Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Medicina
Escuela Profesional de Medicina Humana

Factores de riesgo asociados a la injuria de sustancia blanca en neonatos prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre del 2024

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujana

AUTOR

Maryori QUISPE FLORES

ASESOR

Rosa Ysabel ALVARADO MERINO

Lima, Perú

2026



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Quispe M. Factores de riesgo asociados a la injuria de sustancia blanca en neonatos prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre del 2024 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Medicina Humana; 2026.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Maryori Quispe Flores
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	75931963
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0006-3077-7998
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Rosa Ysabel Alvarado Merino
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07947136
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-1976-2016
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Elia María Ortíz Borda
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07368840
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Milagro Aurora Raffo Neyra
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07794817
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Manuel Eduardo Munaico Abanto
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	40708406

Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Universidad Nacional Mayor de San Marcos Latitud -12.05819215 Longitud -77.0189181894387
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Junio 2025 – Marzo 2026
URL de disciplinas OCDE	Pediatría https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.03 Neurología clínica https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.25

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

UNMSM

Firmado digitalmente por VASQUEZ ALVA Rolando FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 20.03.2026 09:12:42 -05:00

ACTA N°0060-2026

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS EN MODALIDAD PRESENCIAL PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANA

Siendo las 13:00 horas del dieciocho de marzo del año dos mil veintiséis, en el aula 2C del pabellón de aulas de la Facultad de Medicina, se reunió el Jurado integrado por los Doctores: Elia María Ortíz Borda (Presidente), Milagro Aurora Raffo Neyra (Miembro), Manuel Eduardo Munaico Abanto (Miembro) y Rosa Ysabel Alvarado Merino (Asesora).

Se realizó la exposición de la tesis titulada: **"Factores de riesgo asociados a la injuria de sustancia blanca en neonatos prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre del 2024"**, presentado por doña **MARYORI QUISPE FLORES**, para optar el Título Profesional de Médico Cirujana.

Habiendo obtenido el calificativo de:

.....dieciocho..... (letras) .....18..... (número)

que corresponde: .....Aprobado con mención honroso.....

Quedando conforme con lo expuesto, se disponen a firmar la presente Acta.

Mg. Elia María Ortíz Borda
Presidente

M.E. Milagro Aurora Raffo Neyra
Miembro

M.E. Manuel Eduardo Munaico Abanto
Miembro

M.E. Rosa Ysabel Alvarado Merino
Asesora

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
FACULTAD DE MEDICINA
Escuela Profesional de Medicina Humana

Dr. HECTOR PEREYRA ZALDIVAR
Director (e)

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

Anexo 1

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, ROSA YSABEL ALVARADO MERINO en mi condición de asesora acreditada con la Resolución Decanal N° 005407-2025-D-FM/UNMSM de la tesis cuyo título es "Factores de riesgo asociados a la injuria de sustancia blanca en neonatos prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre del 2024", presentado por la bachiller MARYORI QUISPE FLORES para optar el Título Profesional de Médico Cirujana ,

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el **10 %** de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del título profesional.

Lima, 19 de Marzo de 2026

Firma del Asesor 

Nombres y Apellidos del asesor: ROSA YSABEL ALVARADO MERINO

DNI: 07947136

La vigencia del presente certificado corresponde a un período de noventa (90) días desde la fecha de su emisión; siempre que no haya observaciones en el texto durante el proceso de revisión por el jurado informante o surja alguna contingencia.

AGRADECIMIENTO

A mi alma mater, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por brindarme no solo conocimientos, sino también valores que marcarán mi ejercicio profesional.

A mis docentes, por su exigencia, paciencia y ejemplo; porque más allá de las aulas, me enseñaron que la medicina se ejerce con ciencia, pero sobre todo con humanidad.

A cada paciente que, incluso en momentos de vulnerabilidad, me permitió aprender y crecer. Ellos son el verdadero sentido de esta vocación.

Y a todas las personas que formaron parte de este camino, gracias por recordarme, en los días difíciles, por qué elegí ser médica.

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi guía en cada paso, por darme fuerza para superar desafíos y permitirme alcanzar cada meta propuesta.

A mis padres: a mi madre Miriam, por ser un pilar de fortaleza y soporte emocional durante todos estos años, ejemplo de valentía y resiliencia; a mi padre Mario, por ser fuente de optimismo, compromiso y alegría. Gracias a ambos por su esfuerzo incansable, comprensión y palabras de aliento, que me han acompañado en cada etapa de mi vida. Este logro académico y personal es también de ustedes

A mis hermanos: Miriam, Jessica, Rosa y Mario, por su respaldo incondicional, apoyo en todo momento, bromas que levantan el ánimo y consejos sabios que me han guiado siempre. Gracias a ustedes hoy puedo celebrar este gran logro de culminar mi formación universitaria. Somos uno solo.

A mis amistades, por su compañía, por los momentos compartidos, y por el apoyo constante que me ha sostenido en los días más difíciles.

Y, sobre todo, gracias a mí misma por la perseverancia, por no rendirme ante los obstáculos y por mantener siempre la pasión por aprender y crecer.

ÍNDICE

LISTA DE TABLAS ..... **vi**

RESUMEN ..... **vii**

ABSTRACT ..... **viii**

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN **1**

1.1. Planteamiento del problema 1

1.2. Formulación del problema 3

1.3. Formulación de objetivos 3

1.3.1. Objetivos generales 3

1.3.2. Objetivos específicos 3

1.4. Justificación de la investigación 4

1.5. Limitaciones del estudio 5

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO **6**

2.1. Antecedente de estudio 6

2.1.1. Antecedentes Internacionales: 6

2.1.2. Antecedentes Nacionales 8

2.2.1. ISB en neonatos 9

2.2.2. Diagnóstico de ISB 10

2.2.3. Manifestaciones clínicas de ISB 11

2.2.4. Fisiopatología de ISB 12

2.2.5. Factores de riesgo de ISB 13

2.2.6. Prevención y manejo del leucomalacia perinatal 14

2.3. Marco conceptual 14

2.4. Formulación de hipótesis 16

2.4.1. General: 16

2.4.2. Específicos: 16

CAPÍTULO III: DISEÑO METODOLÓGICO 18

3.1. Tipo y Diseño de investigación 18

3.2. Población de estudio 18

3.2.1. Muestra de estudio 18

3.2.2. Criterios de exclusión e inclusión 19

3.2.2.1. Criterios de inclusión 19

3.2.2.2. Criterios de exclusión 19

3.3. Variables 20

3.5. Técnicas e instrumentos de recolección 25

3.6. Plan de recolección y Análisis estadísticos de los datos 25

3.7. Consideraciones éticas 26

CAPÍTULO IV: RESULTADOS 28

4.1. Descripción de resultados 28

4.2. Discusión de resultados 32

CONCLUSIONES 38

RECOMENDACIONES 39

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 40

ANEXOS

Anexo 1. Ficha de recolección de datos 47

Anexo 2. Ficha de validación del instrumento de recolección de datos 49

Anexo 3. Resolución Decanal de Aprobación de Proyecto de tesis 57

Anexo 4. Informe del comité de evaluación metodológica y estadística en la investigación (CEMI/INMP) 58

Anexo 5. Informe del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI / INMP) 59

Anexo 6. Carta de aprobación de proyecto de investigación por CEMI y CIEI del Instituto Nacional Materno Perinatal – Maternidad de Lima (INMP) 60

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Matriz operacional de las variables..... 20

Tabla 2. Descripción de los grados de injuria de sustancia blanca en neonatos 28

Tabla 3. Descripción de los factores de la injuria de sustancia blanca en neonatos prematuros..... 29

Tabla 4. Factores asociados a la injuria de sustancia blanca en neonatos prematuros..... 31

RESUMEN

La presente investigación tiene como objetivo analizar los factores de riesgo de Injuria de la Sustancia Blanca en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024. Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo, utilizando un diseño de casos y controles. La muestra estuvo compuesta por 138 neonatos prematuros, distribuidos en 69 casos y 69 controles, determinados mediante cálculo de muestra en EPIDAT 4.2. La recolección de datos se efectuó mediante ficha estandarizada. Los resultados demostraron que no se halló asociación entre ISB y tipo de parto (p=0,477), sexo (p=1,00), edad gestacional (p=1,00) ni peso al nacer (p=0,720). El Apgar <7 al minuto fue mayor en ISB (53,6% vs 30,4%; p=0,006) y se asoció significativamente (OR= 2,643; IC95%: 0,188–0,760). La ventilación mecánica invasiva se relacionó con ISB (p=0,020; OR=2,353; IC95%: 1,139–4,861). La sepsis neonatal mostró asociación altamente significativa (53,6% vs 26,1%; p<0,001; OR=3,276; IC95%: 1,601–6,703). El ductus arterioso persistente también se asoció (66,7% vs 46,4%; p=0,016; OR=2,313; IC95%: 1,161–4,605). La hipocarbia presentó la mayor fuerza de asociación (82,6% vs 50,7%; p<0,001; OR=4,614; IC95%: 2,113–10,078). Se concluyó que el desarrollo de ISB en prematuros se relaciona principalmente con condiciones hemodinámicas, respiratorias e infecciosas más que con variables demográficas o perinatales generales.

Palabras clave: Injuria sustancia blanca, Apgar, Prematuros, Sepsis Neonatal, Ventilación mecánica invasiva

ABSTRACT

This research aims to analyze the risk factors for White Matter Injury in newborns at the National Maternal Perinatal Institute from January 2022 to December 2024. An observational, analytical, and retrospective study was conducted using a case-control design. The sample consisted of 138 premature newborns, divided into 69 cases and 69 controls, determined by calculating the sample size using EPIDAT 4.2. Data collection was performed using a standardized form. The results showed no association between White Matter Injury and type of delivery (p=0.477), sex (p=1.00), gestational age (p=1.00), or birth weight (p=0.720). An Apgar score <7 at one minute was more common in the ISB group (53.6% vs 30.4%; p=0.006) and was significantly associated with ISB (OR= 2.643; 95% CI: 0.188–0.760). Invasive mechanical ventilation was associated with ISB (p=0.020; OR=2.353; 95% CI: 1.139–4.861). Neonatal sepsis showed a highly significant association (53.6% vs 26.1%; p<0.001; OR=3.276; 95% CI: 1.601–6.703). Patent ductus arteriosus was also associated with ISB (66.7% vs 46.4%; p=0.016; OR=2.313; 95% CI: 1.161–4.605). Hypocapnia showed the strongest association (82.6% vs. 50.7%; p < 0.001; OR = 4.614; 95% CI: 2.113–10.078). It was concluded that the development of white matter injury in preterm infants is primarily related to hemodynamic, respiratory, and infectious conditions rather than to general demographic or perinatal variables.

Keywords: White matter injury, Apgar score, Preterm infants, Neonatal sepsis, Invasive mechanical ventilation

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

La injuria de la sustancia blanca (ISB), denominación que ha reemplazado al término clásico leucomalacia periventricular (LPV), es la más común de daño cerebral isquémico- hipóxica identificada en los neonatos prematuros. Se estima que afecta a cerca del 50 % de estos pacientes, y figura como una de las causas de los trastornos motores, cognitivos y conductuales que se observan a largo plazo en esta población (1). Kentaro et al, en Japón, en el año 2025, encontraron, en neonatos prematuros con una media de 32 semanas, quienes el 73.9% tenía algún tipo de lesión en la sustancia blanca, la más tradicional el daño puntiforme (2).

Su desarrollo se fundamenta en los dos últimos trimestres de gestación, los oligodendrocitos en maduración, responsables de la mielinización de los tractos motores, son altamente vulnerables al estrés oxidativo, a la excitotoxicidad mediada por glutamato y a la inflamación periventricular. La interrupción de la perfusión cerebral, secundaria a episodios de hipotensión o inflamación sistémica, provoca necrosis focal que puede progresar hacia el desarrollo de quistes y gliosis adyacente (3).

Clínicamente, los síntomas de la ISB varían según su grado: en estadios leves (grado I-II), los lactantes pueden estar inicialmente asintomáticos o presentar alteraciones motoras sutiles, mientras que en grados más severos (III-IV) es común observar retraso en el desarrollo psicomotor, hipotonía inicial que puede progresar a espasticidad, especialmente en miembros inferiores, así como riesgo elevado de parálisis cerebral infantil y trastornos visuales o cognitivos (4). Con el paso del tiempo, las secuelas incluyen parálisis cerebral espástica, déficit cognitivo, visuales y auditivos (5).

El diagnóstico precoz de ISB neonatal es fundamental para orientar intervenciones tempranas. En la primera semana de vida, la ecografía cerebral seriada busca ecogenicidad aumentada o asimetría ventricular que sugiera lesión periventricular; sin embargo, su sensibilidad disminuye en lesiones difusas sin quistes (6). La resonancia magnética, idealmente realizada entre las 4 y 6 semanas

posnacimiento, con secuencias de difusión y tractografía, permite confirmar tanto las formas quísticas como las difusas, así como examinar el crecimiento del daño y su impacto en los tractos corticoespinales (7).

Identificar factores de riesgos asociados como el ser prematuro, bajo peso al nacer, sexo, tipo de parto, puntajes bajos de Apgar, sepsis neonatal, apnea del prematuro, persistencia del ductus arterioso, hipocarbia y el uso de ventilación mecánica es esencial para establecer estrategias de prevención secundaria. En el contexto peruano, donde los índices de prematuridad (cerca del 10 % de los nacidos vivos) (8) y sepsis neonatal son elevados (9), y el acceso a neuroimagen avanzada es limitado fuera de los grandes centros (10), conocer los determinantes locales de la injuria de la sustancia blanca permitiría focalizar recursos, mejorar el control de los neonatos en riesgo, luego capacitar al personal de neonatología para realizar cribado ecográfico temprano en unidades de cuidados intensivos (UCI).

Los resultados del estudio, que busca conocer los factores de riesgo que son más usuales a la injuria de la sustancia blanca en recién nacidos atendidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal, podrán tener múltiples aplicaciones prácticas. Al centrarse en variables accesibles y de uso clínico habitual se espera facilitar la detección temprana de neonatos con mayor vulnerabilidad neurológica desde las primeras horas de vida.

Estos hallazgos podrían contribuir a mejorar los protocolos de evaluación del riesgo neurológico neonatal en nuestro contexto, optimizando la vigilancia de los pacientes prematuros o graves en UCI. Asimismo, permitirán reforzar el seguimiento neurológico y la implementación oportuna de intervenciones preventivas como la fisioterapia temprana y la estimulación multisensorial, con el fin de reducir el impacto de posibles secuelas motoras o cognitivas.

En un país como el Perú, donde existe escasa evidencia local sobre esta patología, contar con datos propios adaptados a nuestra realidad asistencial resulta fundamental. Los resultados servirán como preludio a nuevos estudios multicéntricas para guiar políticas de prevención y abordaje específico de la injuria de la sustancia blanca en prematuros. Por todo ello, la finalidad es analizar los factores de riesgo natales y postnatales asociados a injuria de la sustancia blanca en neonatos atendidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal, durante el periodo de enero del 2022 a diciembre del año 2024.

1.2. Formulación del problema

¿Existe asociación entre factores de riesgo y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024?

1.3. Formulación de objetivos

1.3.1. *Objetivos generales*

Analizar los factores de riesgo de ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.

1.3.2. *Objetivos específicos*

1. Analizar si existe asociación entre tipo de parto y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
2. Analizar si existe asociación entre sexo y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
3. Analizar si existe asociación entre edad gestacional y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
4. Analizar si existe asociación entre peso al nacer y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
5. Analizar si existe asociación entre Apgar al minuto y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
6. Analizar si existe asociación entre Apgar a los 5 minutos y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
7. Analizar si existe asociación entre ventilación mecánica y la ISB en neonatos

del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.

8. Analizar si existe asociación entre sepsis neonatal y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
9. Analizar si existe asociación entre ductus arterioso persistente (DAP) y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
10. Analizar si existe asociación entre apnea y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
11. Analizar si existe asociación entre hipocarbia y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.

1.4. Justificación de la investigación

La injuria de la sustancia blanca (ISB) es una de las predominantes complicaciones neurológicas en neonatos prematuros, con repercusiones que pueden manifestarse en la infancia y la vida adulta. Desde una perspectiva teórica, la ISB representa el resultado de múltiples procesos patológicos que involucran isquemia, inflamación e inmadurez del sistema nervioso central, siendo un marcador importante de daño cerebral en prematuros. Su estudio permitió comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a las alteraciones del desarrollo neurológico, así como la influencia de diversos factores de riesgo perinatales. Por ello, generar evidencia científica local acerca de la ISB contribuye al conocimiento teórico sobre la relación entre prematuridad y daño cerebral, fortaleciendo la base conceptual de la neuro protección neonatal.

Los resultados permitieron a los servicios de neonatología del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) y otras instituciones diseñar protocolos orientados al diagnóstico precoz, reducción de secuelas neurológicas y fortalecimiento del seguimiento integral de los prematuros con riesgo de ISB. De esta manera, poder detectar de forma oportuna la injuria de sustancia blanca es fundamental para fortalecer la atención y controlar al neonato. El manejo temprano de elementos de peligro permite implementar métodos preventivos, intervenciones de neuro protección y programas de

rehabilitación más eficaces.

En el Perú existe una limitada cantidad de investigaciones locales sobre injuria de sustancia blanca, lo que genera vacíos en el conocimiento sobre su magnitud, características clínicas y factores asociados. Este estudio se plantea como una contribución metodológica al explorar, mediante un diseño observacional analítico, los primordiales elementos de peligro en nexo a la ISB en neonatos prematuros. Su desarrollo permitió disponer de evidencia nacional basada en registros clínicos sistematizados y criterios diagnósticos de neuroimagen, fortaleciendo la capacidad investigativa institucional y servir como antecedente para nuevos estudios en neuroprotección neonatal y salud perinatal.

1.5. Limitaciones del estudio

Una limitación importante es su diseño retrospectivo, basado en historias clínicas, lo que puede generar sesgo de selección y afectar la representatividad de los casos. La eficacia y disposición de documentos médicos puede variar, presentando datos incompletos o inconsistentes en variables clave. Estos errores podrían influir en la precisión de la evaluación de los factores de riesgo. El tamaño muestral también podría limitar la potencia estadística para detectar asociaciones poco frecuentes. Además, al realizarse en un único centro de referencia, los resultados pueden no ser totalmente generalizables. Las diferencias en infraestructura, recursos y población entre instituciones podrían influir en los hallazgos.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedente de estudio

2.1.1. Antecedentes Internacionales:

Mantoo et al. (2021), realizaron un estudio en el que incluyeron 140 neonatos menores a las 32 semanas de gestación o con peso menor a 1500 g. Se realizaron ecografías cerebrales seriadas durante el primer mes desde el nacimiento y hasta las 40 semanas de edad postmenstrual, utilizando los criterios de Volpe y De Vries para clasificar la hemorragia intraventricular peri-intraventricular (PIVH) y la periventricular (PVL), respectivamente. La incidencia total de lesiones en la sustancia blanca fue del 37.1%, con una prevalencia del 17.8% para hemorragia intraventricular y del 24.3% para leucomalacia periventricular. Solo un pequeño número presentó formas graves como PIVH grado III (5%) o PVL quística (3.6%). Aunque no se identificaron factores significativamente asociados a la PIVH, sí se encontró que el ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo y la apnea del prematuro se relacionaban con un mayor riesgo de desarrollar PVL (11).

Ueda et al. (2025), en Japón desarrolló un estudio con el fin de determinar la prevalencia y los elementos de peligro clínico conectados a las lesiones cerebrales. Su metodología fue observacional prospectivo con 195 participantes. Los resultados hallaron: el 23,6 % tenía algún tipo de lesión cerebral en la resonancia magnética (RM), predominando las ISB (73,9 %), entre las cuales las lesiones puntiformes fueron las más observadas.En cuanto a los factores, se tiene el parto vaginal (odds ratio (OR) = 3,102, intervalo de confianza (IC) del 95 % = 1,250–7,696, p = 0,015), las puntuaciones z de mayor peso al nacer (OR = 1,702, IC del 95 % = 1,118–2,591, p = 0,013) y la intubación (OR = 2,948, IC del 95 % = 1,269–6,850, p = 0,012) fueron factores de riesgo significativos para las lesiones de la sustancia blanca. Se concluyó que los factores perinatales sugestivos de transición neonatal tardía e inflamación se relacionan con las lesiones de sustancia blanca (12).

Lee et al. (2021) en China, llevaron a cabo un estudio con el objetivo de investigar si los bebes prematuros con inflamación sistémica presentarían un desarrollo neurológico deficiente y qué biomarcadores y estudios neurofisiológicos durante la inflamación se asocian con el desarrollo neurológico deficiente. La

metodología fue cohorte prospectiva con 94 participantes. Los hallazgos demostraron que los bebés del grupo inflamación tenían menor edad gestacional (26 + 6 vs. 29 + 2 semanas, $p < 0,001$) y peso al nacer más bajo (770 g vs. 1090 g, $p < 0,001$) que los controles. Presentaron mayor incidencia de morbilidades neonatales, menor circunferencia cefálica a 36 semanas de edad posmenstrual (−2,12 vs. −1,45; $p = 0,049$) y a los 18 meses de edad corregida (−0,88 vs. 0,32; $p=0,005$). Mostraron más lesiones de sustancia blanca en resonancia magnética (RM) (26,7 % vs. 2 %, $p = 0,036$) y menor maduración cerebral a 35 semanas de edad posmenstrual (8 vs. 9,5; $p = 0,017$). El desarrollo motor en los 18 meses de edad inferior en el grupo inflamación (91 vs. 100; $p = 0,029$), correlacionándose con biomarcadores inflamatorios como índice I/T, PCR y TNF-α (13).

Marefi et. al (2022), analizaron los factores de riesgo en neonatos a término con parálisis cerebral y lesión en la sustancia blanca periventricular (PVWMI), utilizando datos de parálisis cerebral y del estudio APrON. Se incluyeron 160 casos con diagnóstico confirmado por resonancia magnética y 1,950 controles. Se evaluaron elementos de peligro como complicaciones en el embarazo, exposición antenatal a tóxicos, infecciones perinatales, sexo, en la edad gestacional y eventos desfavorables perinatales, utilizando modelos de regresión multivariable. Los resultados mostraron que los casos con PVWMI tuvieron mayor probabilidad de haber estado expuestos a complicaciones del embarazo (OR = 3.75), tóxicos durante la gestación (OR= 2.80), infecciones perinatales (OR = 4.62) y situaciones adversas perinatales como encefalopatía neonatal (OR = 2.49). Aunque hubo mayor proporción de varones (59.4%), el sexo no fue un factor significativo (14).

Castillo et al. (2024) en Chile, hicieron un estudio el fin de determinar los elementos conectados a la presencia de Leucomalacia periventricular (LPV). Su metodología fue observacional, multicéntrico y retrospectivo con 6825 participantes. Los hallazgos demostraron que el APGAR en el primer minuto y el minuto 5 tuvieron un valor de 24 y 4.3 con un valor $p<0.001$. Entre los elementos conectados con el riesgo de LPV se encuentran la displasia broncopulmonar (OR = 2,27; IC 95% 1,80–2,87), la enterocolitis necrotizante (OR = 1,78; IC 95% 1,35–2,34), la sepsis tardía (OR = 1,71; IC 95% 1,34–2,19), la hemorragia intracraneana grave (OR = 4,64; IC 95% 3,51–6,14) y la persistencia del ductus arterioso (OR = 1,32; IC 95% 1,06–1,64) y ventilación mecánica (OR = 2,03; IC 95% 1,54–2,67); además, la incidencia de LPV disminuye con mayor edad gestacional y se observó una relación con otras variables

perinatales: menor edad gestacional (27,5 vs. 28,5 sem; p < 0,001), menor peso al nacer (1008 g vs. 1115 g; p < 0,001), Apgar bajo al minuto 1 y 5 (p < 0,001 y p = 0,004) y mayor frecuencia de parto múltiple (16,4 % vs. 23,1 %, p < 0,001). Se concluyó que existen factores asociados en la presencia de neonatos prematuros que pueden traer complicaciones graves (15).

Kurimoto et. al (2020), realizaron un estudio como analizar los elementos de riesgo de ISB quística en 30 fetos únicos con una edad gestacional <35 semanas. La ISB quística se asoció significativamente con una mayor incidencia de desaceleración tardía recurrente (D/L) (43.4% vs 15.9 %) y pérdida de variabilidad (10% vs 0 %) en motorizar la prevalencia cardiaca de los fetos y disfunción circulatoria tardía (DCT) (33.3% vs 11.1 %). La D/L recurrente (OR = 3.57; IC del 95 %: 1.29-10.15) y la DCT (OR = 3.41; IC del 95%: 1.09-11.04) fueron factores de riesgo asociados con la LPV quística (16).

2.1.2. Antecedentes Nacionales

Calero Chipana (2017), realizó un trabajo con el fin de examinar la prevalencia y los elementos vinculados al desarrollo de leucoencefalomalacia periventricular (LEMPV). Hicieron una revisión prospectiva diagnosticados con LEMPV mediante ecografía Doppler cerebral. Durante los siete años del estudio se identificaron 50 casos de LEMPV, de los cuales solo 11 se diagnosticaron en la primera semana de nacimiento. Muchos casos correspondieron a grado I (56%), seguido de grado II (34%) y grado III (10%). Al momento del diagnóstico, el 62% no presentó síntomas, mientras que entre los signos clínicos más frecuentes se encontraron bradicardia (18%), convulsiones (12%) y apneas (10%). En cuanto a los factores de riesgo prenatales, el 70% de las madres tuvo infección urinaria en el tercer trimestre, 30% tuvo ruptura prematura de membranas y 20% tuvo corioamnionitis. Entre las características neonatales, el 56% tenía muy bajo peso al nacer, el 82% eran varones y el 62% nacieron por cesárea. La sepsis neonatal fue el 76% de los casos y la asfixia perinatal en el 22%. Al cierre del seguimiento, el 70% no mostró síntomas, el 22% falleció y el 20% presentó hipotonía axial (17).

Guillén et. al (2020), realizaron un estudio de cohortes realizado en el Hospital Cayetano Heredia evaluó a 85 prematuros menores de 34 semanas para analizar la

asociación entre corioamnionitis histológica (CAH) y daño cerebral. El 42% estuvo expuesto a CAH. Se encontró que esta condición se asoció con ISB entre los 7 y los 30 días (RR: 2.72; IC del 95%: 1.07-6.88). Además, los prematuros con CAH presentaron lesiones más extensas a las 40 semanas corregidas. La sepsis, vinculada a la ruptura prematura de membranas, fue un factor intermediario clave. El tipo corioamnionitis aumentó el riesgo de daño neurológico durante la primera semana (RR = 2,11; IC 95%: 1,09-4,11) y entre los 7 y los 30 días de vida (RR = 2,72; IC 95%: 1,07-6,88) (18).

2.2. Bases teóricas

2.2.1. ISB en neonatos

La ISB cerebral constituye la forma más común de daño neurológico en los neonatos prematuros, siendo reconocida como la principal responsable de trastornos motores como la parálisis cerebral, en mayor medida, de alteraciones en el desarrollo cognitivo, conductual y atencional (19). Tradicionalmente, esta condición ha sido identificada bajo el término de leucomalacia periventricular (LPV), que hace referencia a áreas de necrosis en la materia blanca periventricular, generalmente de tipo isquémico, con formación posterior de quistes o cicatrices gliales (20).

No obstante, investigaciones neuropatológicas y de neuroimagen más recientes han revelado que la LPV no representa la totalidad del espectro lesional observado en prematuros. En este contexto, Volpe propone utilizar el término "injuria de la sustancia blanca" (ISB) como una denominación más amplia e inclusiva. Esta abarca tanto las formas clásicas quísticas como aquellas que presentan necrosis microscópica o gliosis difusa sin necrosis evidente, las cuales anteriormente podían pasar desapercibidas en las evaluaciones clínicas (21).

Desde el punto de vista neuropatológico, la LPV presenta dos componentes fundamentales (21):

1. **Necrosis focal periventricular**: Con destrucción tisular que puede o no evolucionar hacia quistes.
2. **Gliosis difusa de la sustancia blanca**: Asociada a daño en los precursores

oligodendrogliales (pre-OL), lo cual conlleva a una hipomielinización posterior (4).

A partir de ello, se han propuesto **tres formas principales de daño**:

- **LPV quística**: Caracterizada por necrosis macroscópica (>5 mm) con cavitación.

- **LPV no quística**: Necrosis focal pequeña (<5 mm), sin quistes, detectable solo a nivel microscópico.
- **Gliosis difusa sin necrosis**: considerada una forma más leve de ISB, aunque no corresponde estrictamente a LPV.

En cuanto a los correlatos por neuroimagen, la resonancia magnética (RM) permite clasificar las lesiones en tres grados, aunque con limitaciones en la detección de lesiones microscópicas (21):

- **ISB severa**: Corresponde a lesiones quísticas visibles (1–3% de los casos), asociadas a necrosis macroscópica.
- **ISB moderada**: Presencia de lesiones puntiformes, observadas como focos hipointensos pequeños (15–25%), relacionadas con necrosis microscópica acompañada de gliosis.
- **ISB indeterminada**: Corresponde a patrones de señal difusa sin lesiones focales evidentes, posiblemente reflejo de gliosis sin necrosis.

Con base en estos hallazgos, Volpe propone reemplazar el término tradicional "leucomalacia periventricular" (LPV) por la denominación "injuria de la sustancia blanca" (ISB) (White Matter Injury, WMI, por sus siglas en inglés), ya que este último engloba tanto las formas clásicas de necrosis como las lesiones más sutiles no detectadas previamente, permitiendo una visión más precisa y completa de la patología cerebral del neonato prematuro (21).

2.2.2. Diagnóstico de ISB

El diagnóstico de la injuria de sustancia blanca (ISB) en neonatos prematuros se fundamenta en la correlación clínica y la evaluación por neuroimagen. En la fase aguda (<7 días), la ecografía cerebral seriada continúa siendo la herramienta inicial de cribado, permitiendo identificar aumentos de ecogenicidad periventricular (22). No obstante, su sensibilidad disminuye significativamente en las formas difusas sin

quísticidad, ya que no detecta la pérdida temprana de mielina ni los cambios sutiles en la arquitectura de la sustancia blanca (23). Uno de los hallazgos clave es el aumento de la ecogenicidad periventricular de la sustancia blanca, la cual puede ser vista como áreas en blanco que se ubican alrededor de los ventrículos laterales (24).

Para confirmar una ISB quística y difusa, es útil la RM cerebral entre las 4 y 6 semanas luego del nacimiento. Las secuencias ponderadas en T1/T2 identifican quistes periventriculares y áreas de gliosis, mientras que las secuencias de difusión (DWI) muestran restricción en la difusión del agua en los oligodendrocitos lesionados antes de la formación de quistes (25). Una de las características principales es la alteración de la señal en la sustancia blanca periventricular, que se manifiesta como áreas hiperintensas en secuencias T1 e hipointensas en T2, lo que refleja daño o inmadurez; además, puede acompañarse con pérdida de volumen de sustancia blanca, adelgazamiento del cuerpo calloso y ventriculomegalia secundaria por atrofia del parénquima (26).

El uso del Doppler cerebral transcraneal en la primera semana de vida puede complementar la evaluación al detectar alteraciones hemodinámicas tempranas, como elevaciones del índice de resistencia (IR) o del índice de pulsatilidad (IP) en arterias periventriculares y vasos de pequeño calibre, lo que sugiere riesgo de isquemia venosa o arterial antes de que aparezcan lesiones ecográficas manifiestas (27). Adicionalmente, la valoración de biomarcadores inflamatorios y marcadores de lesión axonal (proteína básica de mielina en LCR) está en estudio para mejorar la detección temprana de ISB difusa (28).

2.2.3. Manifestaciones clínicas de ISB

A su vez, existe un sistema de gradación basado en ecografía cerebral neonatal, descrito por De Vries et al. (4):

- **Grado I**: hiperecogenicidad que persisten sus más de7 días, sin formación de quistes. Los neonatos suelen estar asintomáticos o presentan signos neurológicos mínimos.
- **Grado II**: aparición de quistes periventriculares localizados, generalmente alrededor del ángulo externo del ventrículo lateral. Los neonatos pueden aparecer hipotonía leve, reflejos anormales y discreto retraso motor

- **Grado III**: leucomalacia quística extensa con múltiples quistes en sustancia blanca periventricular frontoparietal y occipital. Es frecuente observar hipotonía marcada que evoluciona a espasticidad, alteraciones en la succión y en el tono postural
- **Grado IV**: formación de quistes extensos que involucran también la sustancia blanca subcortical (leucomalacia subcortical). Se asocia con cuadros severos como parálisis cerebral espástica (principalmente diplejía espástica), convulsiones, trastornos visuales (como nistagmo o estrabismo) y deterioro cognitivo significativo.

2.2.4. Fisiopatología de ISB

La ISB en el neonato prematuro es el resultado de una compleja interacción entre factores biológicos propios del desarrollo inmaduro del cerebro y agresiones adquiridas durante la vida intrauterina o neonatal. Entre los principales eventos desencadenantes se encuentran la isquemia cerebral y los procesos infecciosos o inflamatorios, que no solo actúan de manera independiente, sino que pueden potenciarse mutuamente, amplificando el daño en la sustancia blanca periventricular (29).

La isquemia cerebral en los neonatos prematuros se ve favorecida por la anatomía y fisiología vascular inmadura del cerebro. Las zonas periventriculares, donde convergen arterias terminales, presentan una irrigación vulnerable, y el flujo sanguíneo cerebral en esta región es marcadamente inferior al de la corteza (30). Esta condición se ve agravada por factores clínicos frecuentes como la hipotensión, la hipocapnia y la ventilación mecánica, que comprometen aún más la perfusión cerebral. Además, la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral normalmente encargada de mantener un aporte estable de oxígeno y nutrientes suele estar alterada en estos neonatos, facilitando la aparición de eventos isquémicos incluso ante fluctuaciones hemodinámicas menores (31).

Por otro lado, la infección perinatal o la exposición a inflamación sistémica, como ocurre en casos de corioamnionitis o sepsis neonatal, contribuye a la activación de la microglía, célula inmunitaria residente del sistema nervioso central. Esta activación conduce a la producción de citocinas que promueven la inflamación, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), la interleucina 1 beta (IL-1β) y el interferón gamma (IFN-γ), las cuales inducen directamente daño celular y también aumentan la creación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. Esta

cascada inflamatoria no solo causa daño independiente, sino que potencia los efectos deletéreos de la isquemia en la sustancia blanca (29). En etapas posteriores del proceso fisiopatológico, se activan mecanismos como la excitotoxicidad y el estrés oxidativo/nitrativo, los cuales provocan una lesión irreversible en los precursores oligodendrogliales (pre-OL) (32).

Los precursores oligodendrogliales (pre-OL), encargados de la mielinización cerebral, expresan receptores de glutamato tipo AMPA y NMDA, ambos altamente permeables al calcio. Durante episodios de isquemia o inflamación, se produce un aumento del glutamato extracelular que activa estos receptores y provoca un ingreso excesivo de Ca^{2+} intracelular, desencadenando la generación de radicales libres, estrés oxidativo/nitrativo y muerte celular o detención de la maduración oligodendroglial (33).

La vulnerabilidad de los pre-OL se ve intensificada por la inmadurez de sus sistemas antioxidantes, como el superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa, así como por la acumulación fisiológica de hierro intracelular necesaria para su diferenciación. Este hierro, en presencia de peróxidos, puede generar radicales hidroxilos a través de la reacción de Fenton, lo que agrava aún más el daño celular (33).

Finalmente, el espectro de lesiones que pueden observarse en la sustancia blanca del prematuro abarca desde formas severas, como la LPV quística con necrosis macroscópica y cavitación, hasta formas moderadas, como la LPV no quística con necrosis microscópica y gliosis, e incluso presentaciones leves, caracterizadas por gliosis difusa sin necrosis focal. Estas diferentes expresiones reflejan no solo la gravedad del insulto, sino también el grado de madurez cerebral y la capacidad de respuesta frente a la agresión (29).

2.2.5. Factores de riesgo de ISB

Los elementos de peligro de ISB abarcan diversos espectros tanto clínicos, sociodemográficos u obstétricos. Romero y López (34) realizó una revisión sistemática y encontró que la edad gestacional, la infección intrauterina, la rotura prematura de membranas y la corioamnionitis se asociaron como posibles desencadenantes de ISB. De forma similar, en otra revisión.

Además, factores como la edad gestacional reportó una relación inversamente significativa con el desarrollo y gravedad de la ISB, mientras que el peso al nacer

reportó una relación directa, pero sin una significancia estadística. Otros factores como la hipocapnia, la corioamnionitis, el colapso circulatorio de inicio tardío y la existencia enterocolitis necrotizante demostraron un nexo significativo con la ISB, aunque con una certeza de la evidencia muy baja (35).

2.2.6. Prevención y manejo de la leucomalacia perinatal

Su tratamiento se centra en abordar de manera oportuna los factores que pueden agravar el daño inicial, en este sentido es esencial mantener una perfusión cerebral adecuada en las primeras horas y días de vida controlando la presión arterial mediante fluidos o usando vasopresores cuando existe hipotensión persistente. Cuando hay evidencia de oclusión de la barrera hematoencefálica o inflamación significativa, se puede administrar fármacos antiinflamatorios o antioxidantes (como eritropoyetina de alta dosis o alopurinol). Una vez que se logra la estabilización hemodinámica del paciente, se realiza un manejo basado en rehabilitación por fisioterapeutas neonatales a través de ejercicios de tracción suave y una estimulación motora funcional. Todo este proceso se acompaña de un seguimiento cercano por parte de neurología infantil para evaluar la evolución de las áreas de gliosis y detectar eventuales quistes tardíos (36).

2.3. Marco conceptual

- **ISB en neonatos**

Lesión isquémico-hipóxica de la sustancia blanca periventricular en neonatos, que puede ser quística (necrosis focal con formación de cavidades) o difusa (gliosis y pérdida de mielina sin quistes) (1).

- **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo son características, condiciones o exposiciones que incrementan la probabilidad de desarrollar una enfermedad, o experimentar un evento adverso para la salud (35).

- **Edad gestacional**

Número de semanas completas transcurridas desde la última menstruación materna hasta el momento del nacimiento (1).

- **Sexo**

Condición biológica del recién nacido determinada como masculino o femenino al nacer (36).

- **Peso al nacer**

Medición en gramos del peso del neonato inmediatamente después del parto, utilizada como indicador de salud perinatal (1)

- **Apgar al minuto**

Puntuación que evalúa vitalidad neonatal (coloración, frecuencia cardiaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular e irritabilidad refleja) al primer minuto de vida (37).

- **Apgar a los cinco minutos**

Puntuación que evalúa la recuperación y adaptación del recién nacido a los cinco minutos de vida (38).

- **Ventilación mecánica invasiva**

La ventilación mecánica invasiva es una intervención de soporte vital en pacientes que no pueden mantener por sí mismos el intercambio gaseoso suficientes para sostener la vida (39).

- **Sepsis neonatal confirmada**

Conforme a la Guía del INMP/MINSA, la sepsis, neonatal se define como un conjunto de signos y síntomas clínicos provocados por una infección sistémica en el recién nacido, confirmada mediante aislamiento de microorganismos en hemocultivo (40).

- **Tipo de parto**

Modalidad mediante la cual ocurre la expulsión del feto, placenta y membranas del útero materno al final del embarazo, pudiendo ser por vía vaginal o por cesárea. (41).

- **Ductus arterioso persistente**

Comunicación vascular entre la aorta y la arteria pulmonar que permanece abierta

después del nacimiento, provocando sobrecarga pulmonar y alteraciones hemodinámicas (42).

- **Apnea**

Interrupción temporal de la respiración, generalmente >20 segundos, que puede causar bradicardia y desaturación de oxígeno (43).

- **Hipocarbia**

Disminución de la presión parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) en sangre arterial por debajo de los valores normales, que puede provocar vasoconstricción cerebral y reducir el flujo sanguíneo cerebral, contribuyendo al daño de la sustancia blanca en el prematuro. (44).

2.4. Formulación de hipótesis

2.4.1. **General**:

Existe asociación entre los factores de riesgo y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.

2.4.2. **Específicos:**

1. Existe asociación entre tipo de parto y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
2. Existe asociación entre sexo y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
3. Existe asociación entre edad gestacional y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
4. Existe asociación entre peso al nacer y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
5. Existe asociación entre Apgar al minuto y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
6. Existe asociación entre Apgar a los 5 minutos y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
7. Existe asociación entre ventilación mecánica y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre

de 2024.

8. Existe asociación entre sepsis neonatal y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
9. Existe asociación entre ductus arterioso persistente (DAP) y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
10. Existe asociación entre apnea y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
11. Existe asociación entre hipocarbia y la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.

CAPÍTULO III: DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Tipo y Diseño de investigación

En cuanto al tipo de investigación, fue observacional debido a que no se intervendrá sobre las variables de estudio, retrospectiva porque los datos que se reportarán ya habían sido registrados en el pasado, analítica porque pretenderá establecer una asociación entre dos o más variables, y de casos y controles porque las pacientes se agruparon en relación con la presencia de ISB (45).

3.2. Población de estudio

Neonatos nacidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal entre enero del 2022 y diciembre del 2024.

3.2.1. Muestra de estudio

Neonatos con diagnóstico de ISB en el Instituto Nacional Materno Perinatal entre enero del 2022 y diciembre del 2024.

- **Tamaño de muestra y muestreo**

La muestra fue de 138 participantes, se calculó mediante el programa EPIDAT 4.2, con la sección de casos y controles utilizando los datos de una investigación previa. A partir del estudio de Wang et al (46), se digitó en el programa una proporción de casos expuestos igual a 64%, con una potencia del 80%, un nivel de confianza del 95% y una relación de casos/controles igual 1. Obteniendo así una muestra de 69 casos y 69 controles. Para la recolección de datos se empleó un muestreo no probabilístico por conveniencia, seleccionándose historias clínicas disponibles que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión establecidos y que contaban con información completa de las variables en estudio. Las historias clínicas con información incompleta fueron excluidas para garantizar la validez interna del estudio. Los controles se seleccionaron mediante matching por frecuencia según sexo y edad gestacional, con el fin de minimizar el sesgo por confusión y asegurar comparabilidad entre casos y controles.

[1] Tamaños de muestra. Estudios de casos y controles. Grupos independientes:

Datos:

Proporción de casos expuestos:	64,000%
Proporción de controles expuestos:	40,333%
Odds ratio a detectar:	2,630
Número de controles por caso:	1
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	69	69	138

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

3.2.2. Criterios de inclusión y exclusión

3.2.2.1. Criterios de inclusión

- Casos: Neonatos prematuros atendidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal durante el periodo de estudio, con diagnóstico confirmado de ISB mediante neuroimagen (ecografía cerebral o RMN cerebral).
- Controles: Neonatos prematuros atendidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal durante el periodo de estudio, sin diagnóstico confirmado de ISB mediante neuroimagen (ecografía cerebral o RMN cerebral).

3.2.2.2. Criterios de exclusión

- Neonatos con malformaciones congénitas graves (neurológicas o multisistémicas) diagnosticadas antes del nacimiento.
- Neonatos derivados de otro centro sin acceso completo a la historia clínica materna o sin datos prenatales e intraparto esenciales.
- Neonatos con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica grave atribuible exclusivamente a asfixia global del parto, sin evidencia focal sugestiva de ISB.

3.3. Variables

- Diagnóstico de ISB
- Edad gestacional
- Apgar al minuto
- Apgar a los 5 minutos
- Sexo
- Peso al nacer
- Ventilación mecánica invasiva
- Sepsis neonatal confirmada
- Tipo de parto
- Ductus arterioso persistente
- Apnea
- Hipocarbia

3.4. Operacionalización de variables

Tabla 1. *Matriz operacional de las variables*

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Indicador	Escala	Instrumento de evaluación
Diagnóstico de ISB	Lesión en la sustancia blanca cerebral del neonato, detectada por neuroimagen, caracterizada por alteraciones en mielinización y desarrollo neuronal.	Registro en historia clínica de diagnóstico confirmado de ISB mediante ecografía cerebral o RMN.	Cualitativa dicotómica	Sí / No	Nominal	Ficha de recolección
Tipo de parto	Modalidad mediante la cual ocurre la expulsión del feto, placenta y membranas del útero materno al final del embarazo, pudiendo ser por vía vaginal o por cesárea.	Registro en historia clínica materna o neonatal, donde se especifica si el parto fue vaginal o cesárea.	Cualitativa dicotómica	Vaginal Cesárea	Nominal	Ficha de recolección
Sexo	Condición biológica del recién nacido determinada como masculino o femenino al nacer.	Sexo asignado al nacer registrado en la historia clínica.	Cualitativa dicotómica	• Femenino • Masculino	Nominal	Ficha de recolección

Edad gestacional (semanas)	Número de semanas completas transcurridas desde la última menstruación materna hasta el nacimiento.	Edad gestacional registrada en la historia clínica.	Cualitativa politómica	Extremo prematuro (<28 semanas) Muy prematuro (28 a <32 semanas) Moderado y tardío prematuro (32 a <37 semanas)	Ordinal	Ficha de recolección
Peso al nacer (g)	Medición del peso del recién nacido inmediatamente después del parto, como indicador de salud perinatal.	Peso registrado en la historia clínica.	Cualitativa politómica	Peso extremadamente bajo (< 1000 gr) Peso muy bajo (1000 a 1499 gr) Bajo peso (1500 a 2499 gr) Peso adecuado (2500 a 3999 gr)	Ordinal	Ficha de recolección

Apgar al minuto	Puntuación que evalúa vitalidad neonatal (color, frecuencia cardíaca, respiración, tono y reflejos) al primer minuto de vida.	Valor del test de Apgar al minuto registrado en la historia clínica.	Cualitativa dicotómica	Sí: <7 = riesgo neonatal No: ≥7 = normal	Nominal	Ficha de recolección
Apgar a los 5 minutos	Puntuación que evalúa recuperación y adaptación del recién nacido a los cinco minutos de vida.	Valor del test de Apgar a los 5 minutos registrado en la historia clínica.	Cualitativa dicotómica	Sí: <7 = riesgo neonatal No : ≥7 = normal	Nominal	Ficha de recolección
Ventilación mecánica invasiva	Soporte ventilatorio mediante intubación endotraqueal para mantener oxigenación y ventilación en neonatos prematuros	Registro del tiempo de uso en días según historia clínica.	Cualitativa dicotómica	No prolongada (<7 días) Si Prolongada (≥7 días)	Nominal	Ficha de recolección
Sepsis neonatal confirmada	Conjunto de signos y síntomas clínicos provocados por una infección sistémica en el recién nacido.	Diagnóstico de sepsis confirmada registrado durante la hospitalización.	Cualitativa dicotómica	Sí / No	Nominal	Ficha de recolección

Ductus arterioso persistente	Comunicación vascular entre la aorta y la arteria pulmonar que permanece abierta después del nacimiento, provocando sobrecarga pulmonar y alteraciones hemodinámicas.	Es la presencia de un conducto arterioso persistente que genera un flujo izquierdo al derecho significativo, con evidencia de alteración del equilibrio cardiovascular	Cualitativa dicotómica	Sí / No	Nominal	Ficha de recolección
Apnea	Interrupción temporal de la respiración, generalmente >20 segundos, que puede causar bradicardia y desaturación de oxígeno.	Cese respiratorio ≥20 s o pausa menor acompañada de bradicardia (<80 lpm) o saturación <85 %, registrada en historia clínica.	Cualitativa dicotómica	Sí / No	Nominal	Ficha de recolección
Hipocarbia	Disminución de la presión parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) en sangre arterial por debajo de los valores normales, que puede provocar vasoconstricción cerebral y reducir el flujo sanguíneo cerebral.	Valor PaCO2 menor a 30mmHg registrado en al menos una gasometría arterial durante la hospitalización del neonato prematuro.	Cualitativa dicotómica	Sí / No	Nominal	Ficha de recolección

3.5. Técnicas e instrumentos de recolección

La técnica principal del estudio consistió en la revisión documental, mediante la cual se registró la información a partir de los datos consignados en las historias clínicas correspondientes a cada variable. Se utilizó como instrumento la ficha de recolección de datos **(Anexo 1)**, la cual incluyó todas las variables del estudio y fue elaborada por el autor principal de la investigación. La ficha recopiló información sobre el diagnóstico de ISB, factores de riesgo natales (sexo, tipo de parto, peso al nacer, edad gestacional, apgar al minuto y apgar a los 5 minutos) y factores de riesgo postnatales (ventilación mecánica invasiva, sepsis neonatal, apnea del recién nacido, hipocarbia y persistencia del ductus arterioso).

3.6. Plan de recolección y Análisis estadísticos de los datos

Previo al inicio de la recolección de datos, se obtuvieron las autorizaciones pertinentes del Instituto Nacional Materno Perinatal. Asimismo, se respetaron las normativas éticas y legales vigentes, lo que facilitó el acceso a las historias clínicas sin contratiempos.

La selección de los pacientes se realizó con meticulosidad mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia de la población atendida en el servicio de neonatología desde enero de 2022 hasta diciembre de 2024, siempre que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Tras su selección, se procedió a la recopilación de la información a través del análisis de las historias clínicas y la utilización de la ficha de recolección de datos.

Seguido a ello , se digitalizaron y organizaron todos los datos en una base de Excel, lo que facilitó un análisis estadístico detallado en etapas posteriores. Asimismo, este procedimiento optimizó la gestión de los datos y permitió mantener la confidencialidad de la información de los pacientes mediante el uso de un sistema de codificación numérica.

En cuanto al análisis estadístico, se utilizó el programa SPSS versión 27. En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de los tipos de injuria de sustancia blanca (ISB), mediante el cálculo de frecuencias absolutas y porcentajes.

Posteriormente, se efectuó el análisis bivariado para evaluar la asociación entre las variables de estudio y la presencia de ISB. Para ello, se empleó la prueba de chi-cuadrado, elaborándose previamente tablas de contingencia que incluyeron las frecuencias y porcentajes correspondientes a los grupos de casos y controles. Se consideró como criterio de significancia estadística un valor de $p < 0.05$, mientras que valores de $p \geq 0.05$ fueron considerados como no significativos.

Asimismo, se calcularon los odds ratios (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, en concordancia con el diseño de casos y controles del estudio. Un OR mayor a 1 fue interpretado como un factor de riesgo, mientras que un OR menor a 1 fue considerado como un factor protector.

Finalmente, en el análisis multivariado se realizó regresión logística binaria con el propósito de identificar aquellas variables que se asociaron de manera independiente con la presencia de ISB, obteniéndose los correspondientes odds ratios ajustados (ORa).

3.7. Consideraciones éticas

El presente estudio se desarrolló conforme a las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación relacionada con la Salud en Seres Humanos del CIOMS (2016) y los principios de la Declaración de Helsinki. Se aseguró el respeto a los principios bioéticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, garantizando en todo momento la protección de la integridad, los derechos y el bienestar de los pacientes (47).

En relación con las pautas del CIOMS, en concordancia con la Pauta 1, la investigación poseyó valor social y científico al generar evidencia local sobre los factores de riesgo asociados a la injuria de la sustancia blanca en neonatos prematuros, lo cual resultó pertinente para

fortalecer las estrategias de prevención y seguimiento neurológico en una institución pública de referencia, en coherencia con lo señalado en la Pauta 2 respecto a la investigación en entornos de recursos limitados.

La selección de los casos y controles se realizó de manera equitativa y sin discriminación, de acuerdo con la Pauta 3, basándose en criterios clínicos claramente definidos. Conforme a la Pauta 4, el estudio fue considerado de riesgo mínimo, ya que no implicó intervenciones adicionales ni modificaciones en el manejo clínico de los pacientes, sustentándose exclusivamente en la revisión de historias clínicas.

Considerando que la población de estudio correspondió a recién nacidos prematuros, reconocidos como un grupo particularmente vulnerable, se reforzaron las medidas de protección ética, en cumplimiento de lo establecido en las Pautas 15 y 17. En concordancia con la Pauta 10, se solicitó la dispensa del consentimiento informado, dado el carácter retrospectivo del estudio, la imposibilidad práctica de contactar a los participantes y la ausencia de riesgos previsibles.

Asimismo, conforme a las Pautas 11 y 12, se garantizó la confidencialidad, anonimización y seguridad de la información clínica mediante la codificación de los datos y el acceso restringido a los investigadores responsables.

Finalmente, en cumplimiento de las Pautas 23 y 24, el protocolo fue sometido a la evaluación y aprobación del Comité de Ética en Investigación del INMP (código: 25-32669-1), y los resultados obtenidos fueron difundidos de manera responsable y transparente, respetando la normativa institucional y los principios éticos vigentes.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

4.1. Descripción de resultados

Tabla 2. *Descripción de los grados de injuria de sustancia blanca en neonatos*

Grado de LPV	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Grado I	40	58,0%
Grado II	16	23,2%
Grado III	9	13,0%
Grado IV	4	5,8%
Total	69	100,0%

En la tabla 2 se presenta la distribución de los 69 recién nacidos según el grado de leucomalacia periventricular (LPV). Se observa que el grado I fue el más frecuente, con 40 casos (58,0%), seguido del grado II con 16 casos (23,2%). Los grados de mayor severidad fueron menos frecuentes: el grado III se identificó en 9 pacientes (13,0%) y el grado IV en 4 casos (5,8%). En conjunto, se evidencia un predominio de las formas leves de LPV en la muestra estudiada.

Tabla 3. *Descripción de los factores de la injuria de sustancia blanca en neonatos prematuros*

		Diagnóstico de ISB				Total		p
		No		Si				
		N	%	N	%	N	%	
Tipo de parto	Vaginal	9	13,0%	12	17,4%	21	15,2%	,477
	Césarea	60	87,0%	57	82,6%	117	84,8%	
Sexo	Hombre	29	42,0%	29	42,0%	58	42,0%	1,00
	Mujer	40	58,0%	40	58,0%	80	58,0%	
Edad gestacional	<28 semanas	11	15,9%	11	15,9%	22	15,9%	1,00
	28 a <32 semanas	36	52,2%	36	52,2%	72	52,2%	
	31 a <37 semanas	22	31,9%	22	31,9%	44	31,9%	
Peso al nacer	<1000 gr	18	26,1%	23	33,3%	41	29,7%	,720
	1000 a 1499 gr	38	55,1%	33	47,8%	71	51,4%	
	1500 a 2499 gr	11	15,9%	12	17,4%	23	16,7%	
	2500 a 3999 gr	2	2,9%	1	1,4%	3	2,2%	
Apgar al minuto	<7	21	30,4%	37	53,6%	58	42,0%	,006
	≥ 7	48	69,6%	32	46,4%	80	58,0%	
Apgar a los 5 minutos	<7	3	4,3%	7	10,1%	10	7,2%	,189
	≥ 7	66	95,7%	62	89,9%	128	92,8%	
Ventilación mecánica	<7	30	43,5%	17	24,6%	47	34,1%	,020
	≥ 7	39	56,5%	52	75,4%	91	65,9%	
Sepsis neonatal	Si	32	46,4%	51	73,9%	83	60,1%	<,001
	No	37	53,6%	18	26,1%	55	39,9%	
Ductus arterioso persistente	Si	32	46,4%	46	66,7%	78	56,5%	,016
	No	37	53,6%	23	33,3%	60	43,5%	
Apnea	Si	22	31,9%	29	42,0%	51	37,0%	,217
	No	47	68,1%	40	58,0%	87	63,0%	
Hipocarbia	Sí	35	50,7%	57	82,6%	92	66,7%	<.001
	No	34	49,3%	12	17,4%	46	33,3%	

En la tabla 3, se muestra la asociación entre las características neonatales y el diagnóstico de ISB en 138 neonatos. En relación con el tipo de parto, no se evidenció asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico de ISB (p=0,477), lo que indica que la vía de nacimiento (vaginal o cesárea) no se relaciona con la presencia de ISB en

esta muestra.

Respecto al sexo y la edad gestacional, ambas variables fueron controladas mediante matching por frecuencia, con el objetivo de homogeneizar su distribución entre los grupos de casos y controles. Esta estrategia metodológica permitió reducir el posible efecto de confusión y mejorar la comparabilidad entre los grupos estudiados.

Como resultado del emparejamiento, la distribución de estas variables fue similar en ambos grupos. En el análisis estadístico no se evidenciaron diferencias significativas respecto al sexo ($p = 1,00$), lo que indica que esta variable no presentó asociación con la presencia de injuria de sustancia blanca (ISB) en la población evaluada. De manera similar, la edad gestacional tampoco registró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 1,00$), lo que confirma que el grado de prematuridad se distribuyó de forma comparable en ambos grupos de estudio.

El peso al nacer no presentó asociación significativa ($p=0,720$), indicando que las categorías de bajo peso no se relacionaron estadísticamente con el diagnóstico de ISB.

Sin embargo, el Apgar al minuto evidenció una asociación estadísticamente significativa ($p=0,006$). Dado que $p<0,05$, se rechaza la hipótesis nula y se concluye que existe diferencia entre los grupos. Específicamente, los neonatos con ISB presentaron mayor proporción de Apgar <7, lo que sugiere que un estado clínico comprometido al primer minuto podría estar relacionado con ISB.

En contraste, el Apgar a los 5 minutos no presentó asociación significativa ($p=0,189$), lo que indica que la recuperación neonatal posterior no se vinculó con ISB.

La variable ventilación mecánica invasiva mostró asociación significativa ($p=0,020$). Al ser menor que 0,05, se concluye que existe relación estadística entre esta condición y el diagnóstico de ISB.

La sepsis neonatal presentó una asociación altamente significativa ($p<0,001$), lo que indica una diferencia estadísticamente muy sólida entre los grupos. Esto sugiere que la presencia o ausencia de sepsis se relaciona significativamente con ISB.

Asimismo, el ductus arterioso persistente mostró asociación significativa (p=0,016), indicando que esta condición se relaciona con el diagnóstico de ISB. La apnea no presentó asociación estadísticamente significativa (p=0,217), por lo que no se puede afirmar relación con ISB.

Finalmente, la hipocarbia reveló una asociación altamente significativa (p<0,001), evidenciando una relación estadística fuerte con el diagnóstico de ISB.

Tabla 4. *Factores asociados a la injuria de sustancia blanca en neonatos prematuros*

Factores	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Tipo de parto	,713	,279	1,819	,477
Sexo	1,000	,509	1,402	1,00
Edad gestacional	,203	,633	2,374	1,00
Peso al nacer	-,283	,411	1,381	,720
Apgar al minuto	2,643	1,315	5,310	,006
Apgar a los 5 minutos	2,484	,615	10,035	,189
Ventilación mecánica	2.353	1,139	4,861	,020
Sepsis neonatal	3,276	1,601	6,703	<,001
Ductus arterioso persistente	2,313	1,161	4,605	,016
Apnea	1,549	,772	3,108	,217
Hipocarbia	4,614	2,113	10,078	<.001

En la tabla 4, se presenta el análisis de regresión logística para identificar los factores asociados al diagnóstico de ISB. Se observa que el tipo de parto (OR = 0,713; IC95%: 0,279–1,819; p = 0,477), el sexo (OR = 1,000; IC95%: 0,509–1,402; p = 1,00), la edad gestacional (IC95%: 0,633–2,374; p = 1,00), el peso al nacer (IC95%: 0,411–1,381; p = 0,720), el Apgar a los 5 minutos (OR = 2,484; IC95%: 0,100–1,626; p = 0,189) y la apnea (OR = 1,549; IC95%: 0,772–3,108; p = 0,217) no se asociaron significativamente con el diagnóstico de ISB, debido a que sus intervalos de confianza incluyen el valor 1 y los valores de p son mayores a 0,05; por tanto, no pueden considerarse factores de riesgo.

En contraste, el Apgar al minuto mostró una asociación estadísticamente significativa (OR = 2,643; IC95%: 1,315–5,310; p =

0,006), evidenciando que se comporta como factor de riesgo, ya que el odds ratio es mayor a 1 y su intervalo de confianza no incluye la unidad. Esto indica que los neonatos con la categoría de Apgar evaluada presentan aproximadamente 2,6 veces mayor probabilidad de desarrollar ISB en comparación con la categoría de referencia.

Asimismo, la ventilación mecánica invasiva (OR = 2,353; IC95%: 1,139–4,861; p = 0,020), la sepsis neonatal (OR = 3,276; IC95%: 1,601–6,703; p < 0,001) y el ductus arterioso persistente (OR = 2,313; IC95%: 1,161–4,605; p = 0,016) se comportaron como factores de riesgo significativos. Finalmente, la hipocarbia presentó la mayor magnitud de asociación (OR = 4,614; IC95%: 2,113–10,078; p < 0,001), constituyéndose como el factor con mayor fuerza de asociación.

4.2. Discusión de resultados

La clasificación utilizada en este estudio corresponde a la descrita por L.S. de Vries, ampliamente empleada en la práctica neonatal para determinar la severidad de la LPV mediante ecografía cerebral (1). Dicha clasificación establece que los grados I y II corresponden a formas leves a moderadas, mientras que los grados III y IV representan lesiones quísticas extensas y formas más severas.

En nuestra investigación se evidenció un predominio del grado I (58,0%), hallazgo que coincide con diversos estudios internacionales donde las formas leves constituyen la presentación más frecuente. Investigaciones en poblaciones de prematuros extremos reportan que entre el 50% y 70% de los casos corresponden a grados I–II, mientras que los grados III–IV representan una proporción menor, generalmente inferior al 20% (2,3).

Asimismo, estudios descritos por Joseph J. Volpe señalan que, con los avances en el manejo neonatal y el soporte intensivo, la incidencia de formas quísticas severas (grados III y IV) ha disminuido en las últimas décadas, observándose actualmente mayor frecuencia de lesiones leves o no quísticas (3). Esto podría explicar la baja proporción de grados III (13,0%) y IV (5,8%) encontrada en nuestra muestra.

Por tanto, la distribución de severidad observada en nuestro estudio es consistente con la tendencia descrita en la literatura, donde predominan las formas leves de LPV en comparación con las formas severas.

El objetivo general del estudio fue analizar los factores asociados a injuria de sustancia blanca (ISB) en neonatos prematuros atendidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal durante el periodo 2022–2024. En el análisis bivariado se identificó asociación significativa entre Apgar al minuto, ventilación mecánica invasiva, sepsis neonatal, ductus arterioso persistente (DAP) e hipocarbia con ISB. Posteriormente, en el modelo de regresión logística multivariado, estas variables mantuvieron asociación estadísticamente significativa, destacando la hipocarbia (OR=4,614; IC95%: 2,113–10,078; p<0,001) como el factor de mayor magnitud, seguida de sepsis neonatal (OR=3,276; IC95%: 1,601–6,703; p<0,001), ventilación mecánica invasiva (OR=2,353; IC95%: 1,139–4,861; p=0,020) y DAP (OR=2,313; IC95%: 1,161–4,605; p=0,016), en cuanto al Apagar al minuto, se obtuvo un resultado (OR = 2,643; IC95%: 1,315–5,310; p = 0,006), lo que indica que se presentaron entre 2,6 veces mayor probabilidad de desarrollar ISB. Estos hallazgos evidencian que los factores relacionados con inestabilidad hemodinámica, inflamación sistémica, Apgar al minuto y alteraciones en la ventilación constituyen los principales determinantes de ISB en prematuros. Estos resultados coinciden con lo reportado por Ueda et al. (12), quienes identificaron que las alteraciones perinatales que comprometen la oxigenación cerebral incrementan el riesgo de lesión de sustancia blanca, así como con Guillén et al. (18), quienes demostraron que los procesos inflamatorios perinatales son un eje fisiopatológico central en la génesis de esta lesión. En consecuencia, la ISB en prematuros debe entenderse como una condición multifactorial donde convergen hipoxia, inflamación y disfunción cardiovascular.

Respecto al objetivo específico de evaluar la asociación entre características perinatales (tipo de parto, sexo, edad gestacional y peso al nacer) e ISB, los resultados no mostraron asociación estadísticamente significativa. El tipo de parto (OR=0,713; p=0,477) no se relacionó con

ISB, lo que sugiere que la vía de nacimiento no constituye un determinante independiente en esta población. Aunque Ueda et al. (12) describieron que ciertas complicaciones intraparto pueden incrementar el riesgo de lesión cerebral, en nuestro estudio la ausencia de asociación podría explicarse por protocolos obstétricos estandarizados y adecuada monitorización perinatal. El sexo (OR=1,000; p=1,00) no mostró diferencia entre los grupos. Si bien la literatura internacional describe mayor vulnerabilidad neurológica en varones prematuros, esta ausencia de asociación en el presente estudio puede explicarse por el diseño metodológico empleado. Al haberse realizado un emparejamiento por frecuencia entre casos y controles, se garantizó una distribución homogénea del sexo en ambos grupos, lo que limita la posibilidad de detectar diferencias estadísticas. En este contexto, el sexo actuó como variable de control más que como variable explicativa, reduciendo su potencial efecto como factor de riesgo independiente.

De manera similar, la edad gestacional y el peso al nacer tampoco evidenciaron asociación significativa en el modelo ajustado. Aunque estudios como los de Moreira et al. (11) y Flores et al. (14) identificaron que menor edad gestacional y extremadamente bajo peso al nacer incrementan el riesgo de leucomalacia periventricular, en el presente estudio estas variables fueron distribuidas de manera comparable entre casos y controles mediante el emparejamiento por frecuencia. Este procedimiento metodológico disminuye la variabilidad entre grupos y controla el efecto de confusión, pero simultáneamente puede atenuar la capacidad de demostrar asociación estadística. Por tanto, la ausencia de significancia no necesariamente implica inexistencia de relación biológica, sino que refleja el efecto del control metodológico aplicado en el diseño del estudio.

No obstante, en nuestro estudio la mayoría de los neonatos se concentró en el grupo de 28 a <32 semanas, lo que pudo reducir la variabilidad necesaria para detectar diferencias. Esto sugiere que, aunque la prematuridad es condición basal de riesgo, los factores clínicos intercurrentes tendrían mayor peso en la aparición de ISB que la edad gestacional per se.

En relación con el objetivo de analizar los factores relacionados con la adaptación neonatal inmediata, el Apgar al minuto. Este resultado indica que los neonatos con la categoría de Apgar evaluada (Apgar <7 al minuto) presentaron aproximadamente 2,6 veces mayor probabilidad de desarrollar ISB en comparación con aquellos con mejor puntaje. Dado que el intervalo de confianza no incluye la unidad y el valor de p es menor a 0,05, el Apgar bajo al minuto se comporta como un factor de riesgo independiente dentro del modelo multivariado.

Al contrastar este hallazgo con los antecedentes, Ueda et al. (12) señalaron que las alteraciones en la transición cardiorrespiratoria inmediata y el compromiso perinatal se asocian con mayor riesgo de lesión de sustancia blanca en prematuros. Asimismo, Moreira et al. (11) describieron que los eventos perinatales adversos incrementan la probabilidad de leucomalacia periventricular, especialmente cuando coexisten con inmadurez cerebral. Guillén et al. (18) también destacan que los episodios hipóxico-isquémicos tempranos, incluso de corta duración, pueden activar cascadas inflamatorias y mecanismos de daño oxidativo que afectan selectivamente a los oligodendrocitos inmaduros. En conjunto, la evidencia previa respalda que el compromiso neonatal inmediato constituye un determinante relevante en la génesis del daño de sustancia blanca.

En contraste, el Apgar a los 5 minutos no mostró asociación estadísticamente significativa con ISB (OR = 2,484; IC95%: 0,100–1,626; p = 0,189), ya que su intervalo de confianza incluyó la unidad y el valor de p fue mayor a 0,05. Este resultado sugiere que, aunque algunos neonatos pudieron presentar compromiso inicial, la recuperación clínica posterior podría haber atenuado el impacto del insulto hipóxico inicial. Ueda et al. (12) y Flores et al. (14) destacan que la duración y severidad del evento hipóxico son determinantes críticos en el daño cerebral; en ese sentido, un compromiso transitorio con adecuada reanimación podría no generar lesión estructural significativa.

En cuanto a los factores respiratorios, la ventilación mecánica invasiva mostró asociación significativa (OR=2,353; p=0,020). Este hallazgo coincide con Castillo et al. (15), quienes reportaron que la

ventilación mecánica prolongada se asocia con mayor riesgo de leucomalacia periventricular. La explicación fisiopatológica radica en que la ventilación invasiva puede generar fluctuaciones en la presión arterial cerebral y alteraciones en la autorregulación del flujo sanguíneo, además de inducir estrés oxidativo. A ello se suma la hipocarbia, que en nuestro estudio presentó la mayor fuerza de asociación (OR=4,614; p<0,001). Este resultado es concordante con Hernández (17), quien identificó la hipocapnia como factor de riesgo significativo. La hipocarbia produce vasoconstricción cerebral, disminuyendo el flujo sanguíneo en zonas vulnerables de la sustancia blanca, favoreciendo isquemia focal. La elevada magnitud del OR sugiere que el control estricto de los parámetros ventilatorios constituye una estrategia clave de prevención.

Respecto a los factores infecciosos e inflamatorios, la sepsis neonatal mostró asociación altamente significativa (OR=3,276; p<0,001), en concordancia con Guillén et al. (18) y Castillo et al. (15), quienes describen que la respuesta inflamatoria sistémica incrementa la producción de citocinas proinflamatorias capaces de atravesar la barrera hematoencefálica inmadura, generando daño en oligodendrocitos. Este mecanismo inflamatorio explica el papel central de la sepsis como factor predisponente. Asimismo, el DAP mostró asociación significativa (OR=2,313; p=0,016), lo cual coincide con lo descrito por Flores et al. (14), quienes reportaron que la inestabilidad hemodinámica secundaria al cortocircuito izquierda-derecha altera la perfusión cerebral. La variabilidad en el flujo sanguíneo cerebral puede producir episodios de hipoperfusión que lesionan selectivamente la sustancia blanca periventricular.

Finalmente, la apnea no mostró asociación significativa (OR=1,549; p=0,217). Aunque teóricamente podría generar episodios de hipoxia intermitente, en este estudio no alcanzó significancia estadística, posiblemente debido a adecuada intervención terapéutica o a su menor impacto comparado con hipocarbia sostenida o sepsis.

En síntesis, los resultados evidencian que la ISB en prematuros se relaciona principalmente con factores dinámicos postnatales,

hipocarbia, sepsis, ventilación mecánica invasiva y DAP más que con características demográficas basales. Esto sugiere que, si bien la prematuridad establece la vulnerabilidad estructural, son las alteraciones fisiológicas e inflamatorias subsecuentes las que determinan la lesión. Desde una perspectiva clínica, estos hallazgos resaltan la necesidad de optimizar el manejo ventilatorio para evitar hipocarbia, fortalecer la prevención y diagnóstico precoz de sepsis neonatal, y garantizar manejo oportuno del DAP como estrategias fundamentales para reducir la incidencia de ISB en prematuros.

Entre las principales limitaciones del estudio se encuentran el tamaño de muestra limitado, lo que restringe la generalización de los resultados; el diseño caso-control con muestreo no probabilístico por conveniencia, que podría generar sesgo de selección; la obtención de información a partir de historias clínicas físicas, con riesgo de datos incompletos o errores de registro; y la ausencia de resonancia magnética en todos los recién nacidos, lo que podría haber subestimado la frecuencia y severidad de la injuria de la sustancia blanca. Estas limitaciones deben considerarse al interpretar los hallazgos y resaltan la necesidad de estudios multicéntricos prospectivos en el contexto peruano y latinoamericano para validar y ampliar los resultados obtenidos.

CONCLUSIONES

- Se identificó que la hipocarbia constituye el factor con mayor fuerza de asociación con la injuria de sustancia blanca (ISB) en neonatos prematuros, incrementando aproximadamente 4,6 veces la probabilidad de desarrollar la lesión. Este hallazgo evidencia el papel determinante de las alteraciones en la regulación del flujo sanguíneo cerebral secundarias a vasoconstricción inducida por hipocapnia.
- La sepsis neonatal se asoció significativamente con ISB, aumentando más de tres veces la probabilidad de presentar esta condición, lo que confirma la relevancia del proceso inflamatorio sistémico en la fisiopatología del daño de la sustancia blanca en el prematuro.
- La ventilación mecánica invasiva se relacionó de manera significativa con la presencia de ISB, evidenciando que los neonatos sometidos a esta intervención presentan mayor riesgo, posiblemente debido a fluctuaciones hemodinámicas cerebrales y alteraciones en los niveles de CO_2.
- El ductus arterioso persistente mostró asociación significativa con ISB, lo que sugiere que la inestabilidad hemodinámica y las alteraciones en la perfusión cerebral contribuyen al desarrollo de lesión en la sustancia blanca.
- Un puntaje de Apgar bajo al minuto se asoció significativamente con ISB, indicando que el compromiso clínico temprano y la posible hipoxia perinatal influyen en la génesis del daño cerebral.
- No se encontró asociación significativa entre tipo de parto, sexo, edad gestacional, peso al nacer, Apgar a los cinco minutos ni apnea con la presencia de ISB en la población estudiada, lo que sugiere que estos factores no actúan como determinantes independientes en este contexto clínico.
- La injuria de sustancia blanca en neonatos prematuros se configura como una condición multifactorial, en la cual los factores dinámicos postnatales principalmente respiratorios, inflamatorios y hemodinámicos tienen mayor peso que las características demográficas basales.

RECOMENDACIONES

- Implementar protocolos estrictos de monitoreo y control de gases arteriales en neonatos prematuros bajo ventilación mecánica, con especial énfasis en evitar episodios de hipocarbia, a fin de reducir el riesgo de lesión cerebral.
- Fortalecer las estrategias de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de la sepsis neonatal, incluyendo medidas de control de infecciones intrahospitalarias y optimización del uso racional de antibióticos.
- Establecer vigilancia hemodinámica continua en prematuros con ductus arterioso persistente y garantizar intervención terapéutica precoz para minimizar alteraciones en la perfusión cerebral.
- Reforzar la atención inmediata del recién nacido con compromiso al minuto de vida, optimizando las maniobras de reanimación neonatal para disminuir el impacto de la hipoxia temprana.
- Promover capacitación continua del personal de la unidad neonatal en estrategias de neuroprotección, enfatizando la estabilidad respiratoria, hemodinámica y metabólica del prematuro extremo.
- Desarrollar estudios prospectivos multicéntricos que permitan evaluar la evolución neurológica a largo plazo de los neonatos con ISB y profundizar en la interacción entre factores inflamatorios y ventilatorios.
- Se recomienda que investigaciones futuras consideren diseños prospectivos o cohortes que permitan analizar la relación entre los factores de riesgo y los distintos grados de LPV. Asimismo, sería valioso incluir un espectro más amplio de variables clínicas y perinatales, lo que permitiría una comprensión más completa de los determinantes de la severidad de LPV y su impacto en el neurodesarollo de los neonatos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meijler, G, Leijser, L. White Matter Injury. Neonatal Brain Injury. Springer. 2024. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-031-55972-3_5

2. Kentaro, U, Kennosuke, T., Yamada, T, Kato, S, Iwata, S, Saitoh, S, Iwata y O. Incidence and Risk Factors of White Matter Lesions in Moderate and Late Preterm Infants. Diagnostics. 2025; 15(7). Disponible en: https://doi.org/10.3390/diagnostics15070881

3. Motavaf, M, Piao, X. Oligodendrocyte Development and Implication in Perinatal White Matter Injury. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2021; 4(15). Disponible en: https://doi.org/10.3389/fncel.2021.764486

4. Agut T, Alarcon A, Cabañas F, Bartocci M, Martinez-Biarge M, Horsch S. Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification. Pediatr Res. 2020;87(1):37-49.

5. Petri S, Tinelli F. Visual impairment and periventricular leukomalacia in children: A systematic review. Res Dev Disabil. 2023;135:104439.

6. Zhu J, Yao, S., Yao, Z., Yu, J., Qian, Z., Chen, P. White matter injury detection based on preterm infant cranial ultrasound images. Front. Pediatr. 2023. 11. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fped.2023.1144952

7. Roychaudhuri, S. Cóte, G y Inder, T. White Matter Injury on Early-versus-Term-Equivalent Age Brain MRI in Infants Born Preterm. Pediatric Neuroimaging. 2024. 12. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A8105

8. Guevara-Ríos E. La prematuridad: Un problema de salud publica. Rev Peru Investig Materno Perinat. 2023;12(1):7-8.

9. Dávila Aliaga C, Hinojosa Pérez R, Mendoza Ibáñez E, Gómez

Galiano W, Espinoza Vivas Y, Torres Marcos E, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal: Guía de práctica clínica basada en evidencias del Instituto Nacional Materno Perinatal del Perú. Fac Med. 2020;81(3):354-64.

10. Almubaslat F, Sanchez-Boluarte SS, Diaz MM. A review of neurological health disparities in Peru. Front Public Health. 2023;11:1210238.

11. Mantoo MR, Deorari AK, Jana M, Agarwal R, Sankar MJ, Thukral A. Preterm white matter injury: a prospective cohort study. Indian Pediatr. 2021;58(10):922-7.

12. Ueda,K, Tsuda, K, Yamada, T, Kato, S, Iwata, S, Saitoh, S,. Incidence and Risk Factors of White Matter Lesions in Moderate and Late Preterm Infants. Diagnostics. 2025: 15(7). Disponible en: https://doi.org/10.3390/diagnostics15070881

13. Lee, E., Kyung, E., Han, S., Choi, Y., Hwa, Y., Yun, S., Kyung, E., Cheon,, J. y Suk, H. (2021). Factors associated with neurodevelopment in preterm infants with systematic inflammatio. BMC Pediatric. 2021: 114. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12887-021-02583-6

14. Marefi A, Husein N, Dunbar M, Dewey D, Letourneau N, Oskoui M, et al. Risk factors for term- born periventricular white matter injury in children with cerebral palsy: a case-control study. Neurology. 2022;99(22):e2485-93.

15. Castillo, MV, Toso, A., Domínguez, A., Sandino, D, Ferreira, C, Herrera, T, Fontana, Y, Baltra, E, Rado, S, Genes, L y Tapia, L. Factores asociados a Leucomalacia Periventricular en recién nacidos prematuros de muy bajo peso. Estudio multicéntrico en la Red NEOCOSUR. Andes Pediatrica. Revista Chilena de Pediatría. 2024; 96(2). Disponible en: 10.32641/andespediatr.v96i2.5131

16. Kurimoto T, Ibara S, Kamitomo M, Tokuhisa T, Maeda T, Maede Y,

et al. Assessment of risk factors for cystic periventricular leukomalacia. J Obstet Gynaecol Res. 2020;46(11):2383-9.

17. Calero Chipana PS. Prevalencia y Factores asociados al desarrollo de Leucoencefalomalacia Periventricular en Neonatos Prematuros atendidos en el Hospital Honorio Delgado. 2010-2016. 31 de marzo de 2017 [citado 17 de junio de 2025]; Disponible en: https://repositorio.ucsm.edu.pe/handle/20.500.12920/6113

18. Guillén N, Llerena C, Samalvides S, Vila J, Juárez T, Cáceres J, et al. Riesgo de daño cerebral en prematuros menores de 34 semanas expuestos a corioamnionitis histológica, Lima, Perú. Rev Perú Med Exp Salud Publica. 2020;37(2):229-38.

19. Lin, J., Zhao, X., Zhao, W., Teng, S., Mo, T., Xiao, X., Chen, P., Jun, G. Structural covariance alterations reveal motor damage in periventricular leukomalacia**.** Brain communications. 2024;6(6). Disponible en: https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae405

20. Donca, C., Bilhac, Z., Pleshcan, T. y Sangheli, M. Periventricular leukomalacia - the clinical-imaging challenge. A narrative review. Buletinul. 2024; 80(3). Disponible en: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.06

21. Volpe JJ. Confusions in nomenclature:“Periventricular leukomalacia” and “white matter injury”—Identical, distinct, or overlapping? Pediatr Neurol. 2017;73:3-6.

22. Hand, I., Shellhass, R., Milla, S. Routine Neuroimaging of the Preterm Brain. Pediatrics. 2020: 146(5). Disponible en: https://doi.org/10.1542/peds.2020-029082

23. Khazanchi R, Lyden ER, Peeples ES. Reevaluating 30-day head ultrasound screening for preterm infants in the era of decreasing periventricular leukomalacia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(5):907-13.

24. Agut, T., Alarcón, A., Cabañas, F., Bartocci, M., Martínez, M. y

Horsch. Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification. Nature portfolio. 2020, 87(1). Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41390-020-0781-1

25. Reddy N, Doyle M, Hanagandi P, Taranath A, Dahmoush H, Krishnan P, et al. Neuroradiological Mimics of Periventricular Leukomalacia. J Child Neurol. 2022;37(2):151-67.

26. Wang, F., Ying, H., Sun, C., Yu, Q., Wang, M., Li, Z., Yang, J. y Zhou, X. Application of magnetic resonance quantitative score on the assessment of brain maturity in preterm infants with white matter injury. Portal regional da BVS. 2022: (6). https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-930984

27. Faure F, Baranger J, Alison M, Boutillier B, Frérot A, Lim C, Planchette G, Prigent M, Tanter M, Baud O, Biran V, Demené C. Cerebral vascular resistivity quantification by ultrafast Doppler in human neonates helps early detection of white matter injury. J Cereb Blood Flow Metab**.** 2024;44(9):1577–1590. Disponible en: 10.1177/0271678X241232197.

28. Gilles FH, Leviton A. Neonatal white matter damage and the fetal inflammatory response. Semin Fetal Neonatal Med. 2020;25(4):101111.

29. Wang Y, Zhu J, Zou N, Zhang L, Wang Y, Zhang M, Wang C, Yang L. Pathogenesis from the microbial-gut-brain axis in white matter injury in preterm infants: A review. *Front Integr Neurosci.* 2023 Mar 16;17. Disponible en: 10.3389/fnint.2023.1051689.

30. He Y, Zhang Y, Li F, Shi Y. White Matter Injury in Preterm Infants: Pathogenesis and Potential Therapy From the Aspect of the Gut–Brain Axis. Front Neurosci. 2022;16.

31. Faure F, Baranger J, Alison M, Boutillier B, Frérot A, Lim C et al. *Cerebral vascular resistivity quantification by ultrafast Doppler in human neonates helps early detection of white matter injury.* J Cereb

Blood Flow Metab. 2024 Feb 10;44(9):1577-1590. Disponible en:10.1177/0271678X241232197.

32. Piao M, Xianhua. Oligodendrocyte Development and Implication in Perinatal White Matter Injury. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2021;15:Disponible en:10.3389/fncel.2021.764486.

33. Shaw NJ, Ferriero DM, Back SA. Impaired oligodendrocyte development following preterm birth: promoting GABAergic action to improve outcomes. *Front Pediatr.* 2021;9:618052. doi:10.3389/fped.2021.618052. Romero-Guzman GJ, Lopez-Munoz F. [Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review]. Rev Neurol. 2017;65(2):57-62.

34. Romero, G. y López, F. Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review. Portal Regional da BVS. 2017. 65(2). https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-165373

35. Periventricular Leukomalacia | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. [citado 3 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/periventricular-leukomalacia.

36. Aramburu M, Benisch D, Lahitou Herlyn D. Sexualidad humana y trastornos específicos de la esfera sexual. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires; 2023 Nov. Disponible en: https://www.psi.uba.ar/academica/carrerasdegrado/psicologia/sitios_catedras/electivas/616_psicofarmacologia/material/sexualidad_trastornos.pdf

37. Watterberg KL, Aucott S, Benitz WE, Cummings JJ, Eichenwald EC, Goldsmith J, Poindexter BB, Puopolo K, Stewart DL, Wang KS, Ecker JL, Wax JR, Bryant Borders AE, El-Sayed YY, Heine RP, Jamieson DJ, Mascola MA, Minkoff HL, Stuebe AM, Sumners JE, Tuuli MG, Wharton KR. The Apgar Score. Pediatrics. 2015 Oct;136(4):819-822. doi:10.1542/peds.2015-2651.

38. Chen HY, Blackwell SC, Chauhan SP. Association between Apgar score at 5 minutes and adverse outcomes among low-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Apr;35(7):1344-1351. doi:10.1080/14767058.2020.1754789.

39. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA. 2018;319(7):698-710. doi:10.1001/jama.2017.21907.

40. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Pammi M. Diagnóstico de la sepsis neonatal: pasado, presente y futuro. Pediatr Res. 2021 Nov 2;91(2):337–350. doi: 10.1038/s41390-021-01696-z

41. Evans, K., Fraser, H., Uthman, O., Osokogu, O., Johnson, S. y Khudairy, L. The effect of mode of delivery on health-related quality-of-life in mothers: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy and chilfbirth. 2022; 149. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12884-022-04473-w

42. Singh Y, Chan B, Noori S, Ramanathan R. Narrative review on echocardiographic evaluation of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024;11(7):199. doi:10.3390/jcdd11070199

43. NHS Greater Glasgow & Clyde. Apnoea of Prematurity. In: GGC Paediatric Guidelines [Internet]. Glasgow: Right Decisions Service – supporting decisions for health & care in Scotland; 2025; [citado 2025 Oct 30]. Disponible en: https://clinicalguidelines.scot.nhs.uk/ggc-paediatric-guidelines/ggc-paediatric-guidelines/neonatology/apnoea-of-prematurity/

44. Serrao, F., Tiberi, E., Verdolotti, T., Maurizio, D., Corsello, M., Pede, E., Cota, F., Costa, S., Gallini, F., Colosimo, C., Mercuri, E. y Vento, G. pCO2 values in asphyxiated infants under therapeutic hypothermia after tailored respiratory management: a retrospective cohort study. Frronter Pediatric. 2023; 5(6). Disponible en:

https://doi.org/10.3389/fped.2023.1293526

45. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio MP. Metodología de la investigación. 6a ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2014

46. Wang LW, Lin YC, Tu YF, Wang ST, Huang CC, Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. Isolated Cystic Periventricular Leukomalacia Differs from Cystic Periventricular Leukomalacia with Intraventricular Hemorrhage in Prevalence, Risk Factors and Outcomes in Preterm Infants. Neonatology. 2017;111(1):86-92.

47. Las ORP. Elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Cioms.ch. [citado el 6 de enero de 2026]. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf

ANEXOS

Anexo 1. Ficha de recolección de datos

"Factores de riesgo asociados a la ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024"

Fecha: ___/___/___ **Código: _____**

Prevalencia de ISB	
Diagnóstico de ISB	• Si • No
• **Factores de riesgo natales**	
Tipo de parto	• Vaginal • Cesárea
Sexo	• Femenino • Masculino
Edad gestacional: ___ semanas	• Extremo prematuro (<28 semanas) • Muy prematuro (28 a <32 semanas) • Moderado y tardío prematuro (32 a <37 semanas)
Peso al nacer	• Peso extremadamente bajo al nacer (< 1000 gr) • Peso muy bajo al nacer (1000 a 1499 gr) • Bajo peso al nacer (1500 a 2499 gr) • Peso adecuado al nacer (2500 a 3999 gr)
Apgar al minuto: ----------	• Sí / < 7: riesgo neonatal • No / ≥ 7: normal
Apgar a los 5 minutos: : ----------	• Sí / < 7: riesgo neonatal • No / ≥ 7: normal
Factores de riesgo postnatales	

Ventilación mecánica invasiva	• No prolongada (<7 días) • Sí Prolongada (≥7 días)
Sepsis neonatal	• Sí • No
Ductus arterioso persistente	• Sí • No
Apnea	• Sí • No
Hipocarbia	• Sí • No

Anexo 2. Ficha de validación

Ficha de validación 1

I. DATOS GENERALES

1.1 Apellidos y Nombres del experto: Velásquez Acosta, Pablo Máximo
1.2 Profesión / especialidad: Medico Cirujano / Pediatra Neonatólogo
1.3 Grado académico: Magister
1.4 Tipo de experto: Metodólogo Especialista **X** Estadístico
1.5 Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos
1.6 Autor (a) del instrumento: Maryori Quispe Flores

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21 – 40%	Buena 41-60%	Muy Buena 61 – 80%	Excelente 81 – 100%
CLARIDAD	Está formulado con un lenguaje claro.					**X**
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas.					**X**
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances y la teoría sobre el tema					**X**
ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					**X**
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					**X**
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer los objetivos propuestos					**X**
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					**X**
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					**X**
METODOLOGÍA	La estrategia responde al propósito de la investigación					**X**

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD

El instrumento cuenta con una BUENA aplicabilidad para ser usado en poblaciones peruanas de pacientes neonatos prematuros

III. PROMEDIO DE VALORACIÓN

100 %

FIRMA DEL EXPERTO
Nombre: Pablo Máximo Velásquez Acosta DNI: 08588849
Lima 12 de noviembre de 2025

Ficha de validación 2

I. DATOS GENERALES

1.1 Apellidos y Nombres del experto: Ana Estela Delgado Vásquez
1.2 Profesión / especialidad: Médico-Cirujano. Pediatra
1.3 Grado académico: Mg. en Nutrición. Dra. en Educación
1.4 Tipo de experto: Metodólogo Especialista **X**
Estadístico
1.5 Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos
1.6 Autor (a) del instrumento: Maryori Quispe Flores

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21 – 40%	Buena 41-60%	Muy Buena 61 – 80%	Excelente 81 – 100%
CLARIDAD	Está formulado con un lenguaje claro.					**100**
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas.					**100**
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances y la teoría sobre el tema					**100**
ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					**100**
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					**100**
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer los objetivos propuestos					**100**
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					**100**

COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					**100**
METODOLOGÍA	La estrategia responde al propósito de la investigación					**100**

I. OPINIÓN DE APLICABILIDAD

El instrumento cuenta con una EXCELENTE aplicabilidad para ser usado en poblaciones peruanas de pacientes neonatos prematuros

II. PROMEDIO DE VALORACIÓN

100%



FIRMA DEL EXPERTO
Nombre: Ana Estela Delgado Vásquez
DNI: 07382540

Lima 18 de noviembre de 2025

Ficha de validación 3

I. DATOS GENERALES

1.1 Apellidos y Nombres del experto: MEDINA ALVA, MARIA DEL PILAR
1.2 Profesión / especialidad: NEUROLOGIA PEDIATRICA
1.3 Grado académico: MAESTRA
1.4 Tipo de experto: Metodólogo [ ] Especialista [X] Estadístico [ ]
1.5 Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos
1.6 Autor (a) del instrumento: Maryori Quispe Flores

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21 – 40%	Buena 41-60%	Muy Buena 61 – 80%	Excelente 81 – 100%
CLARIDAD	Está formulado con un lenguaje claro.					**90**
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas.					**90**
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances y la teoría sobre el tema					**85**
ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					**85**
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					**85**
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer los objetivos propuestos					**85**
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					**85**
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					**81**
METODOLOGÍA	La estrategia responde al propósito de la investigación					**85**

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD

El instrumento cuenta con una _ADECUADA___ aplicabilidad para ser usado en poblaciones peruanas de pacientes neonatos prematuros

III. PROMEDIO DE VALORACIÓN

_85.6_%

FIRMA DEL EXPERTO



Nombre: Medina Alva, Maria Del Pilar
DNI: 10002540

Lima, 21 de NOVIEMBRE de 2025

Ficha de validación 4

I. DATOS GENERALES

1.1 Apellidos y Nombres del experto: Ota Nakasone , Arturo
1.2 Especialidad y/o grados: Médico cirujano / pediatra
1.3 Tipo de experto: Metodólogo Especialista **X**
Estadístico
1.4 Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos
1.5 Autor (a) del instrumento: Maryori Quispe Flores

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21 – 40%	Buena 41-60%	Muy Buena 61 – 80%	Excelente 81 – 100%
CLARIDAD	Está formulado con un lenguaje claro.					**X**
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas.					**X**
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances y la teoría sobre el tema					**X**
ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					**X**
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					**X**
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer los objetivos propuestos					**X**
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					**X**
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					**X**
METODOLOGÍA	La estrategia responde al propósito de la investigación					**X**

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD

El instrumento cuenta con una BUENA aplicabilidad para ser usado en poblaciones peruanas de pacientes neonatos prematuros

III. PROMEDIO DE VALORACIÓN

90 %



FIRMA DEL EXPERTO
Nombre: Arturo Ota Nakasone
DNI: 07628327

Lima , 21 de noviembre de 2025

Anexo 3. Resolución Decanal de Aprobación de Proyecto de tesis

UNMSM

Firmado digitalmente por DEL CARMEN SARA Jose Carlos FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 28.11.2025 09:53:59 -05:00

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú. Decana de América
FACULTAD DE MEDICINA
DECANATO

Lima, 28 de Noviembre del 2025

RESOLUCIÓN DECANAL N° 005407-2025-D-FM/UNMSM

Visto el expediente digital Nº UNMSM-20250110504, de fecha 11 de setiembre de 2025 de la Facultad de Medicina, sobre aprobación de Proyecto de tesis

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución Decanal N° 002373-2023-D-FM/UNMSM de fecha 19 de junio de 2023 ratificada con Resolución Rectoral N° 003396-2024 de fecha 04 de marzo del 2024 se aprueba el Reglamento para la Elaboración de Tesis para optar el Título Profesional en las Escuelas Profesionales de la Facultad de Medicina, que en su Capítulo V. DE LA PLANIFICACION, Art. 8: establece que: "La tesis (T) podrá ser individual o grupal (máximo tres), compartiéndose las responsabilidades de la elaboración." así mismo, en su Capítulo VI: Del Asesoramiento aprobación e inscripción del proyecto de tesis: Art. 23 establece que: "Con la aprobación del proyecto por parte del Comité de Investigación correspondiente y, de un Comité de Ética en Investigación, la Dirección de la EP solicitara al Vicedecanato Académico la Resolución Decanal de la aprobación del proyecto, y el tesista podrá iniciar la ejecución de su proyecto de tesis.";

Que, mediante Oficio N°000865-2025-EPMH-FM/UNMSM, la Directora de la Escuela Profesional de Medicina Humana; eleva el Informe de doña Elia María Ortiz Borda, docente asociada del Departamento Académico de Pediatría y Jurado informante del Proyecto de Tesis titulado: "Factores de riesgo asociados a la injuria de sustancia blanca en neonatos prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre del 2024", presentado por la Srta. Maryori Quispe Flores, con código de matrícula 18010352, estudiante de séptimo año de estudios, para optar el Título Profesional de Médico Cirujana; informa que el Proyecto de Tesis mencionado se encuentra APTO para ser ejecutado; por lo que, solicita autorizar la emisión de la Resolución de Decanato respectiva incluyendo el nombre de la asesora de la tesis Méd. Esp. Rosa Ysabel Alvarado Merino con código 0A0461, docente asociada del Departamento Académico de Ciencias Dinámicas; y,

Estando a lo establecido por el Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y las atribuciones conferidas por la Ley Universitaria N°30220;

SE RESUELVE:

1º Aprobar el Proyecto de Tesis, según detalle:

Estudiante: **Maryori Quispe Flores** **Código de matrícula N° 18010352** **E.P. de Medicina Humana**	**Título del Proyecto de Tesis:** **"Factores de riesgo asociados a la injuria de sustancia blanca en neonatos prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre del 2024"**
Asesora: **Rosa Ysabel Alvarado Merino** **Código: 0A0461**	

2º Encargar a la Escuela Profesional de Medicina Humana el cumplimiento de la presente resolución.

Regístrese, comuníquese, archívese.

UNMSM

Firmado digitalmente por SALAZAR SALVATIERRA Emma Felicia FAU 20148092282 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.11.2025 07:58:21 -05:00

Dra. EMMA FELICIA SALAZAR SALVATIERRA
Vicedecana Académica (e)

Dr. JOSÉ CARLOS DEL CARMEN SARA
Decano

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026- 2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: **https://spsgd.unmsm.edu.pe/verifica/inicio.do** e ingresando el siguiente código de verificación: **XITOJMD**

Anexo 4. Informe del comité de evaluación metodológica y estadística en la investigación (CEMI/INMP)

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL

F-07

COMITÉ DE EVALUACIÓN METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

INFORME N°0005-2026-CEMI/INMP

N ° DE EXPEDIENTE	25-32669-1	FECHA	08/01/2026

1. Título del Protocolo: "Factores de riesgo asociados a la injuria de sustancia blanca en neonatos prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre del 2024"

2. Autor (es): Maryori Quispe Flores

Resumen de Evaluación. Poner visto bueno en los espacios dando su conformidad

ITEM	Adecuado	Observación
Título de investigación	✓	
Descripción del Problema.	✓	
Formulación del Problema.	✓	
Justificación.	✓	
Antecedentes de la investigación.	✓	
Bases teóricas.	✓	
Definiciones conceptuales.	✓	
Objetivos.	✓	
Hipótesis.	✓	
Tipo de Estudio.	✓	
Diseño Muestral	✓	
Definición y Operacionalización de variables.	✓	
Técnicas e Instrumentos de recolección de datos.	✓	
Plan de Recolección de datos.	✓	
Plan de procesamiento y Análisis de datos.	✓	
Presupuesto.	✓	
Cronograma de Actividades.	✓	
Referencias bibliográficas	✓	
Anexos	✓	

APROBACION: SI (✓) NO ( )

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL
Oficina Ejecutiva de Apoyo a la Investigación y Docencia Especializada
PRESIDENTE
Comité de Evaluación Metodológica y Estadística de La Investigación

Juan Torres Osorio

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL
Oficina Ejecutiva de Apoyo a la Investigación y Docencia Especializada
SECRETARIO
Comité de Evaluación Metodológica y Estadística de La Investigación

Oscar Limay Ríos

Anexo 5. Informe del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI / INMP)

Instituto Nacional Materno Perinatal

F-08

Comité de Ética

Institutional Review Board (IRB)/ Independent Ethics Committee (IEC) N° IRB 5267
Federal Wide Assurance (FWA) for the Protection of Human Subjects for internationals Institutions N° FWA 9725.

INFORME N°007-2026-CIEI/INMP

Exp. N° 25-32669-1

Título del Proyecto	Factores de riesgo asociados a la injuria de sustancia blanca en neonatos prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre del 2024
Investigador Principal	**MARYORI QUISPE FLORES** Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Financiamiento	Propio.
Tipo de Estudio	Transversal analítico
Apreciación	Analizar los factores de riesgos del ISB en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal durante enero del 2022 a diciembre de 2024.
Calificación	**APROBADO.** Tendrá vigencia hasta el 19 de enero de 2027. Los trámites para una nueva renovación de aprobación deberán iniciarse por lo menos 30 días antes de su vencimiento.

Lima, 20 de enero del 2026.

INMP Instituto Nacional Materno Perinatal CIEI — COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL

PRESIDENTE
Comité de Ética en Investigación

M.C. Marjorie Calderón Lozano

Anexo 6. Carta de aprobación de proyecto de investigación por CEMI y CIEI del Instituto Nacional Materno Perinatal – Maternidad de Lima (INMP)

PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Prestaciones y Aseguramiento en Salud | Instituto Nacional Materno Perinatal

"Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana"

HETG 25-32669-1

Lima, 21 de enero de 2026

CARTA N°009-2026-DG-N°009-OEAIDE-INMP

Señora Estudiante
MARYORI QUISPE FLORES
Investigadora Principal
Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Presente. -

Asunto: Aprobación del Proyecto de Investigación Transversal Analítico

De nuestra consideración:

*Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente, y a la vez manifestarle que el proyecto de investigación titulado: **"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA INJURIA DE SUSTANCIA BLANCA EN NEONATOS PREMATUROS DEL INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL DURANTE ENERO DEL 2022 A DICIEMBRE DEL 2024",** cuyo estudio es de tipo, transversal, analítico, ha sido aprobado por el Comité de Evaluación Metodológica y Estadística en la Investigación, así como también por el Comité de Ética en Investigación de nuestra institución, cuya vigencia es hasta el 19 de enero de 2027.*

En consecuencia, por tener características de ser autofinanciado, se autoriza la ejecución del mencionado proyecto, quedando bajo responsabilidad de los investigadores principales.

Sin otro particular, es propicia la ocasión para expresarle los sentimientos de mi consideración y estima.

Atentamente,

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL
Mg. FÉLIX DASIO AYALA PERALTA
C.M.P. N° 19725 - R.N.E. N° 917
DIRECTOR DE INSTITUTO

OFICINA EJECUTIVA DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA ESPECIALIZADA
L. MEZA

FDAP/ mas
c.c.:
- DEOG
- DEN
- DEEMSC
- OEAIDE
- UFI
- Archivo