

## ASOCIACIÓN ENTRE LESIONES PLACENTARIAS Y LESIONES ISQUÉMICO HEMORRÁGICAS CEREBRALES PRECOCES DETECTADAS POR ECOGRAFÍA EN PREMATUROS MENORES DE 1500 GRAMOS Y 32 SEMANAS

*THE RELATIONSHIP BETWEEN PLACENTAL LESIONS AND EARLY HEMORRHAGIC-ISCHEMIC CEREBRAL INJURY IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS*

Dra Mara Vaihinger <sup>a</sup>, Dra Nancy Mazzitelli <sup>b</sup>, Dra Nora Balanian <sup>a</sup>, Dr Carlos Grandi <sup>c</sup>

### Resumen

**Introducción:** El examen histopatológico de la placenta es trascendente para evidenciar desordenes relacionados con el embarazo que se asocian a lesiones isquémico hemorrágicas cerebrales (LIHC) en recién nacidos prematuros (RNPT).

**Objetivo:** Estudiar la asociación entre lesiones placentarias y LIHC precoces detectadas con ecografía en RNPT  $\leq$  1500 g y 32 semanas.

**Material y Métodos:** diseño caso – control. Criterios de inclusión: RNPT  $\geq$  24 y  $\leq$  32 semanas,  $\geq$  500 y  $\leq$  1500 g, nacidos en la Maternidad Sardá entre años 2006 y 2012. Criterios de exclusión: RNPT gemelares, con malformaciones o infecciones intrauterinas específicas y los fallecidos antes de las 24 horas de vida.

**Resultados:** fueron incluidos 198 RNPT, 49 con LIHC (casos) y 149 sin LIHC (controles). No se encontraron diferencias en las lesiones histopatológicas placentarias entre los dos grupos, aunque se apreció una clara tendencia de lesiones inflamatorias en los casos (67.3%) en comparación con los controles (48 %,  $p = 0.018$ ). La ruptura prematura de las membranas ( $p = 0.027$ ) y la corioamnionitis clínica fueron más frecuentes en los casos. Complicaciones fuertemente asociadas a prematurez fueron estadísticamente más evidentes entre los casos. La hemorragia intraventricular fue la lesión cerebral más hallada. El 50% de los casos persistieron con LIHC a las 36-40 semanas, mientras que a mayor edad gestacional el riesgo de LIHC fue menor .

**Conclusiones:** las lesiones histopatológicas placentarias no estuvieron asociadas independientemente a mayor riesgo de LIHC, aunque se observó un predominio de lesiones inflamatorias en los casos.

**Palabras clave:** corioamnionitis, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, prematurez, placenta

a. División Neonatología,

b. Unidad Anatomía Patológica,

c. Epidemiología Perinatal y Bioestadística, Hospital Materno-Infantil Ramón Sardá, Buenos Aires, Argentina  
Maternidad "Ramón Sardá": Esteba de Luca 2151, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: cgrandi@intramed.net

Participación de los autores: Todos contribuyeron al desarrollo e implementación del estudio, análisis de resultados, redacción del artículo y aprobación de su versión final.

Fuente de financiamiento: El presente trabajo de investigación fue realizado con el apoyo de una Beca "Ramón Carrillo-Arturo Oñativia", categoría iniciación, otorgada por el Ministerio de Salud de la Nación, a través de la Comisión Nacional Salud Investiga.

Conflictos de interés: ninguno que declarar

## Abstract

**Introduction:** The histopathological features of the placenta are central for screening a lot of pregnancy related disorders associated to hemorrhagic-ischemic cerebral injury in preterm infants that can jeopardize his long term neurodevelopment.

The objective of this study was to examine the relationship between placental lesions and early hemorrhagic-ischemic cerebral injury in very low birth weight infants (VLBW).

**Methods:** This is a case-control study of VLBW born at Sardá Maternity Hospital, Buenos Aires, between 2006 and 2012. Inclusion criteria's were gestational age  $\geq 24$  and  $\leq 32$  weeks and birth weight between 500 g and 1500 g, Exclusion criteria's were multiple pregnancy, congenital anomalies, intrauterine infections and mortality before 24 hours of life.

**Results:** 198 VLBW were included, 49 cases and 149 controls. There was no significant difference in the incidence of histopathological lesions between the groups, although inflammatory placental lesions predominated in cases (67,3%) compared with controls (48%,  $p= 0.018$ ). Intraventricular hemorrhage was the most common injury. On bivariate analysis inflammation was the only placenta lesion associated with early hemorrhagic-ischemic cerebral injury (OR 7.0, 95% CI 1.54 - 31.71) whereas the risk of severe hemorrhagic-ischemic cerebral injury was twofold greater in the presence of inflammation ( $p= 0.20$ ). After adjusting for perinatal variables, placental lesions were not independently associated with increased risk of hemorrhagic-ischemic cerebral injury. There was a trend towards lesser risk of hemorrhagic-ischemic cerebral injury with increasing gestational age.

**Conclusion:** Placental injuries were not independently associated with hemorrhagic-ischemic cerebral injury within 72 hours of life, although inflammation showed a clear predominance un cases.

**Key words:** chorioamnionitis, intraventricular hemorrhage, leukomalacia, placenta

---

## Introducción

El parto prematuro se asocia a discapacidad y resultados neurológicos adversos, siendo la hemorragia intraventricular (HIV) y las lesiones de la sustancia blanca cerebral (LSBC) las principales etiologías propuestas.<sup>1</sup> Los recién nacidos prematuros (RNPT)  $\leq$  a 32 semanas y  $\leq 1500$  g representan en Argentina el 1.2% del total de recién nacidos (RN) vivos y contribuyen al 33% de la mortalidad infantil con una sobrevida del 60%.<sup>2</sup> En América Latina las lesiones isquémico hemorrágicas cerebrales (LIHC) se observan en el 10% de los RNPT y su frecuencia es mayor a menor edad gestacional (EG).<sup>3</sup>

Los posibles mecanismos responsables de las LIHC son complejos e involucran factores vinculados con el flujo sanguíneo cerebral, la vulnerabilidad intrínseca del oligodendrocito en fase de diferenciación, citoquinas y radicales libres.<sup>4-8</sup>

La ecografía cerebral es útil para detectar HIV, lesiones quísticas y ventriculomegalia (VMG).<sup>9</sup>

La histopatología placentaria permite evaluar lesiones que podrían intervenir en la injuria cerebral directa o indirectamente por el aumento de su asociación con complicaciones neonatales.<sup>10, 11</sup>

La inflamación intrauterina activa las células de la placenta y la decidua para produ-

de cir numerosas citoquinas proinflamatorias en la interface materno-fetal, incluyendo el factor de necrosis tumoral – alfa, interleuquina-1b, interferon-g, interleukina-6 e interleukina-8. El incremento de las citoquinas pro-inflamatorias se asocian con aumento en la incidencia de displasia broncopulmonar y lesiones cerebrales, en especial la HIV y la leucomalacia periventricular, fuertes predictores de compromiso del neurodesarrollo.<sup>12</sup>

Existen controversias sobre la asociación entre corioamnionitis histológica (CH) y LIHC. Así, mientras algunos estudios muestran asociación entre CH y LSBC<sup>13, 14</sup> o HIV,<sup>10, 11, 15</sup> otros no evidencian ninguna asociación entre CH y HIV temprana<sup>16</sup> o LSBC en su forma quística<sup>17</sup> y no quística.<sup>18</sup>

El objetivo del presente estudio fue comparar las lesiones placentarias de hipoperfusión vascular materna y fetal y lesiones inflamatorias agudas y crónicas en RNPT portadores de LIHC detectadas por ecografía cerebral antes de las 72 horas de vida, con las halladas en RNPT sin LIHC.

### Material y métodos

El estudio se desarrolló en la Unidad de Cuidados Intensivos y de Anatomía Patológica del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se trata de un Hospital público de nivel terciario.

El diseño del estudio fue retrospectivo, tipo caso – control. La población fueron los RN vivos  $\geq$  a 500 g y 24 semanas y a  $\leq$  1500 g y 32 semanas entre el 01-01-2006 y el 01-03-2012. Se excluyeron los RNPT gemelares, con malformaciones congénitas, infecciones intrauterinas específicas, los fallecidos en sala de partos o antes de las 24 horas de vida y la falta de información histopatológica de la placenta y ecografía precoz.

La variable dependiente (resultado) fue la ecografía cerebral dentro de las 72 horas

de vida normal o con una o más de las siguientes lesiones: leucomalacia periventricular (LPV) según la clasificación de D'Vries<sup>19</sup>, infarto hemorrágico periventricular (IHP),<sup>20</sup> VMG9, HIV según la clasificación de Papile<sup>21</sup> e hidrocefalia post hemorrágica<sup>21</sup>. La variable independiente fue la lesión placentaria que se clasificó en 4 grupos<sup>22</sup>: 1. Lesiones del compartimiento vascular materno (LCVM, aumento de nudos sinciciales, vasculopatía decidual, múltiples infartos); 2. Lesiones del compartimiento vascular fetal (LCVF, edema velloso, trombosis vascular, vellosidades avasculares), 3. Inflamación<sup>23</sup> (CH, corioamnionitis con vasculitis fetal aguda (CVFA), vasculitis fetal aguda) y 4. Otras lesiones (aumento de la fibrina perivillosa [ $>10\%$ ], villitis de etiología desconocida con vasculopatía fetal oclerativa, villitis de etiología desconocida multifocal sin vasculopatía fetal oclerativa). Se incluyeron variables sociodemográficas, obstétricas: gestas, diabetes,<sup>24</sup> hipertensión arterial (HTA), preeclampsia, eclampsia<sup>25</sup>, restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), ruptura prematura de las membranas (RPM), corioamnionitis clínica, corticoides prenatales, y variables neonatales: EG en semanas completas al parto por fecha de última menstruación o ecografía del 1er trimestre, peso de nacimiento (PN), pequeño para la edad gestacional (PEG,  $<$  percentilo 10 de peso para la edad gestacional de la referencia de la Maternidad Sardá),<sup>26</sup> asfixia<sup>27</sup>, reanimación cardiopulmonar neonatal (RCP),<sup>28</sup> síndrome de dificultad respiratoria (SDR), asistencia respiratoria mecánica (ARM), ductus arterioso permeable (DAP), sepsis (hemocultivos positivos), enterocolitis necrotizante (ECN) según clasificación de Bell modificada<sup>29</sup>, ecografía cerebral entre las 36 y 40 semanas de EG corregida, displasia broncopulmonar (DBP, oxígeno más de 28 días)<sup>30</sup>, retinopatía del prematuro (ROP) según la clasificación internacional<sup>31</sup> y examen neurológico anormal al

egreso.

Todas las placentas se analizaron según técnica de fijación en formol, inclusión en parafina y coloración de los cortes con hematoxilina-eosina. El examen externo de placenta y anexos incluyó: 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. De las membranas ovulares se consignaron las características y anomalías macroscópicas. El profesional de anatomía patológica (NM) desconocía los resultados ecográficos.

La ecografía cerebral se realizó dentro de las primeras 72 horas con un equipo portátil Doppler Color, con transductor de 7.5 mhz, utilizando cortes coronales y parasagitales a través de la fontanela anterior con angulaciones a la derecha e izquierda. Todos los estudios fueron realizados por un médico ecografista (NB) quien desconocía los resultados de la histopatología placentaria.

El análisis estadístico se realizó mediante la determinación de medidas de tendencia central (media, mediana o proporciones según correspondiera) y medidas de dispersión (desvío estándar, intervalo de confianza al 95% de la proporción y rango intercuartílico). El test U de Mann-Whitney y el test t de Student se utilizaron para la comparación de variables continuas (mediana y media, respectivamente).

El riesgo bivariado se calculó mediante el estadístico Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95%. El test de Chi<sup>2</sup> o el test exacto de Fischer, cuando correspondiera, se usó para la comparación de variables categóricas.

El potencial efecto confusor de variables independientes sobre la asociación con las medidas preestablecidas de resultados se exploró mediante la estratificación y modelos de regresión logística múltiple.

Se estimó la bondad del ajuste de los modelos mediante el test de Hosmer-Lemeshow.

Un valor p menor de 0.05 (una cola) se consideró como indicador de significación estadística. Se emplearon los programas Statistica (versión 7, Statsoft, Tulsa, OK, USA), Stata (versión 9.2, Lakeway Drive, Texas) y EPI-INFO (versión 6.0, Stone Mountain, GA, USD Inc.).

De acuerdo con pautas de la OMS, en los estudios epidemiológicos (tipo retrospectivo como el presente) en que el número de participantes es muy alto y que utiliza de datos de historiales médicos, no se requiere consentimiento informado.<sup>32</sup>

### Resultados

En el período del estudio nacieron 44.175 RN vivos; de ellos 628 (1,4%) fueron  $\leq$  1500 gramos y 361 (57.5 %) cumplieron con los criterios de selección. Debido a la falta de ecografía cerebral dentro de las 72 horas de vida (n= 22), ausencia de histopatología placentaria (n=63) y falta de datos en la historia clínica neonatal (n=78) el número final de pacientes incluidos fue de 198 (54,8%), 49 casos (con lesiones US) y 149 controles (sin lesiones US).

En la Tabla 1 se describen las características sociodemográficas y los antecedentes obstétricos según la presencia o ausencia de lesiones ultrasonográficas dentro de las 72 horas de vida. Las madres provenientes del Gran Buenos Aires fueron un 20% más frecuentes en los casos (p = 0,053). El número de consultas prenatales estaba reducido por la corta EG. Tanto la RPM (p = 0.027) como la corioamnionitis clínica fueron más frecuentes en los casos.

La Tabla 2 muestra características neonatales según la presencia de lesiones ultrasonográficas. Tanto la EG como el PN fueron estadísticamente menores en los casos que en los controles. No hubo diferencias por sexos. Todas las entida-

TABLA 1. Características demográficas y antecedentes obstétricos según la presencia o ausencia de lesiones ultrasonográficas cerebrales dentro de las 72 hs de vida (Sardá, 2006-2012)

Característica				p
	Total (n=198)	Con lesión US (n=49)	Sin lesión US (n=149)	
Edad materna (años, media, DS)	25.9 (8.7)	26.5 (7.7)	25.2 (6.2)	0.253
Residencia Gran Bs As, n (%)	128 (64)	37 (75.5)	91 (60.2)	0.053
Pareja estable, n (%)	129 (64.5)	31 (63.2)	98 (64.9)	0.835
Educación materna (años, media (DS)	10.0 (2.7)	10.0 (3.1)	10.0 (2.6)	0.910
Gestas previas, mediana (IIC)	1 (0 - 3)	2 (0 - 3)	1 (0 - 2)	0.108
Hijos vivos, mediana (IIC)	1 (0 - 2)	1 (0 - 3)	1 (0 - 2)	0.085
Fetos muertos, mediana (IIC)	0	0	0	-
No consul. prenatales, mediana (IIC)	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.034
Tabaquismo, n (%)	25 (15.7)	6 (14.6)	19 (16.1)	0.808
Diabetes gestacional, n (%)	4 (2.3)	1 (2.0)	3 (1.9)	0.967
HTA gestacional, n (%)	31 (15.5)	4 (8.3)	26 (17.2)	0.133
Preeclampsia, n (%)	29 (14.5)	4 (8.3)	25 (16.5)	0.159
RCIU, n (%)	16 (8.0)	2 (4.1)	14 (9.3)	0.252
RPM, n (%)	77 (39.7)	26 (53.0)	51 (35.7)	0.027
Corioamnionitis, n (%)	47 (23.5)	16 (32.6)	31 (20.5)	0.082
Corticoides prenatales, n (%)	130 (67)	30 (62.5)	100 (68.5)	0.443

US: ultrasonográfica

IIC: intervalo intercuartil

HTA: hipertensión arterial

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino

RPM: rotura prematura de membranas

des fuertemente asociadas a prematuridad (asfixia, RCP, SDR, días de ARM, DAP, DBP, y mortalidad neonatal) fueron estadísticamente más frecuentes en los casos. La ECN y el examen neurológico anormal al alta fue el doble en los casos, aunque sin alcanzar significación estadística, probablemente por el escaso tamaño muestral. La ROP fue un 7,2% mayor en los casos.

La lesión ultrasonográfica más frecuentemente observada fue la HIV, de las cuales casi un tercio eran graves. En el resto no superaron el 10 %, aunque se destacan los amplios intervalos de confianza. (Tabla 3)

La única entidad histológica asociada estadísticamente a lesiones ultrasonográficas precoces en RNPT fue la inflamación, con más del doble de riesgo en los casos ( $p=0.020$ ); de ésta la lesión más frecuentemente observada fue la CVFA, 15% superior en los casos y marginalmente significativa en comparación con los controles. El resto de las lesiones no mostró diferencias entre ambos grupos. (Tabla 4) Al ajustar por potenciales confundidores ninguna lesión placentaria estuvo asociada a LIHC precoces. La EG mostró un significativo efecto protector, ya que por cada semana de incremento el riesgo de LIHC disminuía 30%. En contraste el

## Lesiones placentarias y hemorragia cerebral

TABLA 2. Características del Recién Nacido según la presencia o ausencia de lesiones ultrasonográficas dentro de las 72 hs de vida (Sardá, 2006- 2012)

Característica	Total (n=198)	Con lesión US (n=49)	Sin lesión US (n=149)	p
Sexo masculino, n (%)	106 (53)	21 (42.8)	85 (56.3)	0,101
EG (semanas), media (DS)	28.0 (2.1)	26.8 (1.9)	28.4 (1.2)	<0.001
PN (g), media (DS)	1072 (256)	1007 (247)	1093 (256)	0.039
PEG, n (%)	16 (8.0)	0	16 (10.6)	-----
Asfixia, n (%)	6 (3.0)	4 (8.1)	2 (1.3)	0.033
RCP, n (%)	70 (35)	30 (61.2)	40 (26.5)	<0.001
SDR, n (%)	172 (86)	47 (96)	125 (82.7)	0.021
ARM (días), mediana (IIC)	1 (0 – 7)	3 (1 – 11)	1 (0 – 6)	<0.001
DAP, n (%)	104 (52)	34 (69.3)	70 (46.3)	0.005
Sepsis, n (%)	42 (21)	11 (22.4)	31 (20.5)	0.774
ECN, n (%)	17 (8.5)	7 (14.3)	10 (6.6)	0.094
DBP, n (%)	42/171 (24.5)	17/36 (47.2)	25/135 (18.5)	<0.001
ROP, n (%)	46/167 (27.5)	11/33 (33.3)	35/134 (26.1)	0.406
Examen Neurológico Anormal, n (%)	15/167 (8.9)	5/33 (15.1)	10/134 (7.4)	0.161
Fallecido al egreso, n (%)	22 (11.1)	14 (28.5)	8 (5.3)	<0.001

US: ultrasonográfica; EG: edad gestacional; PN: peso al nacer; PEG: pequeño para la edad gestacional (< percentilo 10) 26; RCP: reanimación cardiopulmonar; SDR: síndrome dificultad respiratoria; ARM: asistencia respiratoria mecánica; DAP: ductus arterioso permeable; ECN: enterocolitis necrotizante; DBP: displasia broncopulmonar; ROP: retinopatía del prematuro.

riesgo asociado a inflamación se redujo 4 veces (7.0 vs 1.72), manteniendo su significación estadística solamente en el biivariado. (Tabla 5) El ajuste del modelo fue adecuado.

### Discusión

Este es, de nuestro conocimiento, el primer estudio latinoamericano que exploró la asociación entre lesiones placentarias y la presencia de LIHC detectadas precozmente.

No se encontraron diferencias en las lesiones histológicas placentarias entre los dos grupos luego del ajuste por confundidores, aunque se pudo apreciar una mayor prevalencia de lesiones inflamatorias en los casos (67.3%) en comparación con

los controles (48 %, p = 0.018).

La mayor frecuencia de RPM (p < 0.027) y corioamnionitis clínica en los casos puede atribuirse a la mayor incidencia de inflamación, en particular la CVFA en la placenta. Esto coincide con otros reportes; un estudio de cohorte prospectivo en el que se enrolaron 74 RNPT menores de 32 semanas y se midieron citocinas pro inflamatorias en sangre, aquellos con RPM tenían niveles más elevados de citocinas y las LIHC fueron más frecuentes. 7 La frecuencia de HTA gestacional y preeclampsia fueron el doble en los controles. Esta observación coincide con la de otros autores en donde también se observó menor incidencia de HIV grave en RNPT de madres con HTA gestacional que en

TABLA 3. Lesiones cerebrales dentro de las 72 hs de vida (Sardá, 2006-2012)

Lesión	n a	% b	IC 95%
Hemorragia intraventricular <sup>3</sup> grado 1	42	85.7	73-93
Hemorragia intraventricular <sup>3</sup> grado 3	12	24.5	14.6-38
Leucomalacia periventricular	4	8.1	3.2-19.2
Infarto hemorrágico periventricular	5	10.2	4.4-21.7
Ventriculomegalia	5	10.2	4.4-21.7
Hidrocefalia post-hemorrágica	1	2.0	0.3-10.7
Otras	3	6.1	2.1-16.5

a: la suma es mayor a 49 debido a la presencia de más de una lesión por caso

b: la suma es mayor a 100 % debido a la presencia de más de una lesión por caso

IC: intervalo de confianza.

aquellos cuyas madres no presentaron HTA gestacional ( $p < 0.001$ ).<sup>33</sup> No se sabe con certeza cuál es el mecanismo por el cual la HTA gestacional puede reducir la incidencia de HIV pero podría estar relacionado con una maduración cerebral acelerada.<sup>34</sup>

La RCIU también fue el doble en los con-

troles a diferencia de otros reportes en donde se asoció con aumento de la ecogenicidad como expresión de LSBC.<sup>35</sup> La discrepancia puede atribuirse a que una proporción importante de RCIU en nuestro estudio fue secundaria a HTA gestacional y preeclampsia.

Tanto la EG como el PN fueron estadísti-

Tabla 4. Lesiones placentarias (n,%) según la ausencia o la presencia de lesiones ultrasonográficas dentro de las 72 hs de vida (Sardá, 2006-2012)

Lesión	Total (n=198)	Con lesión US (n=49)	Sin lesión US (n=149)	p
<sup>3</sup> 1	171 (85.9)	43 (87.6)	128 (85.3)	0.672
Número de lesiones				
1	113 (56.5)	26 (53.0)	87 (58.0)	0.502
2	52 (26.0)	16 (32.6)	36 (24.0)	0.231
2	6 (3.0)	1 (2.0)	5 (3.3)	0.541
LCVM <sup>3</sup> 1	52 (26.0)	13 (26.5)	39 (26)	0.941
LCVF <sup>3</sup> 1	24 (12.0)	6 (12.2)	18 (12.0)	0.963
Inflamación	105 (52.5)	33 (67.3)	72 (48.0)	0.018
CH	20 (10)	7 (14.3)	13 (8.6)	0.191
CVFA	79 (39.7)	25 (51.2)	54 (36.0)	0.062
VFA	3 (1.5)	0	3 (2.0)	-----
Otras	14 (7.0)	3 (6.1)	11 (7.3)	0.532

US: ultrasonografica; LCVM: lesiones del Compartimiento Vascular Materno; LCVF: lesiones del Compartimiento Vascular Fetal; CVFA: corioamnionitis con vasculitis fetal aguda; CH: corioamnionitis histológica; CVFA: corioamnionitis con vasculitis fetal aguda; VFA: vasculitis fetal aguda.

## Lesiones placentarias y hemorragia cerebral

TABLA 5. Riesgos crudos y ajustados (IC 95%) por regresión logística de lesiones ultrasonográficas dentro de las 72 hs vida asociadas a lesiones placentarias (Sardá, 2006 - 2012)

Variable	OR crudo	IC 95%	Odds Ratio ajustado *	IC 95%	p
Lesión placentaria <sup>31</sup>	1.12	0.42 - 2.99	1.15	0.40 - 3.33	0.787
LCVM	0.76	0.38 - 1.51	1.15	0.51 - 2.57	0.728
LCVF	0.90	0.38 - 2.16	0.61	0.21 - 1.70	0.346
Inflamación	7.00	1.54 - 31.71	1.72	0.77 - 3.85	0.185
CVFA	1.81	0.93 - 3.50	1.28	0.60 - 2.75	0.516
Otras lesiones	0.73	0.19 - 2.71	1.30	0.29 - 5.73	0.727
Asfixia	6.35	1.06 - 37.78	4.36	0.62 - 30.7	0.138
Edad gestacional	0.69	0.58 - 0.81	0.70	0.58 - 0.85	<0.001

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; LCVM: lesiones del Compartimiento Vascular Materno; LCVF: lesiones del Compartimiento Vascular Fetal; CVFA: corioamnionitis con vasculitis fetal aguda

\* Ajustado para educación materna (años), preeclampsia, corticoides prenatales, sexo, edad gestacional y asfixia.

camente menores en los casos, en concordancia con la patogenia de la HIV y de la LPV. En la Maternidad Sardá la incidencia de HIV y LPV entre las 25 y 28 semanas de EG es del 13% y 4% respectivamente, mientras que entre las 29 y 32 semanas es del 4% y 0% respectivamente. <sup>36</sup>

Los PEG fueron exclusivamente controles lo cual pudo haber sido secundario a la alta proporción de HTA y preeclampsia en este grupo de pacientes (45%).

Casi todas las complicaciones neonatales y la mortalidad fueron estadísticamente más frecuentes en los casos, atribuible a su mayor inmadurez.

Dentro de las LIHC dentro de las 72 hs de vida (Tabla 3) la HIV fue la más frecuente, siendo coincidente con la epidemiología de las LIHC. <sup>4</sup>

Entre los sobrevivientes se observó que en el 50% de los casos las LIHC persistían a las 36-40 semanas postconcepcionales comparado con el 15.9% de los controles (OR 5.39 (IC 95% 2.11 - 13.9, <0.001), a expensas de la HIV (especialmente formas graves), LPV (p = 0.021) y VMG (p = 0.001) (datos no presentados). Esto coincide con otro estudio en donde

se destacó como complicaciones de las HIV a la HPH y las LSBC. <sup>4</sup>

En el análisis bivariado se observó que de los cuatro grupos de lesiones placentarias, la inflamación fue la única asociada estadísticamente a LIHC y de éstas la CVFA fue la más frecuente (Tabla 5). Sin embargo cuando se ajustó por potenciales confundidores ninguna lesión placentaria se asoció a LIHC. Existen controversias en relación al rol de la corioamnionitis como factor de riesgo, independientemente de la edad gestacional, para resultados neurológicos adversos. Recientemente el estudio multicéntrico ELGAN (Extremely Low Gestational Age Newborn) 13 proporcionó evidencia epidemiológica a favor del rol de la inflamación prenatal en las LSBC y parálisis cerebral (PC). El presente estudio coincide en cuanto a la identificación de la inflamación como la lesión más frecuentemente hallada en los casos, de los cuales el 50% presentó ultrasonografía patológica a las 36-40 semanas, siendo la VMG la lesión predominante (34.3%).

Harteman y col. 14 comunicaron que los IHP detectados por ultrasonografía en 46 pretérminos < 34 semanas de EG antes

de las 96 horas de vida se asociaron con CH (37%) y funisitis (26%). En nuestra serie la presencia de IHP fue muy baja a las 72 hs vida (10.2%).

Perrone y col.<sup>11</sup> analizaron prospectivamente la histopatología de 105 placentas de RNPT entre 23 y 31 semanas, observando que los RNPT con inflamación placentaria eran más pequeños y tenían más riesgo de desarrollar HIV ( $p=0.002$ ). También Moscuza y col.<sup>15</sup> incluyeron retrospectivamente 122 pacientes entre 26 y 35 semanas y encontraron mayor riesgo de HIV en los que tenían CH y funisitis ( $p=0.001$ ). Sin embargo Sarkar y col.<sup>16</sup> en un estudio prospectivo con 62 RNPT  $\leq 28$  semanas no encontraron asociación entre CH y HIV, lo que atribuyen a la alta tasa de corticoides prenatales (90%).

En un estudio prospectivo que incluyó 628 RNPT  $\leq 32$  semanas con un 48% de CH, si bien la CH se asoció a HIV severa no se evidenció mayores compromisos en el neurodesarrollo en relación a los controles.<sup>17</sup> Chau y col.<sup>18</sup> en un estudio prospectivo con 92 RNPT entre 24 y 32 semanas de EG con histopatología placentaria y resonancia magnética precoz y al término, no evidenciaron asociación entre CH y LSBC.

La ventaja de nuestro trabajo es que se pudo evaluar la asociación entre LIHC y lesiones placentarias detectadas por los mismos operadores, lo que disminuyó la probabilidad de error sistemático. La limitación es que por tratarse de un estudio retrospectivo hubo pérdida de información.

### Conclusiones

Las LIHC son una importante complicación del RNPT. No se encontraron diferencias en las lesiones histológicas placentarias entre los dos grupos, aunque se observó una clara prevalencia de lesiones inflamatorias en los portadores de lesiones ultrasonográficas. La patología placentaria en el RNPT con LIHC refleja enfermedades subyacentes y condicio-

nes clínicas que podrían interactuar con los mecanismos patogénicos de las LIHC.

### Bibliografía

1. Shalak L, Perlman J. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant: current concepts. *Clin Perinatol* 2002; 29(4): 745-63.
2. Lomuto C. Situación de la Salud Perinatal: República Argentina 2007. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 2009; 28(3): 135-44.
3. Grandi C, Rojas E, Solana C, Larguía M. Estadística Neocosur, Hospital Materno infantil Ramón Sardá, 2009. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 2009; 28(4): 171-77.
4. McCrea H, Ment L. The diagnosis, management and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2008; 35(4):777-92.
5. Khwaja O, Volpe J. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93 (2):153-61.
6. Back S, Riddle A, McClure M. Maturation-Dependent Vulnerability of perinatal white matter in premature birth. *Stroke* 2007; 38:724-30.
7. Hansen-Pupp I, Harlin S, Berg A. Circulating interferon-gamma and white matter brain damage in preterm infants. *Pediatr Res* 2005; 58: 946-52.
- 8- Porallaa C, Hertfelderb H, Oldenburg J, Müllera A, et al. Elevated interleukin-6 concentration and alterations of the coagulation system are associated with the development of intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *Neonatology* 2012;102:270-75.
9. Ment L, Bada H, Barnes P, Grant P, et al. Practice parameter: Neuroimaging of the neonate. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002;58:1726-38.
10. Salafia C, Minior V, Rosenkrantz T, Pezullo J, et al. Maternal placental and neonatal associations with early germinal matrix/intraventricular hemorrhage in infants born before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 1995;12(6):429-36.
11. Perrone S, Toti P, Toti M, Badii S, et al. Perinatal outcome and placental histological characteristics: a single-center study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25 Suppl 1:110-13.
12. Yoon B, Romero R, Yang S, Jun J, Kim I,

- et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1433-40.
13. Leviton A, Allred E, Kuban K, Hecht J, et al. Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant's placenta predict white matter damage and later cerebral palsy. *The ELGAN study. Pediatr Res* 2010; 67: 95-101.
14. Harteman J, Nikkels P, Kwee A, Groenendaal F, et al. Patterns of placental pathology in preterm infants with a periventricular haemorrhagic infarction: Association with time of onset and clinical presentation. *Placenta* 2012; 33: 839-44.
15. Moscuzza F, Belcari F, Nardini V, Bartoli A, et al. Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(5):319-23.
16. Sarkar S, Kaplan C, Wiswell T, Spitzer A. Histological chorioamnionitis and the risk of early intraventricular hemorrhage in infants born  $\leq$  28 weeks gestation. *J Perinatol* 2005; 25; 749-52.
17. Henderson L, Russell L, Robertson C, Liang Y, et al. Neonatal and neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with histologic chorioamnionitis. *J Pediatr* 2011;158(3): 397- 402.
18. Chau V, Poskitt K, McFadden D, Bowen-Roberts T, et al. Effect of chorioamnionitis on brain development and injury in premature newborns. *Ann Neurol* 2009 Aug;66(2):155-64.
19. Govaert P, De Vries L. *An Atlas of Neonatal Brain Sonography*. London: MacKeith Press; 1997.
20. Bassan H, Benson C, Limperopoulos C, Feldman H, et al. Ultrasonographic features and severity scoring of periventricular hemorrhagic infarction in relation to risk factors and outcome. *Pediatrics* 2006;117(6):2111-18.
21. Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
22. Redline R. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 2008; 29 Suppl A : 86-91.
23. Redline R. Inflammatory response in acute chorioamnionitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17(1):20-25.
24. Basualdo M, Di Marco I, Bourlot B, Ramirez M, et al. *Diabetes y embarazo: Guía de Práctica Clínica*. Maternidad Sardá. 2010. [Disponible en: [http://www.sarda.org.ar/Profesionales/Guias\\_y\\_Trabajos/Guias\\_de\\_Practica\\_Clinica](http://www.sarda.org.ar/Profesionales/Guias_y_Trabajos/Guias_de_Practica_Clinica)] [Consulta: 11 de marzo de 2013].
25. Lapidus A et al. *Guía para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión en el Embarazo*. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Min.Salud. Argentina, 2da edición 2010. [Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/promin/archivos/pdf/Guia\\_Hipertension.pdf](http://www.msal.gov.ar/promin/archivos/pdf/Guia_Hipertension.pdf)] [Consulta: 13 de febrero de 2013].
26. San Pedro M, Grandi C, Largaía M, Solana C. *Estándar de peso para la edad gestacional en 55706 recién nacidos sanos de una maternidad pública de Buenos Aires*. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61:15-22.
27. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Care of the neonate*. In: Gilstrap L, Oh W, editors. *Guidelines for Perinatal care*. 5th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2002: 187-98.
28. American Heart Association/ American Academy of Pediatrics. *Manual de Reanimación Neonatal*. 5ta ed, American Heart Association, 2006
29. Rabasa C. *Enterocolitis necrotizante*. En Martínez Ferro M, ed. *Neonatología quirúrgica*. Buenos Aires, Argentina: Grupo Guía SA; 2004: 527-44.
30. Bancalari E, Claire N, Sosenko I. *Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition*. *Semin Neonatol* 2003; 8, 63-71.
31. Benitez, A, Visintin P. *Que es la retinopatía del prematuro. En Prevención de la ceguera en la infancia por retinopatía del prematuro*. Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Nación y UNICEF, 2008: 12-19.
32. Organización Mundial de la Salud. *Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Pautas Internacionales para la Evaluación Ética de los Estudios Epidemiológicos*. Ginebra, 1991.
33. Perlman J, Risser R, Gee J. *Pregnancy induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants*. *Pediatr Neurol* 1997; 7: 29-33.

34. Hamid A. *Fetal cerebral maturation in hypertensive disorders of pregnancy*. *Obstet Gynecol* 1984;63: 214 -19.
35. McElrath T, Allred E, Boggess A, Kuban K, et al. *Maternal antenatal complications and the risk of neonatal cerebral white matter damage and later cerebral palsy in children born at an extremely low gestational age*. *Am J Epidemiol* 2009;170:819 –28.
36. Grandi C, Rojas E, Solana C, Larguía M. *Estadísticas NEOCOSUR del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá" 2009*. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 2010; 29(4): 171-77.