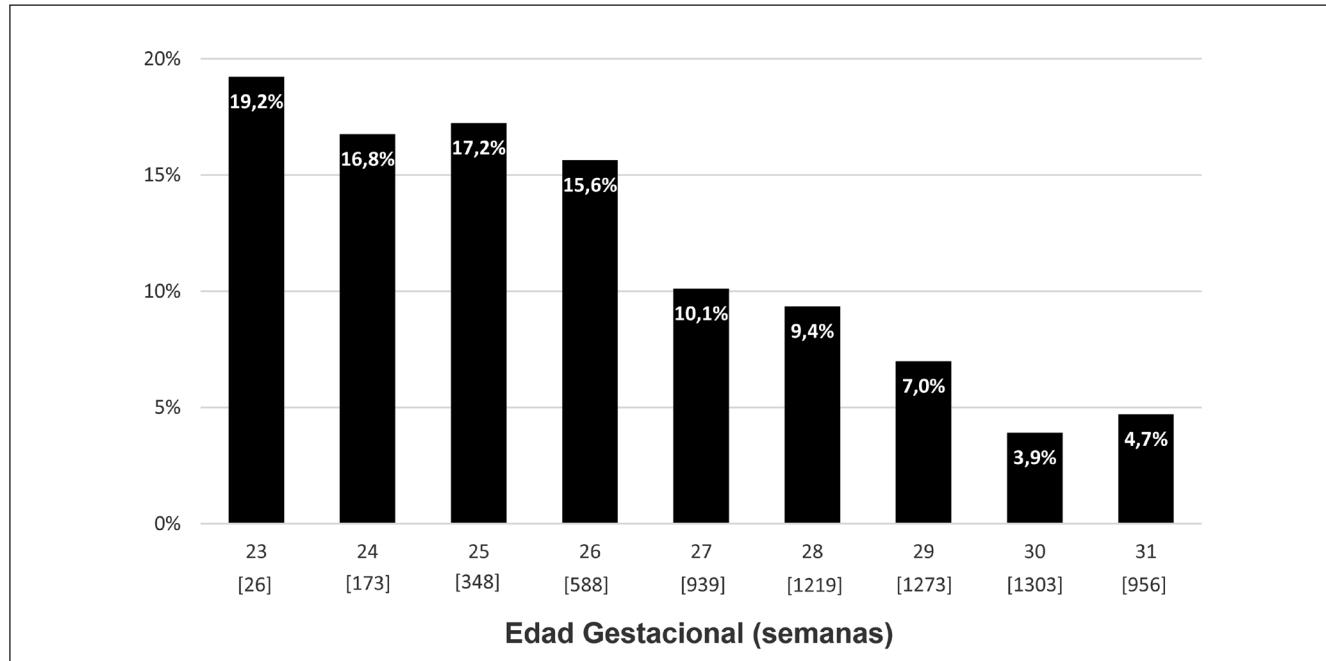
### Resultados

Durante el período analizado hubo 11.056 recién nacidos con peso al nacer entre 400 y 1.500 gramos. De ellos, 10.026 tenían EG entre 23 y 31+6 semanas y no poseían malformaciones congénitas mayores. Un total de 6.825 RN sobrevivieron al alta y contaron con registro de LPV. En este estudio se analizaron 27 variables incluyendo tanto condiciones maternas como del recién nacido e intervenciones realizadas a los recién nacidos

La figura 1 muestra la incidencia de LPV por edad gestacional, con una incidencia global de 8,5%. Se puede observar que la LPV disminuye en dos puntos porcentuales por cada semana de aumento en la EG ( $\beta = -2,05$  IC95% = (-2,48 - -1,62), valor  $p = 0,01$ ). A las 23 semanas de EG la incidencia es de 19,2% y disminuye hasta un 4,7% a las 31 semanas de EG.

La tabla 1 resume las características y morbilidades maternas y perinatales, morbilidades neonatales e intervenciones utilizadas de los grupos incluidos en el análisis. El promedio de EG y desviación estándar (DE) para el grupo con LPV fue de  $27,5 \pm 1,9$  semanas, mientras que el promedio de EG para el grupo sin LPV fue de  $28,5 \pm 1,8$  semanas ( $p < 0,001$ ). El peso de nacimiento promedio para los pacientes con LPV fue de  $1.008 \pm 242$  gramos, mientras que para el grupo sin LPV fue de  $1.115 \pm 244$  gramos ( $p < 0,001$ ). Adicionalmente, la población con LPV tuvo mayor incidencia de parto vaginal y de APGAR bajo al minuto y 5 minutos de vida. Asimismo, la población sin LPV tuvo mayor incidencia de partos múltiples (23,1% vs 16,4%,  $p < 0,001$ ) e hipertensión materna (31,5% vs 26,9%,  $p = 0,023$ ).

En la tabla 2 se resume el análisis multivariado. Como factores asociados a mayor incidencia de LPV se encontraron DBP, ECN, HIC severa y presencia de DAP, ajustado por las variables definidas. La chance de presentar LPV en RN con DBP es 2,27 veces la de presentar LPV en pacientes sin DBP (OR = 2,27; IC 95% = 1,80 - 2,87); la chance de tener LPV en RN con ECN es 1,78 veces la de sujetos sin ECN (OR = 1,78; IC 95% = 1,35 - 2,34). La chance de tener LPV en RN con sepsis tardía es 1,71 veces la de sujetos sin sepsis tardía (OR = 1,71; IC 95% = 1,34 - 2,19). La chance de LPV en sujetos con HIC severa es 4,64 veces la de sujetos sin HIC (OR = 4,64; IC 95% = 3,51 - 6,14). La chance de LPV en sujetos con DAP es 1,32 veces la de sujetos



**Figura 1.** Incidencia de leucomalacia periventricular según edad gestacional en recién nacidos prematuros de muy bajo peso de nacimiento sobre-vivientes al alta. NEOCOSUR, 2012-2021. (n total=6825; [n total por edad gestacional]) A medida que aumenta la edad gestacional, disminuye la incidencia de leucomalacia periventricular. Valor p de tendencia = 0,01.

**Tabla 1. Características y morbilidades maternas y perinatales, morbilidades neonatales e intervenciones de la población de recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento sobre-vivientes al alta, con y sin leucomalacia periventricular. (NEOCOSUR, 2012-2021)**

	Con LPV (n = 580)	Sin LPV (n = 6245)	Valor p
<b>Características y morbilidades maternas/perinatales</b>			
Edad Gestacional (sem); media (DS)	27,5 (1,9)	28,5 (1,8)	< 0,001
Sexo masculino; %	55,5	51,9	0,099
Peso de nacimiento (g); media (DS)	1008 (242)	1115 (244)	< 0,001
Pequeño para la edad gestacional (Fenton); %	6,7	7,0	0,790
Embarazo múltiple; %	16,4	23,1	< 0,001
Diabetes Materna; %	8,6	7,6	0,422
Hipertensión Arterial Materna; %	26,9	31,5	0,023
Retardo de crecimiento intrauterino; %	23,8	22,9	0,607
Recibe corticoides antenatales; %	87,8	87,4	0,828
Corioamnionitis; %	12,6	12,6	0,987
Parto espontáneo; %	28,3	21,7	< 0,001
Apgar al 1 minuto 3 o menor; %	24,0	14,9	< 0,001
Apgar a los 5 minutos 3 o menor; %	4,3	2,4	0,004
<b>Morbilidades neonatales/ Intervenciones</b>			
Clínica síndrome de distrés respiratorio	94,5	87,4	< 0,001
DBP (oxígeno a las 36 semanas)	59,5	23,5	< 0,001
Enterocolitis necrotizante	19,1	7,4	< 0,001
Sepsis Precoz	3,3	2,5	0,282
Sepsis Tardía	30,1	20,3	< 0,001
Hemorragia Intracraneana severa	21,8	4,8	< 0,001
Ductus Arterioso Persistente	67,9	48,7	< 0,001
Uso de CPAP	91,5	85,2	< 0,001
Ventilación mecánica	79,1	63,6	< 0,001

CPAP: presión positiva continua de vía aérea; DBP: displasia broncopulmonar; DS: desviación estándar; LPV: leucomalacia periventricular.

**Tabla 2. Análisis multivariado de relación de leucomalacia periventricular con principales morbilidades neonatales e intervenciones asociadas al recién nacido prematuro de muy bajo peso de nacimiento sobrevivientes al alta. NEOCOSUR, 2012-2021**

Morbilidad neonatal / Intervenciones	ORa (IC95%)
Clínica síndrome de distrés respiratorio	1,39 (0,92 - 2,09)
DBP (Oxígeno a las 36 semanas)	2,27 (1,80 - 2,87)
Enterocolitis necrotizante	1,78 (1,35 - 2,34)
Sepsis Precoz	1,36 (0,79 - 2,33)
Sepsis Tardía	1,71 (1,34 - 2,19)
Hemorragia Intracraneana severa	4,64 (3,51 - 6,14)
Ductus Arterioso Persistente	1,32 (1,06 - 1,64)
Uso de CPAP	1,14 (0,79 - 1,63)
Ventilación mecánica	2,03 (1,54 - 2,67)

Cada regresión consideró leucomalacia periventricular como variable respuesta, la morbilidad o terapias como variable explicativa y las variables perinatales (edad gestacional, sexo, vía de parto, hipertensión arterial materna, corticoides antenatales, corioamnionitis, pequeño para la edad gestacional, Apgar al minuto 1 <=3, Apgar a los 5 minutos <=3 y embarazo múltiple) y centro como variables de ajuste. CPAP: presión positiva continua de vía aérea; DBP: displasia broncopulmonar; IC95%: intervalo de 95% de confianza; ORa: odds ratio ajustado.

sin DAP (OR = 1,32; IC 95% = 1,06 - 1,64) y la chance de LPV es 2,03 veces mayor en sujetos con ventilación mecánica que en sujetos sin uso de ventilación mecánica (OR = 2,03; IC 95% = 1,54 - 2,67).

No se encontró como morbilidad asociada a LPV el SDR (OR 1,39 IC 95% 0,92 - 2,09), sepsis precoz (OR 1,36 IC95% 0,79 - 2,33), ni uso de CPAP (OR 1,14 IC 95% 0,79 - 1,63).

Otras variables como intubación en sala de parto, administración de surfactante, administración de corticoides post natales, administración de eritropoyetina, y tratamiento de apneas del prematuro se analizaron sin representar un aporte significativo para el análisis.

## Discusión

En el presente estudio se encontraron como factores asociados a mayor incidencia de LPV diagnosticada por ecografía a la DBP, ECN, sepsis tardía, HIC severa, la presencia de DAP y uso de ventilación mecánica; con una incidencia global de LPV de 8,5% en la población estudiada.

La patogenia de la LPV se ha relacionado con tres factores principales que interactúan: un estado incompleto de desarrollo del suministro vascular a la sustancia blanca cerebral, un deterioro dependiente de la maduración en la regulación del flujo sanguíneo cerebral

que producen una propensión a la lesión isquémica de la sustancia blanca cerebral y la vulnerabilidad dependiente de la maduración de la célula precursora oligodendroglial<sup>24</sup>.

En distintos estudios se ha visto que muchos factores, tales como corioamnionitis, asfixia perinatal e hipocarbia incrementan el riesgo de LPV<sup>25,26</sup> en RN de extremo peso de nacimiento (RNEBN) versus RNM-BPN<sup>27</sup>. En este estudio no se asoció con corioamnionitis, aunque si con DBP y sepsis tardía.

La asociación entre sepsis tardía y LPV se ha comunicado en otros estudios y puede relacionarse con los efectos inflamatorios asociados a ésta<sup>16,28</sup>. La asociación entre DBP y LPV no debe sorprender ya que ambas morbilidades están relacionadas con el estrés oxidativo<sup>29,30</sup>.

En cuanto a la asociación encontrada en nuestro análisis entre HIC severa y LPV, existe una vasta evidencia en la literatura que se condice con este resultado. En una revisión sistemática en que se incluyeron a recién nacidos de 36 semanas de EG o menos, se encontró que sólo la presencia de HIC incrementaría el riesgo de desarrollar LPV con moderado grado de evidencia según GRADE, teniendo los otros factores de riesgo estudiados baja o muy baja evidencia al ajustarlo por factores confundentes<sup>16</sup>.

La evidencia que relaciona la presencia de DAP con LPV aún es controvertida<sup>31,32</sup>. La presencia de DAP con compromiso hemodinámico implicaría una exposición prolongada a un aumento del flujo provocando una remodelación vascular cerebral con la consiguiente isquemia tisular<sup>33</sup>, por lo que resulta esperable la asociación entre ambas patologías encontrada en nuestro análisis.

En cuanto a la asociación con ECN, la inflamación sistémica que se genera jugaría un rol fundamental en la generación de LPV<sup>34,35</sup>. En un estudio multicéntrico realizado en la Red Neonatal Española (SEN1500) entre los años 2005 y 2017 en que se analizó a recién nacidos de menos de 1.500 gramos y 24 a 31+6 semanas de EG se encontró asociación entre ECN con LPV, tanto en ECN con tratamiento quirúrgico como en aquellas sin tratamiento quirúrgico, con un ORa de 2,50 (1,98 - 3,16) y ORa de 1,70 (1,21 - 2,40) respectivamente<sup>36</sup>.

El uso de VM mostro asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de LPV. Se ha postulado que la LPV se produciría en estos pacientes debido al estrés oxidativo, la hipoxemia y a la liberación de citoquinas proinflamatorias<sup>30,37</sup>.

Como podemos observar, los factores asociados a esta patología son situaciones sobre las cuales podemos intervenir con medidas tales como la prevención del parto prematuro y de la HIC severa, así como con la prevención y el oportuno diagnóstico y tratamiento de la sepsis tardía, ECN y DAP. Resultaría por tanto

relevante generar medidas con el fin de prevenir y optimizar el manejo de estas patologías con lo que podría disminuirse la incidencia de LPV.

Con respecto a la incidencia de LPV en esta red, se encontró una incidencia global de LPV de 8,5% en RN con peso de nacimiento de 400 a 1500 gramos y EG entre 23 y 31+6 semanas sobrevivientes al alta. La incidencia aumentó a menor edad gestacional, lo cual es esperable ya que esta morbilidad se asocia a mayor inmadurez<sup>7,38</sup>. Hay que considerar que en pacientes de mayor edad gestacional, la incidencia puede ser aún menor ya que sólo se incluyen los pacientes menores de 1.500 gramos en este análisis. En comparación con otros centros y redes de neonatología encontramos incidencias similares en algunos de estos. En un estudio realizado en la red de unidades de neonatología de Brasil entre el año 2012 y 2013 se reportó una incidencia de 8,5% en RN de 400 a 1.499 gramos<sup>39</sup>. En otro estudio realizado en dos centros de Alemania con un *n* de 280 pacientes de menos de 30 semanas de EG se describió una incidencia de 3%<sup>40</sup>. Sin embargo, también se ha descrito una enorme variabilidad en cuanto a la incidencia de LPV en los diversos estudios, esto se ha explicado en la literatura debido a diferencias en las poblaciones estudiadas, el diseño de los estudios, la técnica de diagnóstico y las clasificaciones empleadas para categorizarla<sup>26</sup>.

En este estudio se analizan sólo los pacientes sobrevivientes al alta. El fundamento para este criterio es porque la LPV es justamente una morbilidad que se presenta en los sobrevivientes. Esto permite visualizar mejor su impacto como carga negativa en el pronóstico futuro de este grupo de pacientes<sup>41</sup>. En contraste, la HIC severa es causa importante de muerte durante los primeros días de vida<sup>42</sup>. Por esto, resulta muy desafian- te determinar los factores asociados a LPV y eventualmente intentar así disminuir su incidencia.

### **Limitaciones y Fortalezas**

Este estudio presenta limitaciones: por una parte, la ecografía cerebral es limitada y puede subestimar el diagnóstico de LPV<sup>43</sup>. Sin embargo, la totalidad de las redes neonatales internacionales define el diagnóstico de LPV en base a ecografía o RM<sup>13</sup>. Esto por el alto costo que implicaría realizar RM a miles de RNMBPN.

Tampoco podemos identificar el momento exacto de la hospitalización en que se realiza el diagnóstico de la LPV. Sin embargo, en el manual operativo de la Red se solicita registrar si al paciente se le realizó ecografía en tres momentos: < 7 días, 7-21 días y > 21 días.

Otra limitación, es que en la literatura se describen otros factores de riesgo para desarrollar LPV, como la hipocarbia<sup>44,45</sup>, que no se registran en nuestra base de datos.

La fortaleza del estudio radica en que incluye a un

gran número de RNMBPN de una red sudamericana, con numerosos centros que dan cuenta de variadas realidades.

### **Conclusiones**

En este estudio de una red sudamericana, se encontró que los factores asociados a una mayor incidencia de LPV diagnosticada por ecografía en RNMBPN sobrevivientes fueron la presencia de DBP, ECN, sepsis tardía, HIC severa, DAP y uso de ventilación mecánica. La incidencia global de LPV fue de 8,5%, siendo mayor a menor edad gestacional.

### **Responsabilidades Éticas**

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la Privacidad y Consentimiento Informado:** Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente, quien de acuerdo a las características del estudio ha eximido el uso del Consentimiento Informado.

### **Conflictos de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### **Agradecimientos**

Queremos agradecer a los centros de la Red NEOCOSUR que formaron parte de este estudio y a la unidad de base de datos.

Los siguientes miembros de la Red NEOCOSUR colaboraron en la recolección de datos para este estudio:

**Argentina:** Ana Pedraza, Guillermo Colantonio, Luis Prudent, Gastón Pérez, Jorge Zapata, Tomás Fortunato, Mariana Sorgetti, Patricia Subotovsky (Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Buenos Aires); Gonzalo Mariani, Silvia Fernández, Pablo Brener, Fernanda Galleti, José María Ceriani, Diana Rodríguez (Hospital Italiano de Buenos Aires); Jorge Tavosnaska, Liliana Roldan, Gladys Saa, Débora Sabatelli, María

L. Gendra, María Fernanda Buraschi, Graciela Basso, Victoria Hoffay, Mariana Forconi, Elizabeth Lombardo (Hospital Juan Fernández, Buenos Aires); Gladys Ferreyra, Gabriela Torres, Daniel Agost (Hospital Lagomaggiore, Mendoza); Claudio Solana, Carlos Grandi, Elio Rojas, Ricardo Nieto, Javier Meritano, Laura Kasten, (Maternidad Sardá, Buenos Aires); Néstor Vain, Edith Martínez, Cecilia García, Fabiana Herbón (Sanatorio de la Trinidad, Buenos Aires); Horacio Roge, Daniel Abdala, Martín Guida, Damián Pretz, Mariana Brusadin, Daniel Agost (Hospital Español de Mendoza, Mendoza); Gabriel Musante, Rodolfo Keller, M. Carola Capelli, Magdalena De Elizalde, Leila Acha, Juan Pablo Berazazategui, Ignacio Fraga (Hospital Universitario Austral, Buenos Aires), Luis Ahumada, Mirta Ferreyra, Laura Sánchez, Adriana Mitrano, Patricia Palacios, Ricardo Pontoriero, Grissell Gonzalez, Mariela Mícola (Hospital Misericordia Nuevo Siglo, Córdoba).

**Chile:** Paulina Toso, Daniela Masoli, Jorge Fabres, Alberto Estay, Soledad Urzúa, Alberto Toso, José L Tapia, Álvaro González, Liliana Leguizamón, Solange Rojas (Hospital Clínico Universidad Católica de Chile, Santiago); Luis Hernán Gonzalez, Jaime Burgos, María E. Hübner, Rodrigo Ramírez (Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago); Claudia Aburto, Jorge León del Pedregal, Lilia Campos, Aldo Bancalari, Lilian Cifuentes, Jimena Giacconi (Hospital Guillermo Grant, Concepción); Galo Bajaña, Alejandra Nuñez, Daniela Sandino, Priscila Duran, Claudia Herrera (Hospital

Gustavo Fricke, Viña del Mar); Agustina González, Claudia Ávila, Lorena Tapia (Hospital San José, Santiago); Patricia Mena, Claudia Toro, María José Escalante, Juan Pablo Cortez (Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago); Mirna García, Raúl Vélez, Rafael Mendízabal (Hospital San Borja Arriarán, Santiago); Rodrigo Donoso, Gerardo Flores, Johanne JahnSEN, Virginia Alpaca, Patricia Alvarez, Hugo Ochoa, Isabel Humaña (Hospital Puerto Montt, Puerto Montt).

**Paraguay:** Ramón Mir, José María Lacarruba, Larissa Genes, Elizabeth Céspedes, Elvira Mendieta (Departamento de Hospital de Clínicas de Asunción, Asunción).

**Perú:** Patricia Delgado, Verónica Webb, Fabiola Rivera, Lilian Chancafe, Jaime Zegarra, Margarita Llontop, Sandra Rado, Jesús Díaz (Hospital Cayetano Heredia, Lima); Jorge Mucha, Oscar Chumbes, Anne Castañeda, Jorge Mucha, Walter Cabrera, Raúl Llanos (Hospital Guillermo Almenara, Lima).

**Uruguay:** Sandra Gugliucci, Ana Lain, Elsa Arocena, Fernando Silvera, Daniel Borbonet, Catalina Vaz Ferreira, Tamara Herrera, Tatiana Gagliardi, Patricia Vollono (Facultad de Medicina Servicio de Recién Nacidos Pereira Rossell, Montevideo).

**Unidad de Base de Datos, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile:** Ivonne D'Apremont, José L Tapia, Mariela Quezada, Solange Rojas, Luis Villarroel, Angélica Domínguez, Claudia Musalem, Guillermo Marshall, José Zubizarreta, Gerencia Informática Pontificia Universidad Católica de Chile.

## Referencias

- Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, et al. Perivable birth: executive summary of a Joint Workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *J Perinatol.* 2014;34(5):333-42. doi: 10.1038/jp.2014.70. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24722647.
- Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993-1999. *Pediatrics.* 2005;115(6):1645-51. doi: 10.1542/peds.2004-2215. PMID: 15930228.
- Hintz SR, Kendrick DE, Wilson-Costello DE, et al; NICHD Neonatal Research Network. Early-childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at < 25 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2011;127(1):62-70. doi: 10.1542/peds.2010-1150. Epub 2010 Dec 27. PMID: 21187312; PMCID: PMC3375467.
- Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics.* 2005;115(4):997-1003. doi: 10.1542/peds.2004-0221. PMID: 15805376.
- Claas MJ, Bruinse HW, Koopman C, et al. Two-year neurodevelopmental outcome of preterm born children ≤ 750 g at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(3):F169-77. doi: 10.1136/adc.2009.174433. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20530098.
- Larroque B, Ancel PY, Marret S, et al; EPIPAGE Study group. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2008;371(9615):813-20. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60380-3. PMID: 18328928.
- Novak CM, Ozen M, Burd I. Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. *Clin Perinatol.* 2018;45(2):357-75. doi: 10.1016/j.clp.2018.01.015. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29747893.
- Peaceman AM, Mele L, Rouse DJ, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prediction of Cerebral Palsy or Death among Preterm Infants Who Survive the Neonatal Period. *Am J Perinatol.* 2024;41(6):783-9. doi: 10.1055/a-1788-6281. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35253117; PMCID: PMC9440945.
- Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, et al; Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP) Investigators. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight

- infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA*. 2003;289(9):1124-9. doi: 10.1001/jama.289.9.1124. PMID: 12622582.
10. Luu TM, Ment LR, Schneider KC, et al. Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics*. 2009;123(3):1037-44. doi: 10.1542/peds.2008-1162. PMID: 19255037; PMCID: PMC2651566.
  11. Ahya K, Suryawanshi P. Neonatal Periventricular Leukomalacia: current perspectives. *Research and Reports in Neonatology*. 2018;8:1-8. https://doi.org/10.2147/RRN.S125575
  12. Chao CP, Zaleski CG, Patton AC. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *Radiographics*. 2006 Oct;26 Suppl 1:S159-72. doi: 10.1148/rg.26si065504. PMID: 17050513.
  13. Shah PS, Lui K, Reichman B, et al. The International Network for Evaluating Outcomes (iNeo) of neonates: evolution, progress and opportunities. *Transl Pediatr*. 2019;8(3):170-81. doi: 10.21037/tp.2019.07.06. PMID: 31413951; PMCID: PMC6675683.
  14. Fukao T, Sano F, Nemoto A, et al. Factors associated with the development of epilepsy in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol*. 2023;64(6):637-43. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.12.019. Epub 2023 Mar 28. PMID: 37117074.
  15. Gotardo JW, Volkmer NFV, Stangler GP, et al. Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223427. doi: 10.1371/journal.pone.0223427. PMID: 31600248; PMCID: PMC6786801.
  16. 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. doi: 10.1016/j.pediatrneurool.2021.08.003. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34537463.
  17. Patil M, Vardhelli V, Hagan JL, et al. Mortality and Morbidity in Premature Infants: An East and West Comparative Study. *Am J Perinatol*. 2022;39(13):1449-59. doi: 10.1055/s-0040-1722654. Epub 2021 Jan 24. PMID: 33486747.
  18. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039-51. doi: 10.1001/jama.2015.10244.
  19. Chen HJ, Wei KL, Zhou CL, Yao YJ, Yang YJ, Fan XF, Gao XR, Liu XH, Qian JH, Wu BQ, Wu GQ, Zhang QM, Zhang XL. Incidence of brain injuries in premature infants with gestational age  $\leq$  34 weeks in ten urban hospitals in China. *World J Pediatr*. 2013;9(1):17-24. doi: 10.1007/s12519-012-0395-8. Epub 2012 Dec 29. PMID: 23275107.
  20. D'Apremont I, Marshall G, Musalem C, et al; NEOCOSUR Neonatal Network. Trends in Perinatal Practices and Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight Infants during a 16-year Period at NEOCOSUR Centers. *J Pediatr*. 2020;225:44-50.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.05.040. Epub 2020 May 23. PMID: 32454113.
  21. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59. PMID: 23601190; PMCID: PMC3637477.
  22. Bell MJ. Neonatal necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 1978;298(5):281-2. PMID: 619275.
  23. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34. doi: 10.1016/s0022-3476(78)80282-0. PMID: 305471.
  24. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res*. 2001;50(5):553-62. doi: 10.1203/00006450-200111000-00003. PMID: 11641446.
  25. Huang J, Zhang L, Kang B, et al. Association between perinatal hypoxic-ischemia and periventricular leukomalacia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184993. doi: 10.1371/journal.pone.0184993. PMID: 28931047; PMCID: PMC5607162.
  26. Romero-Guzman GJ, Lopez-Munoz F. Prevalencia y factores de riesgo de leucomalacia periventricular en recien nacidos prematuros. Revision sistematica [Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review]. *Rev Neurol*. 2017;65(2):57-62. Spanish. PMID: 28675256.
  27. Lianou L, Petropoulou C, Lipsou N, et al. Difference in Mortality and Morbidity Between Extremely and Very Low Birth Weight Neonates. *Neonatal Netw*. 2022;41(5):257-62. doi: 10.1891/NN-2021-0015. PMID: 36002278.
  28. Silveira RC, Procianoy RS, Dill JC, et al. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(3):211-6. doi: 10.2223/JPED.1777. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18425215.
  29. Martini S, Aceti A, Della Gatta AN, et al. Antenatal and Postnatal Sequelae of Oxidative Stress in Preterm Infants: A Narrative Review Targeting Pathophysiological Mechanisms. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(2):422. doi: 10.3390/antiox12020422. PMID: 36829980; PMCID: PMC9952227.
  30. Wang LW, Lin YC, Wang ST, et al; on behalf of the Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. Identifying Risk Factors Shared by Bronchopulmonary Dysplasia, Severe Retinopathy, and Cystic Periventricular Leukomalacia in Very Preterm Infants for Targeted Intervention. *Neonatology*. 2018;114(1):17-24. doi: 10.1159/000487505. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29621770.
  31. Lemmers PM, Benders MJ, D'Ascenzo R, et al. Patent Ductus Arteriosus and Brain Volume. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20153090. doi: 10.1542/peds.2015-3090. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27030421.
  32. Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics*. 2008;121(1):142-7. doi: 10.1542/peds.2007-0925. PMID: 18166568.
  33. Ruoss JL, Bazacliu C, Giesinger RE, et al. Patent ductus arteriosus and cerebral, cardiac, and gut hemodynamics in premature neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(5):101120. doi: 10.1016/j.siny.2020.101120. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32513596.
  34. Shah J, Singhal N, da Silva O, et al; Canadian Neonatal Network. Intestinal perforation in very preterm neonates: risk factors and outcomes. *J Perinatol*. 2015;35(8):595-600. doi: 10.1038/jp.2015.41. Epub 2015 Apr 30. PMID: 25927271.
  35. Benkoe T, Baumann S, Weninger M, et al. Comprehensive evaluation of 11 cytokines in premature infants with surgical necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2013;8(3):e58720. doi: 10.1371/journal.pone.0058720. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23472217; PMCID: PMC3589358.
  36. Zozaya C, García González I, Avila-Alvarez A, et al; Treatment, and Outcome Trends of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Multicenter Cohort Study. *Front Pediatr*. 2020;8:188. doi: 10.3389/fped.2020.00188. PMID: 32478014; PMCID: PMC7237564.
  37. Fischer HS, Bührer C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent

- bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1351-60. doi: 10.1542/peds.2013-1880. Epub 2013 Oct 21. PMID: 24144716.
38. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(2):F153-61. doi: 10.1136/adc.2006.108837. PMID: 18296574; PMCID: PMC2569152.
39. Guinsburg R, de Almeida MF, de Castro JS, et al. Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(6):1005-9. doi: 10.3109/14767058.2015.1031740. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25812674.
40. de Bijl-Marcus K, Brouwer AJ, De Vries LS, et al. Neonatal care bundles are associated with a reduction in the incidence of intraventricular haemorrhage in preterm infants: a multicentre cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(4):419-24. doi: 10.1136/archdischild-2018-316692. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31732682.
41. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):110-24. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1. PMID: 19081519; PMCID: PMC2707149.
42. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56. doi: 10.1542/peds.2009-2959. Epub 2010 Aug 23. PMID: 20732945; PMCID: PMC2982806.
43. Hintz SR, Barnes PD, Bulas D, et al; SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2015;135(1):e32-42. doi: 10.1542/peds.2014-0898. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25554820; PMCID: PMC4279063.
44. Liu J, Li J, Qin GL, et al. Periventricular leukomalacia in premature infants in mainland China. *Am J Perinatol*. 2008;25(9):535-40. doi: 10.1055/s-0028-1083841. Epub 2008 Oct 8. PMID: 18843588.
45. Wong SK, Chim M, Allen J, et al. Carbon dioxide levels in neonates: what are safe parameters? *Pediatr Res*. 2022;91(5):1049-56. doi: 10.1038/s41390-021-01473-y. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34230621; PMCID: PMC9122818.