

# La Placenta y el Neurodesarrollo en Recién Nacidos Prematuros

Jarred Garfinkle, MDCM,\* Steven P. Miller, MDCM, MAS\*

\*Department of Pediatrics, University of Toronto and The Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada

## Brechas en Educación

1. Los clínicos debieran reconocer que los neonatos prematuros están en riesgo de déficit del neurodesarrollo secundario a injuria y alteración madurativa del cerebro.
2. Los proveedores neonatales deberían comprender las implicancias de la insuficiencia placentaria y corioamnionitis en el neurodesarrollo de los neonatos prematuros.

## Resumen

En el cuidado de niños prematuros, un desafío mayor se basa en la comprensión de los contribuyentes a la dismaduración e injuria del cerebro, los cuales sirven como precursores del déficit del neurodesarrollo en la infancia. Además de las varias exposiciones adversas que el RN prematuro encuentra en la vida postnatal, los antecedentes de la placenta del parto prematuro antes y después, pueden afectar la dismaduración e injuria del cerebro. La placenta anormal es una frecuente complicación del embarazo, y las patologías placentarias, tales como la insuficiencia placentaria y la corioamnionitis aguda, con frecuencia preceden al parto prematuro.

La insuficiencia placentaria es la causa principal de la restricción del crecimiento fetal y actúa vía la hipoxia crónica fetal. Durante la hipoxia fetal, la redistribución del gasto cardíaco al cerebro representa una importante respuesta adaptativa fetal; sin embargo, la protección vascular del cerebro no asegura el crecimiento cerebral normal. La restricción del crecimiento fetal temprano, que está asociada con una placenta hipermadura y mal perfundida, resulta en déficit del neurodesarrollo independiente de la duración de la gestación en recién nacidos prematuros. La corioamnionitis aguda está caracterizada por la infiltración de la placenta por células inmunes y con frecuencia resulta de infección que induce respuesta inflamatoria. La corioamnionitis puede llevar a síndrome de respuesta fetal inflamatoria y parto pretérmino, y entonces puede agregar a la injuria cerebral neonatal subsiguiente. La salud placentaria debería ser examinada para la comprensión de los orígenes de la dismadurez e injuria del cerebro prematuro, y el subsiguiente déficit del neurodesarrollo.

**Objetivos** Luego de la lectura, los lectores deberían poder:

- 1- Describir las características de la dismadurez e injuria del cerebro pretérmino
- 2- Discutir la fisiopatología de la protección cerebral en la insuficiencia placentaria.
- 3- Describir la fisiopatología del síndrome de respuesta inflamatoria fetal en la corioamnionitis

## INTRODUCCIÓN

Pese a que las tasas de sobrevivencia de los neonatos muy PT han aumentado en décadas recientes, reflejando avances crecientes en el cuidado intensivo neonatal, el nacimiento prematuro continúa siendo una causa mayor de discapacidad en la infancia y durante la vida (1). La OMS estima que aproximadamente 15 millones de infantes prematuros (1 cada 10 nacidos vivos) nacen con menos de 37 semanas de gestación en todo el mundo cada año. Entre los sobrevivientes de nacimiento MPT, que es definido como nacer con  $\leq 32$  semanas de gestación, aproximadamente 5% a 10% tienen déficits motores mayores tales como PC pero una proporción mucho mayor tiene alteraciones cognitivas, conductuales, o sensoriales que se manifiestan más tarde en la niñez (2, 3). Estos déficits relativamente leves resultan en dificultades académicas y persisten hasta la adultez (4, 5). La carga económica y social del nacimiento prematuro es, por lo tanto, considerable.

En la última década, la vulnerabilidad del cerebro prematuro está siendo crecientemente reconocida como un problema de *dismaduración* más que exclusivamente por injurias necróticas (6). Muchos grupos han mostrado que aspectos del curso postnatal del neonato pretérmino- incluyendo la ventilación mecánica, infecciones, malnutrición, y procedimientos dolorosos- contribuyen a la dismaduración del cerebro (7, 8, 9). Sin embargo, dado que el nacimiento prematuro es un síndrome con frecuencia atribuible a patologías placentarias, la dismaduración del cerebro que lleva a posteriores déficits en el neurodesarrollo puede tener sus orígenes en la perturbación de la fisiología del útero. Hay importante evidencia de que el cerebro del feto que nacerá prematuro está funcionalmente alterado en relación al del feto que subsiguientemente nacerá a término (10). En un estudio primero en su clase de 36 mujeres gestantes, Thomason et al mostraron que la conectividad del cerebro estuvo disminuida en fetos que subsiguientemente nacieron prematuros, sugiriendo que el déficit del neurodesarrollo después del parto prematuro puede tener orígenes intraútero (10). En otras palabras, el cerebro del feto destinado a ser nacido prematuro puede desviarse de su trayectoria normal de desarrollo, presumiblemente relacionado, al menos en parte, al ambiente in utero que llevará eventualmente al nacimiento prematuro.

La placenta es el tejido clave regulando el ambiente fetal, mediando el intercambio de nutrientes y productos de desecho entre las circulaciones materna y fetal. Las alteraciones de la placenta se encuentran en muchas condiciones antenatales que llevan al nacimiento prematuro y pueden contribuir a pobre neurodesarrollo (Figura). Estas alteraciones pueden ser clasificadas en forma amplia como placenta malperfundida y placenta inflamada. La placenta malperfundida, como en la insuficiencia placentaria, es un precursor común de la restricción del crecimiento fetal (RCF) y preeclampsia, los cuales pueden preceder y complicar el parto prematuro (11).

La placenta inflamada, como en la corioamnionitis aguda, es un gatillo para el parto prematuro, y puede llevar al síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS) a través de la liberación de citocinas proinflamatorias (12).

Una mejor comprensión de la relación entre la placenta y el neurodesarrollo es necesaria para completamente diseñar estrategias neuroprotectoras, muchas de las cuales tendrán que comenzar in utero.

### **LESIÓN DE SUSTANCIA BLANCA Y DISMADURACIÓN DEL CEREBRO EN RN PRETÉRMINO**

La lesión de la sustancia blanca (LSB) es la forma más común de injuria cerebral en neonatos prematuros y varía considerablemente en severidad. LSB comprende dos grupos mayores de patología: necrosis focal, que va desde lesiones quísticas hasta microscópicas y difusas no-necróticas (13). LSB está unida en modelos experimentales y estudios clínicos a isquemia, infección e inflamación (6). La necrosis quística focal, distintiva de la leucomalacia periventricular (LPV), se localiza en la sustancia blanca adyacente a los ventrículos. Estas grandes lesiones necróticas se han vuelto poco comunes en las cohortes contemporáneas de neonatos pretérmino, y la LSB difusa es ahora la lesión predominante en la mayoría de los neonatos prematuros. En los estudios de resonancia magnética (RMI), LSB aparece como áreas de anomalías de la señal (14). Patológicamente, LSB difusa está marcada por lesión degenerativa y regeneración de preoligodendrocitos, una línea celular progenitora mitóticamente activa que hace su pico como línea celular entre las 23 y 32 semanas de gestación, y luego falla en madurar hacia oligodendrocitos productores de mielina (6). Hay algunas sugerencias de que la prevalencia de la LSB ha disminuido en las últimas dos décadas (15).



**Figura.** Conceptualización de la vía de los trastornos placentarios a las alteraciones del neurodesarrollo.

SRIF= Síndrome de respuesta inflamatoria fetal.

En la RMI diagnóstica, LSB representa el aspecto más fácilmente percibido de las anomalías del cerebro en neonatos prematuros. Sin embargo, no da completamente cuenta de la carga de discapacidad del neurodesarrollo en esta población (14). El desarrollo alterado de la sustancia blanca, las estructuras subcorticales, el cerebelo y la corteza contribuyen más a la discapacidad del neurodesarrollo después del nacimiento prematuro (9, 14). Entonces la dismaduración cerebral, más que la injuria, es la anomalía cerebral primaria en las cohortes contemporáneas de neonatos prematuros (6). En la sustancia blanca, la detención del desarrollo de los preoligodendrocitos previene su maduración hacia oligodendrocitos mielinizantes y resulta en mielinización anormal. En la sustancia gris de los neonatos prematuros, la reducción en la arborización neuronal y la proliferación neuronal, más que la muerte neuronal, está implicada en la reducción del volumen cortical (6).

## **NACIMIENTO PREMATURO Y LA PLACENTA**

Pese a que el nacimiento prematuro es visto con frecuencia como un proceso o resultado único, numerosos mecanismos biológicos, incluyendo variantes en loci genéticos maternos, llevan al parto prematuro (16, 17). Pese a esfuerzos significativos, estos pasos etiológicos son poco comprendidos y clasificados variablemente. El enfoque más básico clasifica el nacimiento prematuro como espontáneo o indicado. Sin embargo, este esquema falla al separar condiciones heterogéneas. Por ejemplo, el nacimiento prematuro en el contexto de hemorragia materna y RCF son ambos considerados "indicados", pero sus antecedentes y mecanismos son divergentes.

En 2009, un grupo de trabajo reunido por la Conferencia de la Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth (Alianza Global para prevenir la prematuridad y muerte al nacer) propuso un sistema de clasificación basado en fenotipos clínicos más que en etiologías diferentes (16). Cada fenotipo fue definido por las características de la mujer gestante, el feto, la placenta, signos de parturición, y la forma de parto. Las características de la placenta incluyeron evidencia histológica de vasculitis/infarto/necrosis y corioamnionitis histológica (16). Utilizando este concepto de fenotipo, los investigadores del NICHD buscaron agrupar el parto prematuro espontáneo en 9 potenciales fenotipos. Dos de los fenotipos más comunes fueron "infección/inflamación" y "disfunción placentaria" (18). La mayoría de las mujeres (78%) tuvieron múltiples fenotipos. Interesantemente, ellos encontraron que las mujeres blancas tuvieron más insuficiencia placentaria que las mujeres no-blancas, y que la infección/inflamación estuvo asociada con parto prematuro espontáneo más temprano comparado con otros fenotipos. Sin embargo, no relacionaron el fenotipo con el posterior neurodesarrollo.

Es importante considerar el manejo antenatal de la mujer embarazada en riesgo de parto prematuro para promover la salud del cerebro del neonato prematuro. El manejo antenatal del parto prematuro previsto incluye corticosteroides, cuando el parto antes de 34 semanas de gestación se anticipa dentro de los siguientes 7 días, y sulfato de magnesio en las 24 horas previas al nacimiento. Dada la naturaleza sindrómica del parto prematuro, ambas terapias son prescritas sin importar la enfermedad placentaria, y sus mecanismos protectores del cerebro son hasta cierto punto desconocidos.

## **INSUFICIENCIA PLACENTARIA**

La insuficiencia placentaria es un fenotipo clínico ampliamente caracterizado por malperfusión vascular materna, isquemia placentaria e hipoxia crónica (19). Clínicamente, está asociada con 3 condiciones materno-fetales: preeclampsia, desprendimiento placentario, y RCF. Combinadas, estas 3 condiciones contribuyen a más de la mitad de los nacimientos prematuros por indicación médica (20).

Fisiopatológicamente, la insuficiencia placentaria resulta cuando las arterias en espiral maternas no desarrollan la reducción fisiológica en resistencia y el aumento del flujo necesario para perfundir el espacio intervilloso de la placenta (21). Al principio de la gestación, el trofoblasto remodela las arterias espiraladas uterinas en vasos altamente dilatados. La placenta juega un rol crítico en la oxigenación del feto y transporta metabolitos esenciales vía el circuito materno-fetal.

La insuficiencia placentaria, como una alteración de la función placentaria, no está definida por ninguna figura histopatológica. Más aún, no existe sistema de clasificación universalmente aceptado para las lesiones hipóxicas de la placenta. En 2016, un grupo de consenso de un workshop internacional (Grupo de Trabajo de la Placenta de Amsterdam) propuso un sistema abarcativo de clasificación que dicotomizó los procesos vasculares placentarios en malperfusión *materna* y *fetal* (22). A grosso modo, la malperfusión vascular materna está caracterizada por hipoplasia placentaria (peso de la placenta en percentilo  $\leq 10$  para la EG), infarto, y hemorragia retroplacentaria; microscópicamente, está caracterizada por hipoplasia vellosa distal y maduración vellosa acelerada para la EG. La edad placentaria acelerada para la gestación es pensada como una respuesta adaptativa a la hipoxia crónica, y la experiencia del patólogo es de vital importancia en identificar la hipermaduración placentaria (11, 23). La malperfusión vascular fetal posiblemente ocurre debido a obstrucción en el flujo sanguíneo fetal, y es caracterizada por trombosis y vellosidades segmentarias avasculares (22).

La ultrasonografía obstétrica puede prestar una visión dentro de la circulación uteroplacentaria y proveer una medida para la severidad de la insuficiencia placentaria. En los trimestres primero y segundo, el aumento de la impedancia en el flujo de las arterias uterinas, medido con velocimetría Doppler, predice la insuficiencia placentaria (24, 25). En los trimestres segundo y tercero, el flujo de la arteria umbilical correlaciona con la resistencia del flujo en la microcirculación placentaria. Las guías actuales recomiendan el uso del examen Doppler de la arteria umbilical en el marco de la sospecha de RCF, porque disminuye significativamente la posibilidad de inducción del parto, cesárea, y muertes perinatales (24, 26). En la medida que la insuficiencia placentaria empeora, el feto compensa desviando deliberadamente la sangre desde lechos vasculares no esenciales hacia el cerebro, y este fenómeno es manifestado por la resistencia reducida en las arterias cerebrales (27).

RCF se refiere a un feto que no ha alcanzado su potencial de crecimiento biológicamente determinado debido a un proceso patológico (28, 29). Las anomalías congénitas deberían estar ausentes al diagnosticar RCF. Una definición reciente de consenso de RCF clasificó el RCF temprano al instalado antes de las 32 semanas de gestación, y RCF tardío al que comienza a las 32 semanas o posterior, pero este aspecto de la definición ha sido aplicado inconsistentemente en los estudios (29). RCF

temprano, más que el tardío, es una preocupación clave en los neonatos prematuros, La mayoría, pero no todos, los neonatos nacidos después de RCF son PEG, definidos como tener PN menores al percentilo 10 para la EG y sexo. Importante, no todos los fetos nacidos PEG tienen RCF, y los estudios que igualan ambas poblaciones deben ser interpretados cuidadosamente. El feto responde a la hipoxia crónica enlenteciendo su ritmo de crecimiento y redistribuyendo el gasto cardíaco hacia el cerebro, corazón y adrenales (30). Contrario a su nombre "protección del cerebro" (brain sparing) en RCF no asegura neurodesarrollo normal. En efecto, la vasodilatación de la arteria cerebral media, la arteria cerebral más investigada en la ultrasonografía fetal clínica, refleja un estadio avanzado de malperfusión fetal y ocurre siguiendo la vasodilatación de otras arterias cerebrales (31). La protección del cerebro puede mitigar la injuria cerebral conservando la energía y preservando el flujo sanguíneo cerebral en regiones críticas, pero de ningún modo asegura neurodesarrollo típico. Después del RCF, los niños nacidos a término están en riesgo aumentado de déficit del neurodesarrollo y PC comparados con controles pareados sin RCF y niños nacidos PEG sin RCF (32, 33). Los niños nacidos PT después de RCF tienen mayor frecuencia de déficits cognitivos y de aprendizaje comparados con niños nacidos PT por otras razones (34, 35). En un estudio de una cohorte grande francesa de niños PT, aquellos nacidos PEG, que posiblemente representaban un grupo diluido de neonatos con RCF, tuvieron aproximadamente el doble de carga de dificultades cognitivas y escolares que aquellos nacidos apropiados para EG (34).

Los principales determinantes del resultado del neurodesarrollo en prematuros con RCF son la severidad de la insuficiencia placentaria (medida por ultrasonografía obstétrica), la EG al inicio del RCF, y la EG al nacer (36, 37). Los neonatos prematuros con RCF que manifiestan protección cerebral in utero están en riesgo aumentado para neurocomportamiento neonatal alterado comparado con aquellos con velocimetría anormal de la arteria umbilical aislada (38). En un subanálisis del Estudio de Flujo umbilical y fetal en Europa, que randomizó tempranamente fetos con dos estrategias de vigilancia, las anomalías del flujo sanguíneo cerebral fueron más predictivas de déficit del neurodesarrollo que las morbilidades clásicas neonatales (39). Como tal, al manejar RCF, el grado de compromiso in utero debe ser sopesado contra las exposiciones adversas asociadas con el nacimiento prematuro y el cuidado intensivo neonatal al adjudicar el mejor momento para el parto. El momento óptimo para el nacimiento de fetos con RCF y los mejores medios de vigilancia fetal son aún desconocidos (28, 40).

La lesión cerebral adquirida es común en fetos con RCF temprana (29, 41). En una serie prospectiva de un solo centro de 90 gestaciones con RCF con hallazgos anormales en el Doppler de la arteria umbilical y parto entre las 28 a 34 semanas de gestación, 40% tuvo injuria cerebral postnatal (ejemplo, HIV y LPV) comparado con 12% en controles pareados por EG adecuados para EG. Otra vez, aquellos con redistribución de la arteria

cerebral media tuvieron mayor riesgo de lesión cerebral (41). Sin embargo, estudios observacionales no reportan una asociación consistente entre HIV y RCF, con algunos sugiriendo que realmente el RCF es protector contra HIV en neonatos prematuros (42). En cuanto a la maduración cerebral, la sustancia gris parece ser particularmente vulnerable en neonatos prematuros con RCF. Estudios empleando RMN han mostrado que los RNPT con RCF volumen reducido de la sustancia gris cortical y discordancia de las circunvoluciones (43, 44). Estudios de neuropatología en neonatos con RCF han demostrado una reducción en el número de neuronas corticales relacionadas con controles (45). Más allá de la corteza, la mielinización de la sustancia blanca y los volúmenes del hipocampo y el cerebelo también están reducidos en prematuros con RCF (46).

Pocas opciones terapéuticas existen para reducir la injuria y dismaduración cerebral en neonatos prematuros nacidos luego de insuficiencia placentaria. La aspirina diaria en embarazos de alto riesgo de insuficiencia placentaria reduce la frecuencia de RCF y es actualmente recomendada en tales escenarios (28). En adición, cuando hay una real posibilidad de parto médicamente indicado antes de las 34 semanas de EG, están indicados los corticoides antenatales (28). En el marco de la insuficiencia placentaria, sin embargo, los efectos de los glucocorticoides antenatales son inciertos. Estudios retrospectivos, observacionales de neonatos PEG, muchos de los cuales fueron presumiblemente restringidos en crecimiento, han arrojado resultados conflictivos acerca de los efectos de los esteroides antenatales sobre los resultados mortalidad y neurodesarrollo (47). Fisiológicamente, varias líneas de razonamiento sugieren que neonatos PT con RCF pueden no beneficiarse de los esteroides antenatales en la misma medida que aquéllos sin RCF. Estos incluyen elevados niveles de esteroides endógenos en RCF; efectos negativos de los esteroides en el crecimiento y proliferación celular; y cambios en el flujo sanguíneo cerebral y umbilical conforme a que los esteroides antenatales pueden causar lesión por reperfusión (47). Otra potencial terapia en el futuro es la hiperoxigenación materna, que ha sido evaluada para el manejo del RCF temprano con resultados no concluyentes (48).

## **CORIOAMNIONITIS**

La corioamnionitis aguda denota la presencia de la inflamación intra-amniótica (49). Clínicamente, corioamnionitis aguda se refiere a una constelación de fiebre materna, taquicardia materna o fetal, dolor uterino, y líquido amniótico de olor fétido. Histopatológicamente, la corioamnionitis comprende la infiltración difusa de neutrófilos en la membrana corioamniótica. Corioamnionitis aguda *clínica e histológica* no son sinónimos, y aquí el término "corioamnionitis aguda" se referirá a la forma histológica. La tasa de corioamnionitis aguda están inversamente asociadas con la EG al nacer (12). La corioamnionitis se piensa que es infecciosa, con el microorganismo ascendiendo desde el tracto genital inferior o emergiendo por ruta hematogena. Sin



embargo, con frecuencia falta la evidencia de invasión bacteriana; entonces, la infección no es un requisito para el diagnóstico de corioamnionitis.

El trabajo de parto, a término o pretérmino, está caracterizado por cambios pro-inflamatorios en los tejidos gestacionales. Una diferencia clave es que la inflamación asociada con el parto prematuro es más intensa que la identificada en el parto de término (50). Para mejor comprender los orígenes de la corioamnionitis aguda, es importante apreciar los compartimientos anatómicos e inmunes de la placenta. Anatómicamente, la placenta puede ser dividida en el disco placentario, el corioamnios, y el cordón umbilical. Inmunológicamente, la respuesta inflamatoria de la placenta puede involucrar dos sistemas inmunes separados: 1) el materno, con neutrófilos ingresando al corioamnios vía venas deciduales (ej. Mucosa uterina) y la placa coriónica vía el espacio intervelloso, y 2) fetal, con neutrófilos ingresando al corioamnios y al cordón umbilical vía los vasos umbilicales y coriónicos (51). Del lado materno, la infiltración progresa desde el espacio intervelloso hacia el amnios; del lado fetal, progresa desde los vasos coriónicos y la vena umbilical a la arteria umbilical y la gelatina de Wharton. El sistema de estadificación del Grupo de Consenso de Amsterdam para ambas respuestas inflamatorias materna y fetal corresponde a esta progresión anatómica (22). La respuesta inflamatoria fetal también es llamada funisitis y puede estar acompañada por SRIF (síndrome de respuesta inflamatoria fetal) (22, 52). SRIF (FIRS en inglés) es definido como una respuesta fetal aguda sistémica inflamatoria a la corioamnionitis. La elevación de interleukina 6 en el cordón fetal, citokina inflamatoria circulante, es indicativa de SRIF. Debe notarse, que SRIF es posible en ausencia de infección microbiana, pero la respuesta más intensa está asociada con cultivo positivo de líquido amniótico (53).

Los estudios examinando la asociación entre corioamnionitis y la injuria de sustancia blanca y resultados en neurodesarrollo en niños nacidos prematuros no son concluyentes (12). El ajuste de variables para factores de confusión incluyendo preeclampsia, y definición de variables de corioamnionitis (ejemplo, clínica vs. histológica) pueden explicar, al menos en parte, los hallazgos inconsistentes. Un meta-análisis original publicado en 2000 encontró que tanto la corioamnionitis clínica e histológica estuvieron asociadas con PC y LPV quística (54). Pese a que la mayoría de los estudios individuales no identificaron una asociación significativa, los datos agrupados encontraron a corioamnionitis como un factor de riesgo independiente para PC y LPV quística (RR de 1.6 y 2.1 respectivamente). Los más recientes meta-análisis publicados en 2017 distinguieron casos de término y pretérmino y enfoques de análisis prospectivo (determinando la tasa de PC en pacientes con y sin corioamnionitis) y retrospectivo (determinando la tasa de corioamnionitis en pacientes con y sin PC) (55). Estos autores reportaron una asociación entre corioamnionitis histológica y PC en niños en cohortes de prematuros (enfoque prospectivo). La asociación entre corioamnionitis clínica y PC estuvo limitada a cohortes de niños con PC (enfoque retrospectivo); los

resultados de los estudios empleando el enfoque retrospectivo son más susceptibles de distorsión por sesgo y confusores. Un estudio multicéntrico reciente que examinó la asociación entre corioamnionitis histológica y HIV, lesión de sustancia blanca, y posteriores scores cognitivos y motores encontró que una vez que los factores perinatales fueron incluidos en el modelo de regresión, la corioamnionitis no estaba fuertemente asociada con ninguno de los resultados (56). Desafortunadamente, pocos estudios han distinguido entre corioamnionitis afectando el lado fetal de la placenta, capaz de instigar SIRS, y afectando el lado materno. Un estudio reciente correlacionó la severidad de la funisitis con el déficit de neurodesarrollo, con funisitis necrotizante y vasculopatía coriónica severa estando asociado con la más alta frecuencia de déficit (57).

La corioamnionitis también ha sido asociada con la dismaduración de la sustancia blanca en algunos estudios pero no en otros (58, 59). La asociación entre corioamnionitis histológica y el desarrollo microestructural de la sustancia blanca a la edad equivalente al término independiente de los factores postnatales ha sido inconsistente, y si la dismaduración de la sustancia blanca comienza in utero requiere futura atención (58, 59). En un modelo en ratón de lesión de sustancia blanca perinatal, la inflamación sistémica moderada bloqueó la maduración de oligodendrocitos, resultando en déficits de mielinización persistentes (60). Mecánicamente, SIRS puede contribuir a la dismaduración de la sustancia blanca, y posterior déficit del neurodesarrollo, vía citokinas proinflamatorias (12). Las citokinas pueden aumentar la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica a la infiltración leucocitaria. Los preoligodendrocitos son particularmente vulnerables a la inflamación; insultos inflamatorios tales como la sepsis postnatal, displasia broncopulmonar y enterocolitis necrotizante están fuertemente asociados con la dismaduración de la sustancia blanca y posterior déficit (12). Una reducción de modificaciones epigenéticas a la línea de oligodendrocitos inducida por la inflamación puede predisponer a estos niños a mayor daño y prevenir la regeneración; recapitular los cambios epigenéticos del desarrollo podría ser un paso terapéutico viable en el futuro (61).

## **FUTURAS ÁREAS DE INVESTIGACIÓN**

Para mitigar el daño asociado con la insuficiencia placentaria y la corioamnionitis, es necesaria una mejor comprensión de los antecedentes in utero de la dismaduración e injuria cerebral detectada postnatalmente. A tal efecto, el examen in utero del desarrollo (y mal desarrollo) de la placenta y el cerebro podría ayudar a dilucidar los orígenes placenta- mediante anterógrafos de la dismaduración cerebral que precede a las exposiciones adversas en UCIN. La ultrasonografía, herramienta primaria para la evaluación de la placenta y el cerebro in utero, está limitada por el campo de visión y la resolución tisular. Técnicas avanzadas de RNM para la placenta y el cerebro fetal son prometedoras para identificar las consecuencias fisiopatológicas de la placenta alterada

(62, 63). La RNM de la placenta puede proveer importante información estructural y funcional en tiempo real para hacer preguntas de las múltiples facetas de la patología placentaria. Mapas aparentes de coeficiente- difusión pueden identificar y cuantificar áreas de difusión acelerada y restringida que corresponde a áreas de necrosis, infarto, o fibrosis en la placenta (64). La RNM del cerebro fetal podría identificar la dismaduración prenatal del cerebro, cuantificar el flujo sanguíneo cerebral fetal y la extracción de oxígeno y facilitar la optimización y el desarrollo de estrategias de neuroprotección fetal (10, 63). El desarrollo de la placenta artificial como un sistema de apoyo extrauterino agrega mayor urgencia para comprender la salud del cerebro in utero (65). La transición desde el vientre materno a la placenta artificial debería preferentemente ser lograda antes de que la salud cerebral esté en riesgo. La imagen cuantitativa del cerebro in utero podría ser utilizada para evaluar candidatos a ser transferidos desde el vientre materno a la placenta artificial. Más aún, la cuantificación intrauterina del flujo sanguíneo cerebral y la extracción de oxígeno por RNM podrían servir como biomarcadores de respuesta a las potenciales terapias.

En resumen, la RNM intraútero podría aislar los procesos que comienzan in utero, antes que ocurran los insultos postnatales, y elaborar los efectos de la malperfusión placentaria y la inflamación en relación a la salud cerebral.

## **CONCLUSIONES**

La influencia de la placenta en la salud del cerebro de los neonatos prematuros es central para comprender los resultados del neurodesarrollo en esta población, y pide interacción más estrecha entre especialistas de medicina materno-fetal, neonatólogos y neurólogos. En neonatos prematuros, la insuficiencia placentaria y la corioamnionitis influyen el posterior neurodesarrollo, especialmente cuando ocurren a la vez (66). Tanto la insuficiencia placentaria, a través de inadecuada provisión de oxígeno y de nutrientes, y la corioamnionitis, vía SIRS, pueden contribuir a la dismaduración cerebral y la injuria y pueden establecer la base de contribuyentes postnatales de la salud cerebral. Imágenes avanzadas del cerebro pueden ser aplicadas en la actualidad para establecer los sustratos responsables, al menos en parte, para los resultados adversos del neurodesarrollo relacionados con estos ambientes hostiles intraútero. Al presenta, las terapias para atenuar la carga de déficit consiguiente a la mala perfusión e inflamación placentaria en el neonato prematuro son limitadas. Los avances en métodos de investigación, incluyendo imágenes cerebrales intraútero, proveen una oportunidad sin precedentes para identificar nuevas formas de mejorar la salud del cerebro de los neonatos prematuros, aún antes del nacimiento

## REFERENCIAS

1. Synnes AR, Anson S, Arkesteijn A, et al. School entry age outcomes for infants with birth weight  $\leq$  800 grams. *J Pediatr*. 2010; 157(6):989–994.e1
2. Pascal A, Govaert P, Oostra A, Naulaers G, Ortibus E, Van den Broeck C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(4): 342–355
3. Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG*. 2018; 125(1):16–25
4. Twilhaar ES, de Kieviet JF, Aarnoudse-Moens CS, van Elburg RM, Oosterlaan J. Academic performance of children born preterm: a meta-analysis and meta-regression [published online ahead of print August 28]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017; fetalneonatal-2017-312916; doi: 10.1136/archdischild-2017-312916
5. Pyhälä R, Lahti J, Heinonen K, et al. Neurocognitive abilities in young adults with very low birth weight. *Neurology*. 2011; 77(23):2052–2060
6. Back SA, Miller SP. Brain injury in premature neonates: a primary cerebral dysmaturation disorder? *Ann Neurol*. 2014; 75(4):469–486
7. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*. 2012; 71(3):385–396
8. Chau V, Brant R, Poskitt KJ, Tam EW, Synnes A, Miller SP. Postnatal infection is associated with widespread abnormalities of brain development in premature newborns. *Pediatr Res*. 2012; 71(3):274–279
9. Vinall J, Grunau RE, Brant R, et al. Slower postnatal growth is associated with delayed cerebral cortical maturation in preterm newborns. *Sci Transl Med*. 2013;5(168):168ra8
10. Thomason ME, Scheinost D, Manning JH, et al. Weak functional connectivity in the human fetal brain prior to preterm birth. *Sci Rep*. 2017;7:39286
11. Stanek J. Hypoxic patterns of placental injury: a review. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(5):706–720
12. Chau V, McFadden DE, Poskitt KJ, Miller SP. Chorioamnionitis in the pathogenesis of brain injury in preterm infants. *Clin Perinatol*. 2014;41(1):83–103
13. Back SA. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2017;134(3):331–349
14. Chau V, Synnes A, Grunau RE, Poskitt KJ, Brant R, Miller SP. Abnormal brain maturation in preterm neonates associated with adverse developmental outcomes. *Neurology*. 2013;81(24): 2082–2089
15. Gano D, Andersen SK, Partridge JC, et al. Diminished white matter injury over time in a cohort of premature newborns. *J Pediatr*. 2015;166(1):39–43
16. Villar J, Papageorgiou AT, Knight HE, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):119–123
17. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, et al. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1156–1167
18. Manuck TA, Esplin MS, Biggio J, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Genomics and Proteomics Network for Preterm Birth Research. The phenotype of spontaneous preterm birth: application of a clinical phenotyping tool. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):487. e1–487.e11
19. Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol*. 2014;38(3):133–138
20. Ananth CV, Vintzileos AM. Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(6):1557–1563

21. Roberts JM. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin Perinatol.* 2014;38(3):139–145
22. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(7):698–713
23. Redline RW, Boyd T, Campbell V, et al; Society for Pediatric Pathology, Perinatal Section, Maternal Vascular Perfusion Nosology Committee. Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol.* 2004;7(3):237–249
24. Savasan ZA, Goncalves LF, Bahado-Singh RO. Second- and third-trimester biochemical and ultrasound markers predictive of ischemic placental disease. *Semin Perinatol.* 2014;38(3):167–176
25. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(5):441–449
26. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A; Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206(4):300–308
27. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):571–577
28. Lausman A, Kingdom J; Maternal Fetal Medicine Committee. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(8):741–748
29. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333–339
30. Poudel R, McMillen IC, Dunn SL, Zhang S, Morrison JL. Impact of chronic hypoxemia on blood flow to the brain, heart, and adrenal gland in the late-gestation IUGR sheep fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015;308(3):R151–R162
31. Figueroa-Diesel H, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, Cabero L, Gratacos E. Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(3):297–302
32. von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(2):130.e1–130.e6
33. Blair EM, Nelson KB. Fetal growth restriction and risk of cerebral palsy in singletons born after at least 35 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(4):520.e1–520.e7
34. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, et al; EPIPAGE Study Group. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics.* 2011;127(4): e883–e891
35. Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsál K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics.* 2011;127(4):e874–e882
36. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(5):501–514
37. Korkalainen N, Räsänen J, Kaukola T, Kallankari H, Hallman M, Mäkitallio K. Fetal hemodynamics and adverse outcome in primary school-aged children with fetal growth restriction: a prospective longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(1):69–77

38. Murray E, Fernandes M, Fazel M, Kennedy SH, Villar J, Stein A. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. *BJOG*. 2015;122(8): 1062–1072
39. Van Wassenaer-Leemhuis AG, Marlow N, Lees C, Wolf H; TRUFFLE investigators. The association of neonatal morbidity with long-term neurological outcome in infants who were growth restricted and preterm at birth: secondary analyses from TRUFFLE (Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe). *BJOG*. 2017;124(7):1072–1078
40. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, et al; TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9983):2162–2172
41. Cruz-Martinez R, Tenorio V, Padilla N, Crispi F, Figueras F, Gratacos E. Risk of ultrasound-detected neonatal brain abnormalities in intrauterine growth-restricted fetuses born between 28 and 34 weeks' gestation: relationship with gestational age at birth and fetal Doppler parameters. *Ultrasound ObstetGynecol*. 2015;46(4):452–459
42. Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188 (6):1596–1599, discussion 1599–1601
43. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res*. 2004;56(1):132–138
44. Dubois J, Benders M, Borradori-Tolsa C, et al. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain*. 2008;131(Pt 8):2028–2041
45. Samuelson GB, Pakkenberg B, Bogdanović N, et al. Severe cell reduction in the future brain cortex in human growth-restricted fetuses and infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(1):56.e1–56.e7
46. Padilla N, Falcón C, Sanz-Cortés M, et al. Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic resonance imaging study. *Brain Res*. 2011;1382:98–108
47. Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S818–S828
48. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1):CD000137
49. Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 suppl):S29–S52
50. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006;113(suppl 3):17–42
51. Redline RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 suppl):S21–S28
52. Bonadio J. Premature birth and the fetal inflammatory response syndrome. *NeoReviews*. 2016;17(5):e285–e289
53. Lee SE, Romero R, Jung H, Park CW, Park JS, Yoon BH. The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(3):294.e1–294.e6
54. WuYW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA*. 2000;284(11):1417–1424
55. Shi Z, Ma L, Luo K, et al. Chorioamnionitis in the development of cerebral palsy: a meta-analysis and systematic review. *Pediatrics*. 2017;139(6):e20163781
56. Bierstone D, Wagenaar N, Gano D, et al. Association of histologic chorioamnionitis with perinatal brain injury and early childhood neurodevelopmental outcomes among preterm neonates [published online ahead of print April 2]. *JAMA Pediatr*. 2018; doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0102

57. Salas AA, Faye-Petersen OM, Sims B, et al. Histological characteristics of the fetal inflammatory response associated with neurodevelopmental impairment and death in extremely preterm infants. *J Pediatr*. 2013;163(3):652–657.e651-652
58. Anblagan D, Pataky R, EvansMJ, et al. Association between preterm brain injury and exposure to chorioamnionitis during fetal life. *Sci Rep*. 2016;6:37932
59. Chau V, Poskitt KJ, McFadden DE, et al. Effect of chorioamnionitis on brain development and injury in premature newborns. *Ann Neurol*. 2009;66(2):155–164
60. Favrais G, van de Looij Y, Fleiss B, et al. Systemic inflammation disrupts the developmental program of white matter. *Ann Neurol*. 2011;70(4):550–565
61. Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? *Lancet Neurol*. 2012; 11(6):556–566
62. Andescavage NN, du Plessis A, Limperopoulos C. Advanced MR imaging of the placenta: Exploring the in utero placenta-brain connection. *Semin Perinatol*. 2015;39(2):113–123
63. Zhu MY, Milligan N, Keating S, et al. The hemodynamics of lateonset intrauterine growth restriction by MRI. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):367.e1–367.e17
64. Bonel HM, Stolz B, Diedrichsen L, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the placenta in fetuses with placental insufficiency. *Radiology*. 2010;257(3):810–819
65. Partridge EA, Davey MG, Hornick MA, et al. An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb. *Nat Commun*. 2017;8:15112
66. Catov JM, Scifres CM, Caritis SN, Bertolet M, Larkin J, Parks WT. Neonatal outcomes following preterm birth classified according to placental features. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(4):411.e1–411.e14