

PATOLOGÍAS PLACENTARIAS Y LESIONES DE LA SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL DETECTADAS POR ULTRASONOGRAFÍA EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO DENTRO DE LAS 72 HS DE VIDA

Dres. Nora C. Balanian, Nancy G. Mazzitelli, Claudio Solana y Alejandro Dinerstein*

Resumen

Las lesiones de la sustancia blanca cerebral como la leucomalacia periventricular (LPV), el infarto hemorrágico periventricular (IHP), la ventriculomegalia (VMG) y las ecodensidades periventriculares (EDPV) son la causa más frecuente de alteraciones en el neurodesarrollo y de parálisis cerebral (PC) en recién nacidos prematuros menores a 1.500 g de peso al nacer. La patogénesis de estas lesiones es compleja y multifactorial: hipoxia, isquemia, infección, citoquinas y radicales libres están implicados en la misma. Las formas severas de las lesiones de la sustancia blanca cerebral (LSBC) pueden ser detectadas por ultrasonografía cerebral. Los factores de riesgo que precipitan la injuria cerebral pueden tener un origen antenatal, periparto o postnatal. Múltiples estudios relacionan la patología placentaria con las lesiones de la sustancia blanca cerebral, por lo tanto el estudio ecográfico cerebral y anatomopatológico de la placenta durante la primer semana de vida del recién nacido, orientará al origen prenatal de las mismas.

La presencia de lesiones del SNC no se deben solamente a la infección ovular inespecífica, sino que además existirían otros factores adicionales, ya sea placentarios o fetales. La sumatoria de los mismos jugaría un rol fundamental en la génesis de estas severas lesiones del cerebro en desarrollo, por lo tanto evaluaremos en forma amplia las patologías placentarias macro y microscópicamente.

Objetivo: Describir en nuestra población de recién nacidos pretérminos (RNPT) la presencia y tipo de lesiones anatomopatológicas (infecciosas, vasculares, inmunológicas, etc.), y simultáneamente describir las lesiones de la sustancia blanca cerebral detectadas por ultrasonografía dentro de las 72 horas de vida.

Material y métodos

Diseño: Observacional, descriptivo y prospectivo.

Población: Se incluyeron todos los RNPT de ≤ 32 semanas de edad gestacional y peso de nacimiento entre 500 g y 1.500 gramos nacidos en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires entre el 01/04/03 y el 08/05/04 (15 meses). Se **excluyeron** los recién nacidos que presentaron anomalías del desarrollo del sistema nervioso central al nacimiento, con infecciones intrauterinas específicas y los fallecidos en sala de partos.

Métodos: A todos los RNPT se les realizó una ecografía cerebral con un transductor sectorial de 7,5 Mhz dentro de las 72 hs de vida. Se registraron las lesiones de la placenta por anatomía patológica y se clasificaron las alteraciones en diferentes categorías. La anatomopatología era ciega con respecto a los resultados del estudio ecográfico. Se solicitó el consentimiento informado.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 94 RNPT y sus respectivas placentas. No se observaron diferencias en el peso de nacimiento ni en la edad gestacional entre aquellos niños que presentaron lesiones cerebrales en comparación con las que no la presentaron.

Se registraron lesiones cerebrales por ultrasonografía en 9 RNPT (9,5%) dentro de las 72 hs de vida distribuidas de la siguiente manera: ecodensidades periventriculares (EDPV) 4, leucomalacia periventricular grado III (LPV^{III}) 1, ventriculomegalia moderada (VMGM) 1, infarto hemorrágico periventricular (IHP) más hemorragia intraventricular grado III (HIV^{III}) 2 y leucomalacia periventricular II (LPV^{II}) más hemorragia intraventricular grado II (HIV^{II}) 1.

Dentro de las lesiones placentarias, las entidades más frecuentemente halladas fueron: la infección ovular, vasculopatía materna y vasculopatía fetal, observándose en algunas placentas multiplicidad de lesiones pertenecientes a uno o más grupos.

Conclusiones: En RNPT se halló una frecuencia de LSBC similar a la descrita en la literatura. Se observó además que existen diferentes tipos de lesiones en sus placentas, no limitándose a una sola etiología. Encontramos mayor frecuencia y asociación de lesiones placentarias en pacientes con LSBC.

* Hospital Materno Infantil Ramon Sardá.
Beca de Investigación "Ramón Carrillo-Arturo Oñativia", a Nivel Hospitalario 2003 del Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. Premio Sardá 2004.

Abreviaturas:

AEP	Aumento de la ecogenicidad periventricular.
EDPV	Ecodensidades periventriculares.
LSBC	Lesión de la sustancia blanca cerebral.
LPV	Leucomalacia periventricular.
IHP	Infarto hemorrágico periventricular.
HIV	Hemorragia intraventricular.
VMG	Ventriculomegalia.
QP	Quiste porencefálico.
FUM	Fecha de última menstruación.
RPM	Ruptura prematura de membranas.
SNC	Sistema nervioso central.
SRIF	Síndrome de respuesta inflamatoria fetal.

Palabras clave: placenta, prematuridad, leucomalacia periventricular.

Introducción

Con los avances en la atención perinatal se obtuvo mayor sobrevivencia en los recién nacidos prematuros menores a 1.500 gramos, alcanzando en los países desarrollados casi un 100% para los prematuros entre 1.000 y 1.500 g, y es cercana al 80% en los prematuros menores de 1.000 g. Sin embargo no ha disminuido la prevalencia de Parálisis Cerebral sino que, por el contrario, esta ha ido en aumento.¹ Estos prematuros además de secuelas motoras y cognitivas presentan secuelas sensoriales de las cuales las visuales son las más frecuentes.²

Los reportes indican que a la edad de 8 años el 50% requerirá asistencia especial, 20% educación especial y un 15% repetirán por lo menos un grado de escolaridad. Estas cifras son preocupantes dado que el buen desempeño escolar es una de las habilidades tempranas con que estos niños responden a las demandas de la sociedad.³

En 1999 Laura Ment comunicó que la ventriculomegalia moderada a severa a las 40 semanas de edad post-concepcional es consecuencia de la vulnerabilidad del cerebro en desarrollo y que representa un importante e independiente predictor de alteraciones motoras y cognitivas.³ A su vez, Stewart and Kirkbride destacaron que la ventriculomegalia era secundaria a una reducción en el volumen de la sustancia blanca cerebral,⁴ a un disturbio de la mielogénesis como consecuencia de la pérdida de oligodendrocitos y a una inadecuada densidad de axones.⁵

Desde la década del 80 se comenzó a realizar ultrasonografía en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales y, a pesar de que no todas las LSBC pueden ser detectadas ecográficamente, éste es el método de elección en la valoración de la lesión cerebral en el RNPT menor de 1.500 g.⁶

En las publicaciones^{7,8} se enfatiza la importancia de la extensión, localización y el tamaño de los quistes para evaluar el grado de afectación neurológica.

La observación de LSBC por ultrasonografía dentro de los primeros días de vida pueden orientar sobre el origen prenatal de las mismas. El estudio ecográfico realizado a las 40 semanas post-concepcionales ha demostrado predecir con mayor exactitud el resultado neurológico final.^{3,9}

Siendo la fisiopatología de la afectación de la sustancia blanca cerebral multifactorial y compleja, es crucial identificar los *factores de riesgo* que precipitan esta severa lesión.

La evaluación anatomopatológica de la placenta se encuentra preferentemente justificada en los recién nacidos pretérminos.¹⁰⁻¹²

El exhaustivo y sistemático estudio macroscópico e histológico de este órgano ha mostrado tener un potencial adicional para revelar mecanismos que llevan al daño del SNC, ya que a través de ella se pueden poner de manifiesto anomalías antenatales no reconocidas (lesiones vasculares de hipoflujo materno, lesiones trombóticas en la vasculatura fetal, villitis crónica, corioamnionitis, etc.).¹³⁻¹⁶

Según numerosos reportes varias patologías placentarias, en especial aquellas de la vasculatura materna¹⁴ y fetal, el edema veloso, la presencia de corioamnionitis¹⁵ y la funisitis aguda^{10,12,17} se asocian con daño de la sustancia blanca, pero se ha enfatizado sobre la acción sinérgica de dos o más lesiones en la producción del daño.^{14-15,18}

Hipotetizamos que el estudio ecográfico cerebral precoz y la evaluación anatomopatológica de la placenta son importantes para determinar el origen y la evolución de las lesiones de la sustancia blanca. Además, no se han hallado estudios de estas características en nuestro medio.

La información obtenida será trascendente para:

- 1) Prevenir y tratar oportunamente a estos RN para disminuir las potenciales discapacidades.
- 2) Aconsejar a los padres y planificar intervenciones tempranas perinatales que sean de ayuda para estos niños de alto riesgo.
- 3) Contribuir con información valiosa en el marco de los problemas legales que frecuentemente se presentan en los casos de Parálisis Cerebral.^{19,20}

Objetivo

Describir la/las patologías placentarias que se presentan en los prematuros menores de 1.500 gramos y las lesiones cerebrales detectadas por ultrasonografía dentro de las 72 hs de vida.

Material y métodos

1. Diseño

Observacional, descriptivo y prospectivo.

2. Población

2.1 Criterios de inclusión: recién nacidos prematuros ≤ 32 semanas de edad gestacional con peso de nacimiento ≥ 500 g y ≤ 1.500 g, nacidos en la Maternidad Sardá de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

2.2 Criterios de exclusión: síndromes genéticos, infecciones intrauterinas específicas, malformaciones cerebrales y fallecidos en sala de partos.

3. Diseño de muestreo

Consecutivo no probabilística.

4. Métodos.

Una de las investigadoras recorría diariamente las unidades de terapia neonatal con el objeto de detectar los recién nacidos elegibles de acuerdo a criterios de selección. Una vez obtenido el consentimiento informado de los padres, el recién nacido fue incluido en el estudio.

Para obtener el peso de nacimiento se utilizó una balanza de palanca con precisión de 10 gramos; se pesó al niño desnudo con un clamp en el cordón umbilical, seco, ubicado en el medio del plato de la balanza. La edad gestacional se obtuvo por examen físico con el Score de Ballard.

4.1. Ecografía cerebral: Se realizó ecografía cerebral dentro de las primeras 72 horas de vida con un equipo portátil Aut Partner Doppler Color, con transductor sectorial de 7,5 mhz, utilizando cortes coronales, sagital y parasagittales a través de la fontanela anterior con angulaciones a la derecha e izquierda para visualizar correctamente toda el área de la sustancia blanca periventricular. La *sensibilidad* de la ultrasonografía, en comparación con la Resonancia Magnética Nuclear, es del 89% para las formas severas de LSBC cuando se la realiza dentro de las dos primeras semanas de vida.²¹ El estudio fue realizado por un médico neonatólogo ecografista quien desconocía los resultados de la evaluación de la placenta por anatomía patológica.

4.1.2. Variables ecográficas

Las lesiones detectadas por ecografía se clasificaron en:

- **Leucomalacia periventricular:** presencia de quistes periventriculares y subcorticales (Grado III y IV acorde a la Clasificación de D'Vries).⁸
- **Infarto hemorrágico periventricular:** presencia de sangre en el área periventricular acompa-

ñado o no de sangrado intraventricular.

- **Ventriculomegalia:** dilatación de los ventrículos laterales a baja presión, realizando la medición a nivel del cuerpo medio ventricular, considerando como:⁶ leve 5-10 mm, moderada 10-15 mm y severa mayor de 15 mm.
- **Ecodensidades periventriculares:** imágenes ecogénicas periventriculares en las que se tuvo en cuenta su persistencia y/o cavitación (ecodensidades-ecoluscencias).⁷
- **Otras lesiones.** Hemorragias intraventricular (grado I, II, III). Sin compromiso del parénquima cerebral. Hemorragia cerebelosa, ganglios de la base, troncal.

4.2. Estudio anatomopatológico de la placenta

Todas las placentas fueron examinadas y procesadas utilizando un protocolo estandarizado.²²

Se analizaron según técnica habitual, fijación en formol, inclusión en parafina y coloración de los cortes con Hematoxilina & Eosina. El *examen externo* de placenta y anexos incluye la valoración del peso y los diámetros del disco placentario y su sección en cortes seriados. En la superficie de corte se describieron y cuantificaron las lesiones halladas. Se estudiaron *histológicamente* como mínimo 4 tacos de parénquima placentario.

El *cordón umbilical* fue evaluado en su longitud, diámetro, inserción y número de vasos; se describieron además todas las anomalías macroscópicas presentes. Se procesaron dos tacos como mínimo, correspondientes a ambos extremos umbilicales.

En las *membranas ovulares* se consignaron las características y anomalías macroscópicas. Se estudió histológicamente un rollo de membranas que se extiende desde el sitio de ruptura hasta su inserción en el disco placentario.

La especialista en anatomía patológica desconocía los resultados ecográficos.

4.2.1 Variables anatomopatológicas placentarias

Las lesiones placentarias: se definieron como

- **Infeción ovular inespecífica:** corioamnionitis aguda y su estadificación,²³ vasculitis aguda de vasos coriónicos y umbilicales, funisitis.
- **Lesiones de la vasculatura materna:** hipermadurez vellosa, vasculopatía de vasos deciduales, infartos agudos y crónicos (antiguos), hematomas retroplacentarios antiguos o recientes.
- **Lesiones de la vasculatura fetal:** trombosis, infartos fetales, endovasculitis hemorrágica, villitis hemorrágica.
- **Lesiones de probable origen inmunológico:** villitis crónica, intervillositis crónica histiocítica, y depósitos masivos de fibrina perivillosa.

- **Lesiones del cordón umbilical:** inserción velamentosa, alteraciones en la longitud, trombosis, hematomas, estrangulaciones por torsión, reducción o ausencia del espiralamiento, nudos, necrosis de fibras musculares de la pared vascular por meconio.
- **Lesiones vinculables a malestar fetal:** corioangiomas, disminución de la fibrina subcorial, eritrocitos nucleados en vasos fetales, presencia de meconio en macrófagos.
- **Otras:** trombo intervelloso, edema veloso, tipo de gemelaridad, inmadurez vellosa, amnion nodoso, vasos previos desgarrados, tumores.

Todas estas lesiones integrantes de las diferentes categorías fueron definidas usando los criterios publicados por el College of American Pathologist expert panel.²⁴

5. Variables independientes

- Ruptura prematura de membranas: mas de 24 hs antes del comienzo del trabajo de parto.
- Gemelaridad: Monocorial o bicorial.
- Preeclampsia: cifras tensionales sobre 140/90

Tabla I. Características de la Población (n= 94)

Sexo		
Masculino n (%)	52	(55,3)
Femenino n (%)	42	(44,6)
EG (sem.) mediana		
(1 ^{er} y 3 ^{er} cuartil)	30	(24-35)
PN (g) mediana		
(1 ^{er} y 3 ^{er} cuartil)	1.145	(540-1.590)

EG: edad gestacional por examen físico.

PN: peso de nacimiento.

Tabla II. Características clínicas de la población según presencia de LSBC (n= 94)

	Con LSBC (n= 9)	Sin LSBC (n= 85)	p
EG (sem) mediana (1 ^{er} y 3 ^{er} cuartil)	29 (26-33)	30 (24-35)	
PN (g) mediana (1 ^{er} y 3 ^{er} cuartil)	1.200 (910-1.500)	1.120 (540-1.590)	
Sexo			
Masculino n (%)	6 (66,7)	46 (54,1)	0,246
Femenino n (%)	3 (33,3)	39 (45,8)	
Gemelaridad n (%)	1 (11,11)	11 (12,9)	
RPM > 24 hs. n (%)	3 (33,33)	21 (24,7)	0,277
Preeclampsia n (%)	0	7 (8,2)	
Corticoides prenatales* n (%)	1 (11,11)	37 (47,4)	0,022
Corioamnionitis clínica n (%)	0	5 (5,8)	
Sepsis neonatal precoz n	0	0	

LSBC: lesión de la sustancia blanca cerebral.

RPM: ruptura prematura de membranas.

* Una serie completa o más de una serie.

mmHG en dos tomas separadas por 6 hs de observación en reposo, acompañadas de albuminuria, en la segunda mitad de la gestación.

- Corticoides prenatales: Tratamiento completo (una serie o más) y tratamiento incompleto o ausente.
- Corioamnionitis clínica: fiebre materna (mayor de 38°C), leucocitosis (recuento de blancos mayor de 15.000), fetidez del líquido amniótico e hipertonia uterina.
- Sepsis neonatal precoz: confirmada por 2 hemocultivos positivos a las 48-72 horas de vida.

6. Tamaño de la muestra y análisis estadístico

Según datos del departamento de estadística de la Maternidad Ramón Sardá el número de nacimientos vivos anuales oscila en 7.000, correspondiendo el 1,8% a recién nacidos pretérmino menores o igual a 1.500 g; con una incidencia de lesiones de la sustancia blanca del 10% se estimó el tamaño muestral en 126 pacientes para un nivel de confianza del 95%, precisión de $\pm 5\%$ y una potencia del 80%.

Las variables lesiones placentarias y lesiones cerebrales se analizaron como dicotómicas y/o ordinales. Ruptura prolongada de membranas, gemelaridad, preeclampsia, sepsis neonatal precoz, corticoides prenatales se operacionalizaron como variables dicotómicas. Peso de nacimiento y edad gestacional como variables continuas.

Las variables continuas se describieron de acuerdo a su comportamiento probabilístico (no normal) con medidas de tendencia central (mediana) y de variabilidad (rango intercuartil). Las variables categóricas se describieron con porcentajes. Se utilizó el programa STATA. 7.

7. Reparos éticos

El estudio fue autorizado por los Comité de Docencia y Ética del hospital.

Resultados

Entre el 1/04/03 y el 8/05/04 se incluyeron, en forma consecutiva, 94 recién nacidos prematuros ≤ 1.500 g, nacidos en la Maternidad Sardá. Las características de la población se presentan en la *Tabla I*, el 50% de los niños estuvo por debajo de las 30 semanas de edad gestacional y 1.145 gramos de peso de nacimiento. La *Tabla II* muestra las características clínicas y demográficas de los pacientes con y sin LSBC. Hubo una mayor proporción de varones en los que tenían LSBC. De los gemelares 1 solo niño presentó LSBC (ventriculomegalia moderada) y pertenecía al grupo de los monocoriales. No se observó ningún RNPT con daño cerebral isquémico cuya madre haya padecido preeclampsia. La corticoides prenatales fueron administrados en forma completa en 1 (11,11%) de los pacientes con

Tabla III. Lesiones cerebrales en 94 RNPT dentro de las 72 horas de vida

Sin lesión cerebral n (%)	57 (60,6)
Con lesión cerebral n (%)	37 (39,3)
LSBC (n)	9
Otras lesiones cerebrales (n)	28

RNPT: recién nacido pretérmino ≤ 1.500 g.
LSBC: lesión de la sustancia blanca cerebral.

Tabla IV. Tipo de lesión cerebral detectada por ultrasonografía en prematuros ≤ 1.500 g dentro de las 72 horas de vida (n= 37)

Tipo de lesión	n	%
EDPV	4	4,3
LPV III	1	1,1
HIV II	7	7,4
HIV III	1	1,1
VMGM	1	1,1
HIV II + LPV II	1	1,1
HIV III + IHP	2	2,1
AEP	18	19,1
FLARES	2	2,1

EDPV: ecodensidades periventriculares.
LPV: leucomalacia periventricular.
HIV: hemorragia intraventricular.
VMGM: ventriculomegalia moderada.
IHP: infarto hemorrágico periventricular.
AEP: aumento de la ecogenicidad periventricular.
FLARES: aumento de la ecogenicidad localizada a nivel de los cuernos frontales.

lesión de la sustancia blanca, y en 37 (47,44%) sin lesión (p= 0,022).

Ningún paciente presentó sepsis neonatal precoz.

Presentaron lesiones cerebrales 37/94 RNPT (39,37%) y, de éstos, 9/94 (9,57%) se asoció con LSBC (*Tabla III*). En la *Tabla IV* se observan los tipos de lesión cerebral halladas dentro de las 72 hs de vida. Dentro de las mismas, 18 de los RNPT presentaron aumento de la ecogenicidad periventricular (AEP) y otros 2 flares (aumento de la ecogenicidad localizada a nivel de los cuernos frontales); este tipo de lesiones se excluyeron porque deben ser consideradas LSBC si se prolongan y se evidencian ecográficamente más allá de los 14 días.

Las lesiones isquémicas de los 9 RNPT, se describen en la *Tabla V*.

De las **lesiones placentarias** halladas por anatomía patológica, se destaca que los grupos de mayor frecuencia fueron los de infección ovular inespecífica, vasculopatía materna y fetal, asociándose en más de una de ellas por placenta estudiada (*Tabla VI*).

Cuando se relacionaron los pacientes que presentaron LSBC con sus respectivas patologías placentarias se observaron 3,11 lesiones por placenta examinada (*Tabla VII*).

En la *Tabla VIII* se dividieron los pacientes según presencia o no de LSBC, pudiéndose evidenciar una mayor frecuencia y severidad de las lesiones placentarias en los RNPT afectados.

Discusión

En RNPT se halló una frecuencia de LSBC similar a la descrita en la literatura (9,57%).² Se observó además que existen diferentes tipos de lesiones en sus placentas, no limitándose a una sola etiología. Encontramos mayor frecuencia de lesiones placentarias en pacientes con LSBC. Las lesiones vasculares tanto del compartimiento fetal como materno, tienen como común denominador una disminución del parénquima funcional placentario, generado por trombosis y/o aterosclerosis de los vasos maternos y/o fetales.

Tabla V. Tipo de lesión isquémica de la sustancia blanca cerebral dentro de las 72 horas de vida (n= 9)

Tipo de lesión	n	%
EDPV	4	4,3
LPV III	1	1,1
IHP% + HIV III	2	2,1
VMGM	1	1,1
LPV II + HIV II	1	1,1
Total de LSBC	9	9,7

Con respecto a las lesiones placentarias nuestros hallazgos coinciden con lo surgido en los últimos años en la literatura,^{15,25} que jerarquiza la *patología vascular* del sector materno y fetal y no

Tabla VI. Tipos de lesiones anatomopatológicas placentarias en prematuros de ≤ 1500 g (n= 94)

Tipo de lesión	n	%
<i>Infección ovular</i>	65	69,1
Corioamnionitis 1	22	
Corioamnionitis 2	16	
Corioamnionitis 3	27	
Vasculitis aguda cordón	26	
Vasculitis aguda corion	8	
Funisitis aguda	6	
Funisitis necrotizante	2	
<i>Vasculopatía materna</i>	75	79,8
Infartos agudos $\leq 10\%$	6	
Infartos agudos $> 10\%$	0	
Infartos crónicos $\leq 10\%$	14	
Infartos crónicos $> 10\%$	4	
Hipermadurez vellosa leve	17	
Hipermadurez vellosa moderada	37	
Hipermadurez vellosa marcada	18	
Vasculopatía decidual leve	12	
Vasculopatía decidual marcada	8	
Hematoma marginal $\leq 20\%$	2	
Hematoma marginal $> 20\%$	6	
<i>Vasculopatía fetal</i>	21	22,3
Trombosis únicas	10	
Trombosis múltiples	7	
Endovasculitis hemorrágica	1	
Infarto fetal único	3	
Infartos fetales múltiples	4	
Villitis hemorrágica	1	
<i>Probable origen inmunológico</i>	17	18,1
Villitis crónica leve	10	
Villitis crónica moderada	6	
Intervelositis crónica focal	2	
Intervelositis crónica difusa	3	
Aumento masivo de fibrina perivellosa	1	
Signos de malestar fetal	12	12,8
Lesiones del cordón umbilical	2	2,1
<i>Otras</i>	33	35,1
Gemelaridad monocorial diamniótica	5	
Gemelar dicorial diamniótica	7	
Edema vellosa leve	6	
Edema vellosa moderado	4	
Trombo intervellosa	2	
Corioangiomas	5	

solo a la infección ovular inespecífica como un factor de riesgo.

Las lesiones vasculares en el lecho placentario materno, caracterizadas por aterosclerosis o trombosis de vasos deciduales, producen una reducción del flujo uteroplacentario, que puede expresarse a través de hipermadurez vellosa e infartos placentarios maternos, que mostrarán efectos clínicos dependiendo de su extensión (porcentaje del parénquima placentario afectado), localización y cronicidad.

Redline y col.,²⁶ relacionaron lesiones placentarias vasculares fetales con pronóstico neurológico adverso. Las lesiones de la vasculatura fetal placentaria, representadas por varias lesiones histopatológicas (por ejemplo trombosis, endovasculitis hemorrágica y villitis hemorrágica) llevarían a la aparición de un territorio vellosa isquémico, cuya extensión dependerá del calibre del vaso vellosa afectado. Se manifestarán en última instancia por la presencia de un área con vellosidades coriales avasculares, fibrosas, denominadas "infarto fetal". La vasculopatía trombótica fetal está comúnmente asociada con trombofilia y puede estar asociada a un pronóstico neurológico final alterado.²⁷

La situación referida anteriormente, que ocasiona daño endotelial de la circulación placentaria, tal vez sea la respuesta a la presencia del *Síndrome Inflamatorio Fetal* en ausencia de infección.

El término **Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal** ha sido acuñado en el contexto del parto pretérmino. Se define como el aumento de la interleucina 6 en plasma fetal y está relacionado con un aumento de la morbilidad neonatal.²⁸⁻³⁰ La presencia de un nivel elevado de citoquinas proinflamatorias 6 y 8 en la circulación fetal ha sido asociada con infección y producción local en las membranas fetales. En un trabajo reciente Xin Wang y col.²⁵ demuestran que el endotelio de los pequeños vasos vellosos placentarios produce también estas citoquinas con el consiguiente daño del cerebro en desarrollo. También se postula que el daño cerebral puede ser el resultado de una injuria vascular o inflamatoria del cerebro similar a la observada en la placenta.

Pensamos que ésta podría ser una explicación a las extensas controversias sobre la asociación entre corioamnionitis y daño cerebral publicadas hasta ahora, por un lado estudios que corroboran una fuerte relación entre estas lesiones³¹⁻³³ y por el otro que rechazan a la corioamnionitis como un factor de riesgo.³⁴⁻³⁶

Nuestros hallazgos son congruentes con estas nuevas propuestas sobre el daño endotelial pla-

centario, debido a que observamos una mayor frecuencia de vasculopatía fetal y materna, además de infección ovular inespecífica severa, lesiones que podrían conllevar a la producción de citoquinas por daño endotelial o por respuesta inflamatoria fetal.

La sensibilidad neonatal al daño cerebral varía con la madurez gestacional. Pero ¿porqué algunos niños no presentan lesión a pesar de haber estado expuestos a factores de riesgo prenatales? Posiblemente, además de las características del cerebro en desarrollo como el tipo de vascularización, la mayor vulnerabilidad de los precursores de la oligodendroglia y el déficit de factores de protección y de crecimiento³⁷⁻³⁸ existan diferencias en la susceptibilidad del huésped debida a factores genéticos que los hagan más indefensos por mayor predisposición a la trombosis o a la acción de mediadores inflamatorios.^{36,39-41}

Como se relató anteriormente el estudio ecográfico realizado dentro de los primeros días de vida puede orientar hacia la etiología prenatal. Aún conociendo las *limitaciones* del método para algunas de las formas de LSBC, con la US cerebral se comprendieron mejor la evolución y el pronóstico de estas lesiones. El valor predictivo con respecto a las discapacidades del recién nacido está en función del momento en que se realiza el estudio, en las primeras 2 semanas postnatales es del 75% y es máxima a las 40 semanas postconcepcionales (100%). El valor predictivo negativo es de 85% las primeras 2 semanas y de 92% al término.⁴²

La gemelaridad monocorial se asocia en la literatura con daño cerebral.⁴³ En nuestra serie de los 5 pares de gemelos monocoriónicos uno presentó LSBC (VMGM).

Dentro de las patologías maternas, la preeclampsia se presentó en el 7,4% de la muestra y en

Tabla VII. Lesiones placentarias en pacientes con LSBC

Tipo de lesión placentaria	Tipo de LSBC				
	EDPV n= 4	LPV III n= 1	IHP+HIV III n= 2	VMGM n= 1	LPV+HIV III n= 1
Corioamnionitis 1	2	1	0	0	0
Corioamnionitis 3	1	1	1	1	1
Vasculitis de vasos fetales	1	1	1	1	1
Funisitis	0	1	1	0	0
Hematoma marginal	1	0	0	1	0
Infartos crónicos	2	0	1	0	1
Hipermadurez vellosa	4	0	2	0	1
Trombos/Infartos fetales	1	0	1	0	1
AMFPV	1	0	0	0	0
Total de lesiones placentarias	13	4	7	3	5

LSBC, lesión de la sustancia blanca cerebral.
AMFPV, aumento masivo de la fibrina perivellosa.
EDPV, ecodensidades periventriculares.
LPV, leucomalacia periventricular.

IHP, infarto hemorrágico periventricular.
HIV, hemorragia intraventricular.
VMGM, ventriculomegalia moderada.

Tabla VIII. Descripción de las lesiones placentarias según presencia o no de LSBC

Tipo de lesión placentaria	Con LSBC (n= 9) n (%)	Sin LSBC (n= 85) n (%)	p
Corioamnionitis 1	2 (22,2)	20 (23,5)	0,473
Corioamnionitis 3	5 (55,6)	22 (25,9)	0,035
Vasculitis de vasos fetales	5 (55,6)	29 (34,1)	0,107
Funisitis	2 (22,2)	6 (7,1)	0,063
Hematoma marginal	2 (22,2)	6 (7,1)	0,063
Infartos crónicos	4 (44,4)	14 (16,5)	0,021
Hipermadurez vellosa	7 (77,8)	65 (76,5)	0,447
Trombos/Infartos fetales	4 (44,4)	20 (23,5)	0,085
Aumento masivo de la fibrina perivellosa	1 (11,1)	0	

ninguno de los RNPT con LSBC. Estos hallazgos serían acordes al posible efecto protector de la preeclampsia sobre el cerebro en desarrollo.⁴⁴

Existen amplias evidencias que la administración adecuada de *corticoides* prenatales reducen la presentación de formas graves de HIV y de LPV en más de un 50%.⁴⁵⁻⁴⁷ En el presente estudio solamente 1/38 niños que recibieron una serie completa tuvo LSBC versus 8/47 que no recibieron o lo hicieron en forma incompleta, diferencias estadísticamente significativas ($p=0,022$).

El estudio anatomopatológico de la placenta, de factible ejecución, es una herramienta fundamental que provee información útil para comprender los mecanismos subyacentes a la injuria, revelar posibles anomalías antenatales no conocidas, reafirmar el origen antenatal de las mismas y colaborar en el diagnóstico ante posibles acciones médico-legales. Consideramos que debe ser uno de los exámenes solicitados cuando estamos frente a un parto prematuro en curso. La ecografía cerebral debe ser el método de diagnóstico solicitado en todo RNPT no solo por sus ventajas técnicas e inocuidad sino porque es el de elección tanto para las lesiones hemorrágicas como para las LSBC severas (LPV; IHP y VMG moderada a severa). Los resultados obtenidos de la valoración de ambos estudios, ultrasonografía cerebral y examen de la placenta serían de gran ayuda para alertar a la familia sobre probables secuelas del neurodesarrollo y programar un seguimiento con un equipo multidisciplinario con el objetivo de lograr la mejor calidad de vida posible.

Conclusiones

En RNPT se halló una frecuencia de LSBC similar a la descrita en la literatura. Se observó además que existen diferentes tipos de lesiones en sus placentas, no limitándose a una sola etiología. Encontramos mayor frecuencia y asociación de lesiones placentarias en pacientes con LSBC.

Los resultados de este trabajo sugieren que se debería continuar esta línea de investigación para detectar las lesiones placentarias relevantes que llevan a la injuria cerebral en los prematuros de bajo peso y así prevenir y tratar oportunamente a estos niños disminuyendo las potenciales discapacidades. Asimismo se debería ahondar en los potenciales mecanismos biológicos que determinan estas alteraciones.

Agradecimientos

A las familias que dieron el consentimiento para

realizar este estudio. A los médicos residentes por su colaboración. A la Dra. Lydia Otheguy y el Dr. Diego Enriquez por su colaboración para llevar a cabo este estudio. A Laura Ballesteros por su ayuda en la preparación del manuscrito.

Este trabajo se llevó a cabo bajo el auspicio de la Beca de Investigación "Ramón Carrillo-Arturo Oñativia", a Nivel Hospitalario 2003 del Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación.

Bibliografía

1. O'Shea TM, Klinepeter KL, et al. Intrauterine infection and the risk of cerebral palsy in very low-birthweight infants. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1998; 12:72-83.
2. Volpe J. Brain injury in the premature infant. *Clinics in Perinatology*. September 1997.
3. Ment LR, Vohr B, et al. The etiology and outcome of cerebral ventriculomegaly at term in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104:243-248.
4. Stewart A, Kirkbride V. Very preterm infants at four-teen years: relationship with neonatal ultrasound brain scans and neurodevelopmental status at one year. *Acta Paediatr* 1996; 416:44-47.
5. Leviton A, Gilles F. Ventriculomegaly, delayed myelination, white matter hypoplasia, and periventricular leukomalacia: How are they related? *Pediatric Neurology* 1997; 15(2):127-136.
6. Ment L, Bada H. Practice parameter: Neuroimaging of the neonate. *Neurology* 2002; 58:1726-1738.
7. Pierrat V, Duquenois C, et al. Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localised and extensive cystic periventricular leukomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001; 84:151-156.
8. Govaert P, De Vries L. An atlas of neonatal brain sonography. 1997.
9. Levene M. Cerebral ultrasound and neurological impairment: telling the future. *Archives Dis Child* 1990; 65:469-471.
10. Salafia C, Vogel C, Vintzileos A, et al. Placental pathologic findings in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:934-938.
11. Salafia C, Vogel C, Bantham K, et al. Preterm delivery: correlations of fetal growth and placental pathology. *Am J of Perinatol* 1992; 9:190-194.
12. Romero R, Salafia C, Athanassiadis AP, et al. The relationship between acute inflammatory lesions of the preterm placenta and amniotic fluid microbiology. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1382-1388.
13. Redline RW, Wilson-Costello D, et al. Placental lesions associated with neurologic impairment and cerebral palsy in very low-birth-weight infants. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:1091-1098.
14. Kumazaki K, Nakayama M, et al. Placental features in preterm infants with Periventricular Leukomalacia. *Pediatrics* 2002; 4:650-655.
15. Redline RW, Wilson-Costello D, et al. The relationship

- between placental and other perinatal risk factors for neurologic impairment in very low birth weight children. *Pediatr Res* 2000; 47:721-726.
16. Grafe MR. The correlation of prenatal brain damage with placental pathology. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53:407-415.
 17. Naccasha N, Hinson R, Montag A, et al. Association between funisitis and elevated interleukin-6 in Cord Blood. *Obstet Gynecol* 2001; 97:220-224.
 18. Viscardi RM, Sun CC. Placental lesion multiplicity: risk factor for IUGR and neonatal cranial ultrasound abnormalities. *Early Hum Dev* 2001; 62(1):1-10.
 19. Benirschke K, Kaufmann P. Legal considerations. In: *Pathology of the Human Placenta*. 4th. Ed. New York, Springer-Verlag, 1999; Pp 903-916.
 20. Fuksman R. Patología placentaria. En: Urman J, Sebastián M. *Del sufrimiento fetal al daño cerebral, mitos y realidades*. Ed. Científica Americana. Buenos Aires, 1995.
 21. Debillon T, N'Guyen S, Muet A, et al. Limitations of ultrasonography for diagnosing white matter damage in preterm infants. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:275-279.
 22. Driscoll SG, Langston C. College of American Pathologists Conference XIX on the examination of the Placenta: Report on the Working Group Methods for Placental Examination. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115:704-708.
 23. Blanc W. Pathology of the placenta, membranes and umbilical cord in bacterial, fungal and viral infection in man. In: Naeye RL, Kissane JM, Kaufman N (eds): *Perinatal Diseases*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1981.
 24. Langston C, Kaplan C, et al. Practice guideline for examination of the placenta. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:449-476.
 25. Wang X, Athayde N, Trudinger B. A proinflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1445-1451.
 26. Redline R, Pappin A. Fetal Thrombotic Vacuolopathy: The Clinical Significance of Extensive Avascular Villi. *Hum Pathol* 1995; 26:80-85.
 27. Kraus F, Acheen V. Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: cerebral thrombi and infarcts, coagulopathies, and cerebral palsy. *Hum Pathol* 1999; 30:759-769.
 28. Gómez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:194-201.
 29. Barton Rogers B, Alexander J, Head J, et al. Umbilical vein interleukin-6 levels correlate with the severity of placental inflammation and gestational age. *Hum Pathol* 2002; 33:335-340.
 30. Kim CJ, Yoon BH, Park SS, et al. Acute funisitis of preterm but not term placentas is associated with severe fetal inflammatory response. *Hum Pathol* 2001; 32:623-629.
 31. Yoon BH, Romero R. Fetal exposure to an intraamniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:675-681.
 32. De Felice C, Toti P, Laurin R, et al. Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. *J Pediatr* 2001; 138:101-104.
 33. Wu Y, Colford J. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284:1417-1424.
 34. Grether J, Nelson K, Walsh E, et al. Intrauterine exposure to infection and risk of cerebral palsy in very preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:26-32.
 35. Nelson K, Grether J, Dambrosia J, et al. Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatric Res* 2003; 53:600-607.
 36. Lesión cerebral perinatal. *Clínicas de perinatología*. Vol 4/2000.
 37. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997; 42:1-8.
 38. Dammann O, Leviton A. Brain damage in the newborn: might enhancement of developmentally regulated endogenous protection open a door for prevention. *Pediatrics* 1999; 104:541-550.
 39. Volpe JJ. *Neurología del recién nacido Cuarta Edición*. Julio 2002.
 40. Banker B, Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy. *Arch Neurol* 1962; 7:386-410.
 41. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant. *Pediatr Res* 1990; 27:28-33.
 42. Nwaesei C. Effect of timing of cerebral ultrasonography on the prediction of later neurodevelopmental outcome in high-risk preterm infant. *J Pediatr* 1988; 12:970-975.
 43. Bejar R, Wozniak P, Allard M, et al. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. I. Preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:357-363.
 44. O Shea M, Dammann O. Antecedents of palsy cerebral in the very low-weight preterms. *Clinics Perinatolgy* July 2000.
 45. Cantarino J, Verma U. Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia. *Obstet Gynecol* 2001; 97:135-139.
 46. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Chil Fetal Neonatal Ed* 2000; 83:154-157.
 47. Baud O, Foix-Helias. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infant. *N Engl J Med* 1999; 341:1190-1196.