



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA

Trabajo de Investigación para obtener el Diploma en la Especialidad  
en Pediatría

**Asociación de la patología inflamatoria de la placenta con el  
desarrollo neurológico medido por escala de Bayley III en  
pacientes prematuros de menos de 1500 gramos. Resultados  
preliminares.**

Alumna

**Ana Laura Moctezuma Tovar**

Director  
Dra. Carolina Villegas Álvarez Pediatra  
Neonatólogo

Director Metodológico  
M en C Dr. Mauricio Pierdant Pérez



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA**

Titulo del trabajo de Investigación

**Asociación de la patología inflamatoria de la placenta con el desarrollo  
neurológico medido por escala de Bayley III en pacientes prematuros de  
menos de 1500 gramos. Prueba piloto**

PRESENTA

Ana Laura Moctezuma Tovar

Nombre y cargo	Firmas
<b>Director clínico</b> Dra. Carolina Villegas Álvarez Pediatra Neonatología	
<b>Director Metodológico</b> M en C Mauricio Pierdant Pérez Pediatra Cardiólogo	
<b>Asesor Clínico</b> M en C Dra. Cristina González Amaro Pediatra Neonatologa	
<b>Asesor Clínico</b> Dra. Claudia Peña Zepeda Patóloga	



## Resumen

El seguimiento neurológico es muy importante en los recién nacidos prematuros, el cual está afectado por diversas causas, una muy importante puede ser la corioamnionitis que se ha asociado con lesiones cerebrales, afección de la materia blanca y parálisis cerebral, lo cual puede modificar la maduración cerebral y originar alguna alteración en la longitud del cuerpo calloso. Todo esto con implicaciones importantes en el pronóstico neurológico para niños pretérmino. El objetivo del presente estudio es evaluar la relación de la patología inflamatoria de la placenta con el desarrollo neurológico en pacientes prematuros de menos de 1500g con base a la escala de Bayley III y correlacionarlo con la medición del cuerpo calloso por medio de ultrasonido transfontanelar.

### Material y métodos

Primero se realizó una cohorte retrospectiva de 100 recién nacidos que no tuvieran consignado en el expediente el diagnóstico de corioamnionitis, a los cuales se les midió la longitud del cuerpo calloso (CC) y la distancia del cuerpo calloso al núcleo fastigio del cerebelo (CCF) para tener valores normales del cuerpo calloso en estos pacientes. Posteriormente se estudió prospectivamente a los neonatos prematuros de menos de 1500 g, se analizó la placenta histológicamente para determinar inflamación, así como ultrasonido transfontanelar al egreso para medición del cuerpo calloso, esos niños tuvieron un seguimiento a los 6 meses donde se realizó la escala de Bayley III.

### Resultados:

Los resultados que se muestran son preliminares, los que se continuarán en el siguiente año. De los 35 pacientes prematuros incluidos en el estudio solo a 7 se les consignó por ginecología el diagnóstico de corioamnionitis clínica, sin embargo ya cuando se analizaron histológicamente las placentas 29 presentaron inflamación placentaria, algunas presentaron más de un tipo de inflamación, y solo una no estaba inflamada que corresponde a un caso de hidrops fetal.

### Conclusiones:

Aún hace falta aumentar el tamaño de la muestra para correlacionar la inflamación placentaria con el desarrollo neurológico por la escala de Bayley así como continuar con el seguimiento para determinar cuál es el aspecto más afectado en estos pacientes así como su implicación clínica. Ya que es una línea de investigación a largo plazo por el momento no se puede concluir mucho sobre la corioamnionitis y el neurodesarrollo, solo se tienen ya unas gráficas de percentiles de la medición del cuerpo calloso en relación al peso y edad gestacional con las cuales se podrá determinar más precisamente la correlación entre la corioamnionitis, el desarrollo neurológico y su desarrollo cerebral.



## Índice

Cuadro 1 Variables estudiadas en los recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.....	5
Cuadro 1 Variables estudiadas en los recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.....	25
<b>Anexos.</b> .....	46
Anexo 1 Carta compromiso confidencialidad	
Anexo 2 Autorización para la realización del trabajo de investigación	



## Lista de Cuadros

## Lista de figuras

**Gráfica 12.** Percentilas de longitud del cuerpo caloso entre peso.

**Gráfica 13.** Percentilas de cuerpo caloso a núcleo fastigio del cerebelo entre peso.

## Lista de abreviaturas y símbolos

**EE. UU:** Estados Unidos

**SDG:** Semanas de gestación

**RCIU:** Restricción del crecimiento intrauterino

**KG:** Kilogramo

**G:** Gramos

**HIV :** Hemorragia Intraventricular

**PVL :**Leucomalacia periventricular

**PCI** :Parálisis cerebral infantil  
**UCIN** :Unidades de cuidados intensivos neonatales  
**HUS**: Ecografía de la cabeza  
**PCR**: Proteína C reactiva  
**LCR**: Líquido cefalorraquídeo  
**CC**: Longitud del cuerpo calloso  
**CCF**: Distancia del cuerpo calloso a núcleo del cerebelo  
**MDI**: Puntaje en escala de Bayley III  
**HCA** : Corioamnionitis histológica  
**FUN**: Funisitis fetal  
**ROP**: Retinopatía del prematuro  
**SDR** :Síndrome de dificultad respiratoria  
**DBP**: Displasia broncopulmonar  
**IUI**: Inflamación intrauterina perinatal

### **Lista de definiciones**

**Retinopatía del prematuro:** La retinopatía del prematuro (ROP) es un trastorno vasoproliferativo retiniano raro que afecta a los niños prematuros y que se caracteriza inicialmente por un retraso en el desarrollo fisiológico vascular retiniano, y a continuación por angiogénesis aberrante en forma de neovascularización intravítrea.

**Corioamnionitis:** La corioamnionitis es una infección del líquido amniótico y las membranas que lo contienen; también se denomina infección intraamniótica, infección ovular o amnionitis y puede ir acompañada de una ruptura prematura de membranas o con el saco amniótico completo

**Funisitis** : Inflamación aguda del cordón umbilical caracterizado por infiltración de leucocitos polimorfonucleares en la pared de los vasos umbilicales y gelatina de Warthon

**Perivellositis o intervellositis:** infiltrado inflamatorio polimorfonuclear o mononuclear en el espacio intervellositario

**Vellositis** : Infiltración de leucocitos polimorfonucleares y mononucleares en el estroma de la vellosidad

**Deciduitis** : Infiltración de leucocitos polimorfonucleares a nivel decidual.

**Displasia broncopulmonar:** La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que, como consecuencia de múltiples factores, añadidos a la inmadurez de la vía aérea, provoca una disminución del crecimiento pulmonar, tanto de la vía aérea como de los vasos pulmonares, dando lugar a una limitación en la función respiratoria de grado variable.

## Dedicatorias

Esta tesis esta dedicada a mi familia y amigos, gracias por su apoyo incondicional en todo momento.

## **Agradecimientos**

A los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” como a sus familiares por permitirme realizar este estudio

A mis maestros, y en especial a la Dra. Carolina Villegas Álvarez ya que gracias a su apoyo y paciencia se pudo realizar y concluir la investigación y al Dr. Mauricio Pierdant que me apoyo en la realización de este proyecto.

A mi compañero Adolfo San Román por ayudarme en la realización de este trabajo.

A mis compañeros por convertirse en mi familia durante estos tres años

A mis padres y hermanos, por apoyarme en todos los proyectos de mi vida. A José Moctezuma y Ma Laura Tovar por ser nuestro apoyo y nuestra guía.

### **Antecedentes.**

La inflamación intrauterina perinatal aguda es una de las principales causas de parto prematuro en todo el mundo y su prevalencia aumenta con la disminución de la edad gestacional: hasta el 70% de los nacimientos prematuros a las 23-25 SDG están asociados con inflamación intrauterina perinatal. La Inflamación intrauterina perinatal (IUI) puede involucrar tanto el compartimento materno como el fetal, con signos de inflamación limitados a las membranas corion y amnios [(inflamación materna, conocida como corioamnionitis histológica, (HCA)] o también dentro de las paredes de los vasos del cordón umbilical (inflamación o funisitis fetal, (FUN)] (1). Estos patrones histopatológicos todavía representan el estándar de oro para el

diagnóstico de IUI y se han propuesto pocos sistemas de clasificación diferentes en los últimos 30 años (2-5).

Para diagnosticar IUI antes o inmediatamente después del nacimiento, antes del examen histopatológico, se ha propuesto el uso de varios signos clínicos y bioquímicos. No obstante, ninguna de ellas ni ninguna combinación específica ha demostrado que proporcionen una sensibilidad y especificidad aceptables para el diagnóstico de IUI hasta ahora. (6-8)

Aunque la IUI es una causa bien conocida de parto prematuro, la correlación entre sus diferentes etapas o grados y los resultados adversos neonatales está lejos de aclararse (9). En las últimas décadas, numerosos estudios han intentado establecer si, y en qué medida, la IUI podría afectar negativamente el resultado a corto y largo plazo de los recién nacidos prematuros. Varias afecciones peculiares de la prematuridad, como el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), la displasia broncopulmonar (DBP), los resultados adversos neurológicos a corto y largo plazo, sepsis, la retinopatía del prematuro (ROP) y la permeabilidad del conducto arterioso (PDA) (10) se han correlacionado de forma variable con un diagnóstico clínico o histológico de IUI, con resultados discordantes. La inconsistencia observada entre los estudios se puede atribuir en gran medida a la inclusión de diferentes poblaciones de estudio, el uso de diferentes criterios y métodos de diagnóstico, y así se tuvieron en cuenta o no posibles factores de confusión. Particularmente, aunque la mayoría de los estudios consideraron la edad gestacional al nacer entre otros factores de confusión, pocos autores exploraron claramente el papel de la edad gestacional independientemente de otras covariables.(11)

En cuanto a la patología placentaria los hallazgos histopatológicos se clasifican en:

- 1) Lesiones inflamatorias: incluye corioamnionitis (presencia de leucocitos polimorfonucleares que infiltran las membranas fetales, amnios y corion con o sin necrosis), funisitis (inflamación aguda del cordón umbilical caracterizado por infiltración de leucocitos polimorfonucleares en la pared de los vasos umbilicales y gelatina de Warthon) perivellositis o intervallositis (infiltrado inflamatorio polimorfonuclear o mononuclear en el espacio intervallositario), vellositis (infiltración de leucocitos polimorfonucleares y mononucleares en el estroma de la vellosidad) y

deciduitis (infiltración de leucocitos polimorfonucleares a nivel decidual). Síndrome de infección del saco amniótico: neumonía fetal aguda congénita asociada a corioamnionitis aguda, funisitis aguda e inflamación aguda del corion que ocurre en embarazo con membranas intactas (12). Corioamnionitis y funisitis aparecen en infecciones ascendentes. La vellositis suele ser crónica y aparece de preferencia en las infecciones transplacentarias.

2) Lesiones placentarias no inflamatorias: Infarto, área de necrosis isquémica, asociada con enfermedad vascular útero-placentaria: hipertensión arterial del embarazo, hipertensión esencial y enfermedades autoinmunes. Proliferación exagerada del trofoblasto, fibrosis o esclerosis vellositaria: se refiere a fibrosis estromal. Puede ser anormal (cuando no está restringida a las vellosidades troncales): se encuentra en el retraso del crecimiento intrauterino, en la infección por citomegalovirus y en la obstrucción vascular (vellosidades avasculares). Hematoma retroplacentario: coágulo laminado firme, entre la placa basal y el endometrio subyacente, frecuentemente relacionado con desprendimiento prematuro de placenta y asociado con infarto placentario subyacente.

3) Síndromes malformativos: Lesiones sugerentes de cromosomopatías

4) Hidrops fetal. Edema tisular generalizado con presencia de líquido en cavidades, de etiología muy variada .

5) Alteraciones placentarias involutivas (cambios secundarios a muerte fetal).(13)

Y en cuanto a su incidencia se ha encontrado que en un estudio de 807 recién nacidos, 134 (16,6%) tenían signos de inflamación de los anexos fetales: entre estos, 73 (54,5%) mostraron solo HCA, 34 (25,4%) tenían signos de HCA + FUN grado 1, y 27 (20,1%) tenían signos de HCA + FUN grado 2 y 3. La incidencia tanto de HCA sola como de FUN disminuyó progresivamente con el aumento de edad gestacional. (11)

La infección y la inflamación durante el embarazo y el periodo perinatal se han asociado con lesiones cerebrales; por ejemplo, la exposición a corioamnionitis, la vasculitis fetal, altas concentraciones de citocinas proinflamatorias en el líquido amniótico o en la sangre del cordón umbilical se relacionan con incremento de

riesgo para afectación de la materia blanca o parálisis cerebral, lo que tiene implicaciones importantes en el pronóstico neurológico para niños pretérmino (14). Las células inflamatorias y los mediadores existentes en la corioamnionitis pueden inducir daño vascular endotelial, lo que ocasiona un defecto grave en la perfusión placentaria (15).

Las citoquinas proinflamatorias dentro de la circulación fetal son las responsables del aumento de la permeabilidad de la membrana cerebral lo que ocasiona el daño cerebral. Los niños prematuros expuestos a corioamnionitis manifiestan un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fetal, que se asocia con funisitis (vasculitis umbilical) y que se distingue por incrementar las concentraciones de citocinas y el riesgo de un pronóstico adverso, como: síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular (15, 16).

La corioamnionitis quizá es la causa infecciosa más común de parto prematuro (14, 21). Específicamente, es una causa frecuente de parto prematuro con muy baja edad gestacional o muy bajo peso al nacer, (17,18) casi el 50% de los casos de parto prematuro espontáneo están relacionados a la infección intrauterina. [19] Recientes investigaciones clínicas y epidemiológicas señalan que en niños pretérmino expuestos a corioamnionitis se incrementa el riesgo de sufrir hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y, a consecuencia de ellas, parálisis cerebral. La causa del daño a la materia blanca de niños expuestos a corioamnionitis es incierta; sin embargo, se relaciona con isquemia e inflamación (20). La exposición intrauterina o postnatal del sistema nervioso central a isquemia e hipoxia, infección o inflamación tiene una participación fundamental en la producción de daño a la sustancia blanca (16).

Con base al conocimiento de la asociación entre infección y parto muy prematuro algunos autores proponen que la corioamnionitis juega un papel causal no sólo en la inducción del parto sino también en el síndrome de respuesta inflamatoria el cual puede ser causa de aguda morbilidad y secuelas a largo plazo (14).

La corioamnionitis es la condición de infección/inflamación intrauterina y se define como la presencia de una invasión de polimorfonucleares, y leucocitos en la

membrana, el cordón umbilical y la parte coriónica (21). Es más frecuente una condición subclínica pero ocasionalmente se produce corioamnionitis clínica, caracterizada por fiebre materna, taquicardia materna o fetal, sensibilidad uterina, líquido amniótico fétido, leucocitosis materna y una proteína C reactiva (PCR) elevada (20). El diagnóstico de corioamnionitis clínica se basa en por lo menos dos de tres criterios: 1) PCR elevada una semana antes o después del parto, 2) fiebre > de 38° C al tiempo del nacimiento, 3) ruptura prematura de membranas (RPM) de más de 18 horas antes del parto y 4) leucocitos maternos mayores de 15 000 (14). Por lo general, la infección intraamniótica causa fiebre. Otros hallazgos incluyen taquicardia materna, taquicardia fetal, dolor uterino, líquido amniótico maloliente y/o flujo cervical purulento. Sin embargo, la infección puede no causar síntomas. (22)

La consecuencia neurológica que más se ha relacionado con corioamnionitis en el lactante es la parálisis cerebral infantil (PCI), que se define como una incapacidad crónica que se origina en el sistema nervioso central y que se distingue por control anómalo del movimiento o de la postura, por manifestarse en etapas tempranas de la vida y por no ser resultado de una enfermedad progresiva. Entre sus fenómenos clínicos típicos se encuentran la tetraparesia espástica, la hemiplejía, la diplejía en sus formas mixtas y variantes menores: atáxica y atetoide, los trastornos convulsivos y el deterioro cognitivo ( 21), cuya relación con la infección intrauterina fue verificada por las directrices del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido para niños con PCI en 2017. (22)

Es probable que las alteraciones neurológicas encontradas en los niños con antecedente de corioamnionitis materna se deban a la morbilidad que desencadena esta enfermedad; es decir, la exposición a la inflamación que podría afectar severamente a corto y largo plazo las funciones cerebrales, así como el desarrollo del sistema nervioso central; por tanto, tiene implicaciones importantes en el pronóstico neurológico para niños pretérmino con antecedentes de corioamnionitis materna (21).

Los recién nacidos prematuros de madres con corioamnionitis son factores de riesgo para el resultado adverso del neurodesarrollo, diversos autores han observado un riesgo incrementado de hemorragia intraventricular (HIV) o

leucomalacia periventricular (LPV) en prematuros expuestos a corioamnionitis. Un metaanálisis demostró que la corioamnionitis clínica fue significativamente asociada con el desarrollo de leucomalacia periventricular quística y PCI, pero la corioamnionitis histológica fue solo asociada con desarrollo de leucomalacia periventricular en prematuros (23).

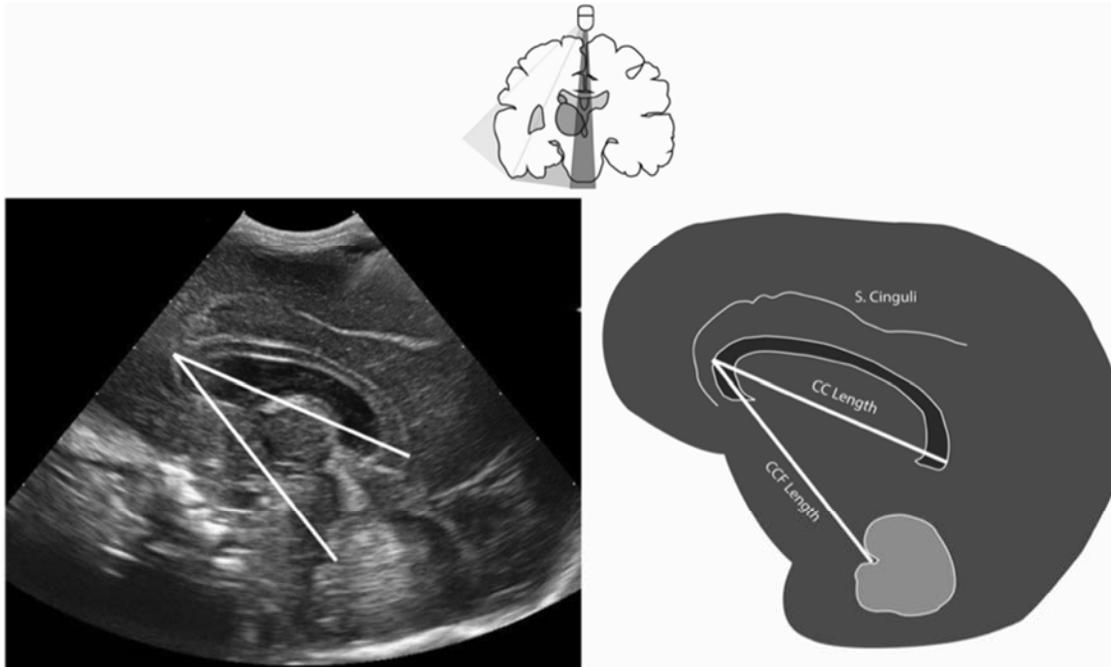
Como el riesgo de lesión cerebral aumenta con la disminución de la edad gestacional es importante el ajuste del análisis para la edad gestacional cuando se investiga el papel de causa independiente de corioamnionitis en el seguimiento a largo plazo de prematuros. Unos pocos estudios han demostrado una asociación entre corioamnionitis clínica e histológica y lesión cerebral en prematuros después de ajustar la edad gestacional pero la mayoría de estudios no han demostrado asociación después de ajustarse (15).

La literatura acerca de la asociación entre corioamnionitis y parálisis cerebral, desarrollo neurológico y cognitivo es controversial y así tenemos que algunos estudios demuestran una asociación, mientras que otros reportes tienen falta de asociación (16).

La evaluación del desarrollo infantil es un proceso destinado a conocer y cuantificar el nivel de maduración alcanzado por un niño comparado con su grupo de edad, para establecer un perfil individualizado sobre las fortalezas y debilidades de los diferentes dominios evaluados (24).

El crecimiento del cerebro es un importante predictor de resultado del desarrollo neurológico en recién nacidos prematuros. En unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), el crecimiento del cerebro se suele controlarse por medición manual de circunferencia de la cabeza. Sin embargo, la medición de la circunferencia de la cabeza tiene un acuerdo entre evaluadores baja y no se corresponde bien con el desarrollo del cerebro real (25). Por lo tanto, existe una necesidad de un nuevo marcador de cabecera fiable para monitorizar el crecimiento del cerebro prematuro en la práctica clínica. Actualmente se requieren marcadores del desarrollo del cerebro prematuro, entre los que se encuentran la longitud entre el genu del cuerpo calloso y el núcleo fastigium del cerebelo (techo del cuarto ventrículo) Fig. 1(26). La prematuridad se sabe que afecta el desarrollo de cuerpo

calloso, por la transición temprana a partir intrauterina a la vida extrauterina y por el estrés postnatal y lesiones, que conlleva un deterioro estructural y funcional (27).



**Figura 1.** Corte coronal de ultrasonido transfontanelar de recién nacido donde se muestra como realizar mediciones de cuerpo calloso desde rodilla del cuerpo calloso hasta cola y desde rodilla hasta núcleo fastigeo del cerebelo. (26)

La ecografía craneal es una herramienta útil para la detección de lesiones intracraneales en recién nacidos prematuros de alto riesgo. La Academia Estadounidense de Neurología y el Comité de Práctica de Neurología Infantil recomiendan la ecografía craneal como detección de rutina en todos los recién nacidos antes de las 30 semanas de gestación, debido a su mayor riesgo de lesiones cerebrales (28).

A pesar de la disminución de la incidencia de hemorragia intraventricular (HIV) en recién nacidos prematuros del 40% al 50% a principios de la década de 1980 a aproximadamente el 25% a fines de la década de 1990 (15, 16, 20), el número de bebés con riesgo de HIV está aumentando como resultado de un aumento en el número de partos prematuros junto con una mejor supervivencia de estos bebés. La incidencia de HIV está inversamente relacionada con la madurez gestacional. Identificar a los bebés con mayor riesgo de desarrollar discapacidades neurológicas es uno de los problemas más apremiantes que enfrenta el médico que atiende a los

bebés prematuros. Los estudios han demostrado que la HIV puede ser clínicamente oculta (21). La ecografía de la cabeza (HUS) se realiza de forma rutinaria en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) para identificar a estos bebés en riesgo porque es accesible, relativamente económico, no invasivo, y se puede realizar fácilmente al lado de la cama (29).

La matriz germinal es particularmente susceptible a la hemorragia en las primeras 48 h de vida, lo que se cree que se debe a la combinación de fragilidad de la vasculatura y trastornos en la regulación del flujo sanguíneo cerebral. Los estudios de la década de 1980 indican que la mayor parte de la HIV se produce dentro de los primeros 3 días de vida, y que la gran mayoría se produce a la primera semana de edad (30).

A pesar de este hallazgo, muchos neonatólogos aún recomiendan que se realicen estudios repetidos de US transfontanelar en un intento de identificar una lesión craneal adicional que puede haberse desarrollado a pesar de un examen inicial normal. Si bien las recomendaciones varían, la práctica común incluye el cribado entre 1 y 2 semanas de edad con un seguimiento al mes, o el cribado más temprano entre los días 3 y 5 con un estudio de control realizado justo antes del alta (31, 32, 33).

No se han publicado estudios recientes que respalden que si una detección inicial temprana de HUS es normal, la repetición de imágenes posteriores sea innecesaria (31).

Aunque la resonancia magnética volumétrica se utiliza cada vez más para la evaluación del crecimiento del cerebro prematuro, su uso para la evaluación de serie es todavía muy limitada. La medición de la longitud CCF no se considera una carga de trabajo en comparación con la medición de la circunferencia de la cabeza, ya que se puede realizar de rutina (34).

El enfoque de la evaluación del desarrollo neurológico en la práctica clínica varía ampliamente. Los niños pueden ser evaluados por profesionales de la salud de diferentes especialidades y niveles de experiencia utilizando diferentes métodos de evaluación. A menudo, las evaluaciones son basadas en juicio clínico sin

metodología estandarizada. Por lo tanto, la calidad y la utilidad de estos resultados son inciertos (35,44).

Debemos de tener en cuenta que la intención principal de la evaluación de Bayley-III es identificar a los niños que experimentan retraso en el desarrollo y no para diagnosticar específicamente un trastorno (35).

La escala de Bayley-III es la tercera edición, se puede aplicar a todo paciente comprendido entre 1 a 42 meses, evalúa los siguientes dominios: conducta adaptativa, socioemocional, lenguaje, cognitivo y motor y los subdominios: adaptativo: uso comunitario, habilidades preacadémicas, casa, salud y seguridad, autocuidado, autodirección, cognitivo y lenguaje expresivo y receptivo. Su índice de confiabilidad es de 0.8 y validez de 0.7, su tiempo de aplicación va de 30 a 60 minutos por prueba. Sus ventajas son que se puede aplicar según la edad corregida en caso de prematuros, cuenta con puntos de inicio bien definidos y puntuación simple. Entre sus desventajas se encuentran que no contempla las habilidades emergentes, porque reduce la puntuación de ítems a cero y uno, para detener la prueba es necesario un techo de 5 errores consecutivos, para retroceder se salta al grupo de edad anterior y el límite inferior de las puntuaciones compuestas es 40, lo cual dificulta la evaluación de sujetos con niveles de desarrollo inferiores (9,35).

El Bayley-III arroja puntuaciones escaladas referenciadas por normas (media 10, SD 3) para cinco subpruebas (Cognitiva, Receptiva / Comunicación, Motor Fino / Grueso) y puntuaciones compuestas (media 100, DE 15) para tres escalas (cognitiva, comunicación y motor) (24).

En la literatura se encuentran resultados contradictorios en cuanto a los factores que pueden alterar el resultado en la escala de Bayley III, un estudio reciente en recién nacidos pretérmino coreanos encontró que el peso muy bajo al nacer (menor de 1,500 g) correlacionó significativamente con un peor puntaje en los 3 parámetros del Bayley III comparado contra neonatos de peso mayor de 1,500 g ( $p < 0.001$ ), además se encontró que problemas como enfermedades pulmonares, convulsiones o enfermedades cardíacas no afectan dicho puntaje (36). En un análisis multivariante, solo la prematuridad extrema ( $< 25$  semanas) y el peso al nacer  $< 1500$  g se asociaron significativamente con la mortalidad, mientras que ningún factor

se correlacionó con el deterioro neuromotor (37). Otro estudio de análisis retrospectivo sobre las causas de retraso del neurodesarrollo encontró un riesgo ligeramente aumentado en pacientes con mayor estancia hospitalaria, sexo masculino, persistencia del conducto arterioso y con displasia broncopulmonar (38). En un estudio de cohorte se encontró que la sepsis neonatal por gram positivos representaba un factor de riesgo para presentar déficit motor en la escala de Bayley III, OR 6; 1.6-21.8,  $p = 0.006$  (39) y OR 2.50; CI: 1.23-5.10 (40) pero no hubo asociación con retraso en el desarrollo mental. Otro factor que parece jugar un papel importante es la prematurez extrema <24 semanas (41). También se han estudiado factores que podrían mejorar el neurodesarrollo tales como el uso de cafeína de inicio temprano así como los suplementos lipídicos (42, 43).

Se encontró un metaanálisis donde se analiza la relación de la corioamnionitis con el desarrollo neurológico donde se incluyeron doce estudios con 4267 recién nacidos prematuros. Los OR en los estudios fueron de 0.95 ( $p = .77$ , 12 = 51%) para déficits cognitivos, 1.09 ( $p = .44$ , 12 = 10%) para déficits psicomotores, 1.21 ( $p = .08$ , 12 = 25%) para déficit de lenguaje, 2.34 ( $p = .02$ , 12 = 0%) para el deterioro del coeficiente de inteligencia y 2.81 ( $p = .03$ ) para el deterioro del cociente de inteligencia verbal. Los análisis de subgrupos basados en la gravedad de los déficits cognitivos indicaron que la corioamnionitis podría correlacionarse con déficits cognitivos severos ( $P = .01$ ) pero no con déficits cognitivos leves ( $p = .40$ ). En términos de la categoría de corioamnionitis, la clínica puede estar relacionada con déficits psicomotores generales ( $P = .01$ ) y déficits generales del lenguaje ( $P < .00001$ ) más que la corioamnionitis histológica.

Los efectos de la corioamnionitis sobre los déficits cognitivos y psicomotores no disminuyen con el tiempo, incluso años después del nacimiento. Por lo tanto, se debe continuar la detección continua de los déficits cognitivos y psicomotores en los recién nacidos prematuros nacidos de madres expuestas. Mientras tanto, los efectos de corioamnionitis histológica y clínica en los déficits cognitivos no presentaron diferencias significativas, lo que indica que los médicos y las enfermeras deben ser conscientes de que corioamnionitis histológica tiene una influencia tan importante en el desarrollo cognitivo como la clínica, a pesar de la

ausencia de síntomas clínicos. Además, los efectos de la corioamnionitis sobre los déficits psicomotores graves y leves no fueron significativamente diferentes. Este hallazgo sugiere que la corioamnionitis es tan probable que cause déficit psicomotor leve y grave, por lo tanto, se debe prestar más atención a la detección de déficits graves.

Además se encontró que la corioamnionitis era un factor de riesgo potencial para los déficits cognitivos graves (puntaje MDI <70) pero no para los déficits cognitivos leves (puntaje MDI <85). Este resultado indica que los bebés prematuros nacidos de madres con corioamnionitis tienen más probabilidades de desarrollar déficits cognitivos graves que los leves. Por lo tanto, se necesita un alto grado de vigilancia, y se debe prestar más atención a evaluar el desarrollo cognitivo de estos bebés prematuros durante el seguimiento. Se ha sugerido que una vez que un niño presenta una anomalía leve del desarrollo cognitivo, se deben tomar medidas oportunas para evitar su progresión.(45)

La evaluación del desarrollo neurológico en el recién nacido es complicado y se deben buscar diferentes técnicas para evaluarlo, para así poder correlacionar diversos factores de riesgo con su deterioro, por lo que este estudio evaluará la relación de un determinante de deterioro neurológico como es la patología inflamatoria de la placenta con el resultado obtenido en la la escala de Bayley-III como evaluación del desarrollo neurológico en estos pacientes.

Este estudio tiene como objetivo explorar las asociaciones entre procesos inflamatorios placentarios y ciertos déficits de neurodesarrollo medidos por la escala de Bayley en recién nacidos prematuros con bajo peso al nacimiento, diferenciando entre procesos clínicamente aparentes y subclínicos, déficits de neurodesarrollo leves y severos, y adversos a corto, mediano y largo plazo con resultados del neurodesarrollo.

### **Justificación.**

En las unidades neonatales, cada vez se atienden a pacientes más complejos y en los últimos años han aumentado los índices de supervivencia, lo cual condiciona un incremento progresivo de la población de riesgo neurológico.

La patología placentaria está implicada en la patogénesis de la morbilidad neonatal, además que algunos estudios muestran una asociación entre la infección placentaria y daño cerebral. El edema de vellosidades y la vasculitis coriónica son predictores de hemorragia intraventricular.

Es probable que las alteraciones neurológicas encontradas en los niños con antecedente de corioamnionitis materna se deban a la morbilidad que desencadena esta enfermedad; es decir, la exposición a la inflamación que podría afectar severamente a corto y largo plazo las funciones cerebrales, así como el desarrollo del sistema nervioso central; por tanto, tiene implicaciones importantes en el

pronóstico neurológico para niños pretérmino con antecedentes de corioamnionitis materna.

La literatura acerca de la asociación entre corioamnionitis y parálisis cerebral, desarrollo neurológico y cognitivo es controversial, hacen falta más estudios para determinar la asociación y su implicación en un futuro clínico. El enfoque de la evaluación del desarrollo neurológico en la práctica clínica varía ampliamente. Los niños pueden ser evaluados por profesionales de la salud de diferentes especialidades y niveles de experiencia con utilización de diferentes métodos de evaluación. A menudo, las evaluaciones son basadas en juicio clínico sin metodología estandarizada. Por lo tanto, la calidad y la utilidad de estos resultados son inciertos. Por lo que hace falta normar una conducta estandarizada de evaluación para encontrar resultados valorables de asociación.

### **Hipótesis.**

La patología placentaria se relaciona con un menor desarrollo neurológico evaluado con la escala de Bayley III a los 6 meses.

**Pregunta de investigación.** ¿Existe relación entre la patología inflamatoria placentaria con menor desarrollo neurológico medido por la escala de Bayley III en pacientes pretérminos de menos de 1500 gramos?

### **Objetivos.**

#### **Objetivo general**

Evaluar la relación de la patología inflamatoria de la placenta con el desarrollo neurológico en pacientes prematuros de menos de 1500 g con base a la escala de Bayley-III.

### **Objetivos específicos**

1. Determinar el grado de inflamación placentaria en prematuros de menos de 1500 gramos.
2. Medición del desarrollo neurológico a los 6 meses en base a la escala de Bayley y su seguimiento.
3. Evaluar la correlación de la patología inflamatoria placentaria con la medición de la escala de Bayley III.

### **Objetivos secundarios:**

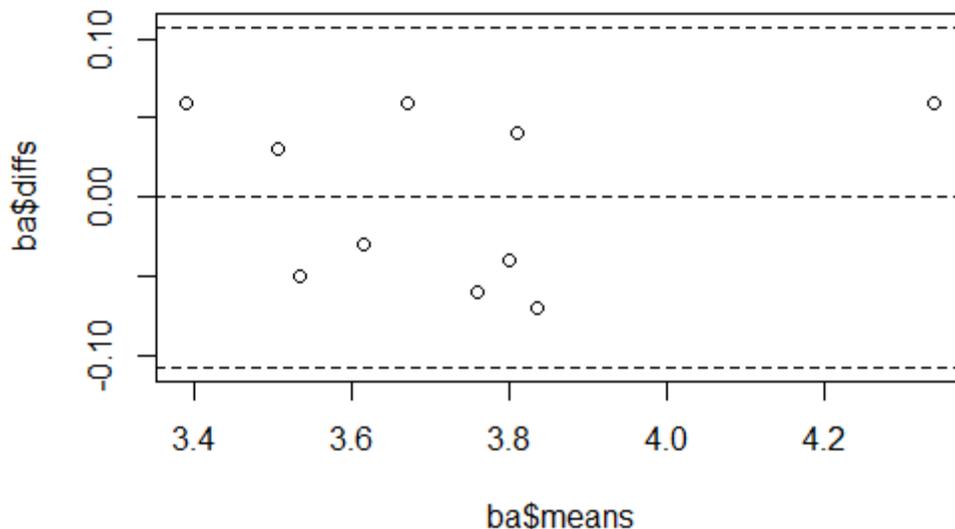
1. Describir la morbimortalidad neonatal.
2. Evaluar la relación de la presencia de las morbilidades con la patología inflamatoria de la placenta.
3. Correlación de ultrasonido transfontanelar de recién nacidos pretérminos de menos de 1500 gramos con datos de patología inflamatoria placentaria.
4. Realizar graficas de percentilas de normalidad de longitud de cuerpo calloso y distancia de cuerpo calloso a nucleo fastigeo del cerebelo con ultrasonido transfontanelar de recién nacidos pretérminos de menos de 1500 gramos .
5. Asociación de medición del desarrollo neurológico con ultrasonido transfontanelar y escala de Bayley.
6. Evaluar la asociación de la retinopatía del prematuro con patología inflamatoria placentaria.
7. Evaluar la asociación de la sepsis con patología inflamatoria placentaria.
8. Evaluar la asociación de la displasia broncopulmonar con patología inflamatoria placentaria.

### **Sujetos y métodos.**

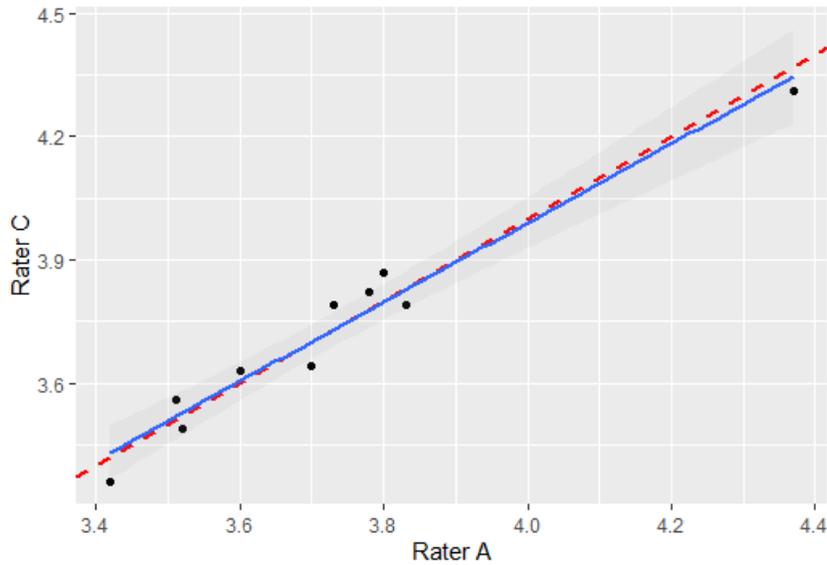
**Diseño del estudio.** Cohorte prospectiva.

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Neonatología de la División de Pediatría del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en coordinación con el departamento de Patología y de Estimulación temprana.

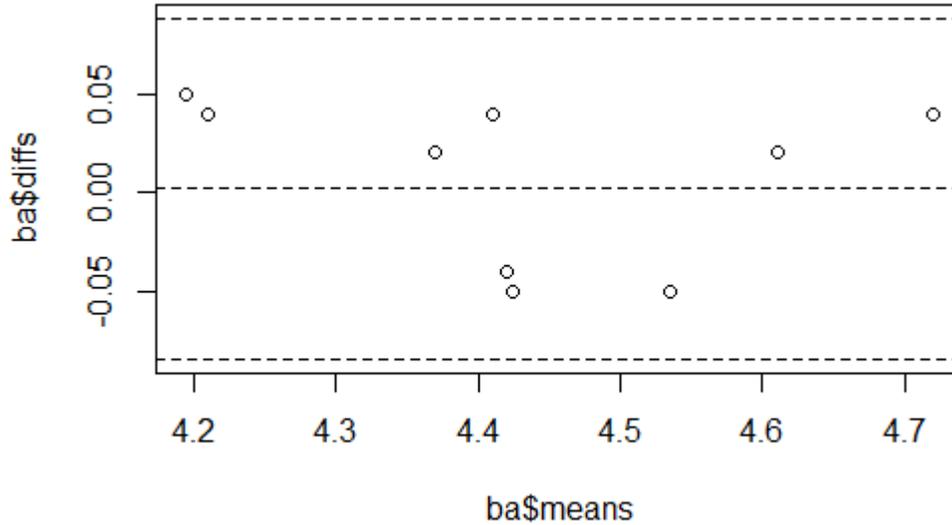
En el periodo de septiembre 2018 a diciembre 2019 se obtuvieron las placentas de todos los prematuros de menos de 1500 g y se analizaron por patología por residentes del servicio, con una revisión de único observador la adscrita del servicio, no se incluyeron recién nacidos con malformaciones congénitas y cromosómicas, malformaciones cardiacas complejas y embarazos múltiples. Posteriormente a los 6 meses y al año se les realizara la escala de Bayley-III por el departamento de estimulación temprana. Se eliminaron aquellos pacientes que no aceptaron el seguimiento posterior, aquellos que fallecieron durante los primeros 6 meses, y el estudio se continuara para tener la valoración neurológica completa para su seguimiento durante 5 años. Las variables estudiadas se detallan en el cuadro 1. En cuanto a la valoración de la medición del ultrasonido transfontanelar se realizo por parte del servicio de imagen y radiología donde Se procedió a la evaluación del sesgo y el rango de acuerdo de las mediciones mediante análisis de Bland-Altman de la medición de CC, mediante dos evaluadores. En este caso la media de la diferencia fue de 0.0, con los siguientes límites: Límite inferior -0.106 y el límite superior 0.106 (**Grafica 2**).



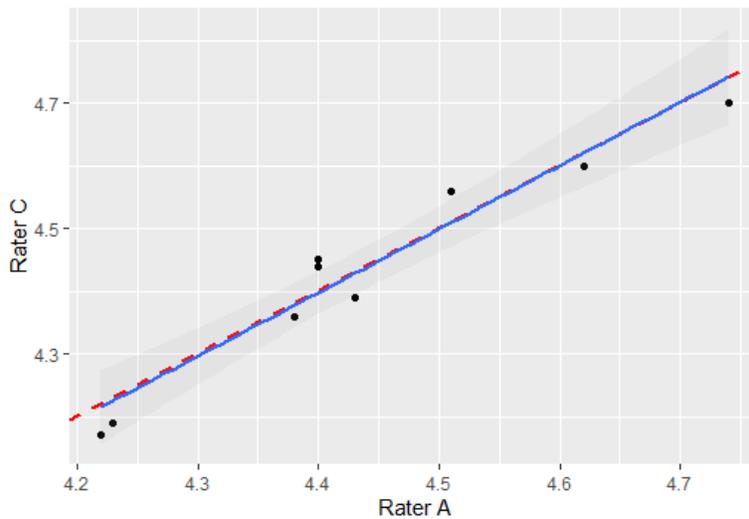
Se realizó coeficiente de correlación de concordancia de Lin. El resultado fue con el estimador de 0.98, IC95% [0.92,0.99], la ubicación del cambio desde la diagonal es 0, el factor de corrección de polarización es  $C_b = 0.999$  (no hay desviación de la diagonal), el sblat indica la media de la diferencia entre los dos evaluadores, est = 0 (**Grafica 3**).



Para de la medición de CCF, con dos evaluadores. La media de la diferencia fue de 0.002, con los siguientes límites: Límite inferior -0.083 y el límite superior 0.087 (**Grafica 4**).



Se realizó coeficiente de correlación de concordancia de Lin. El resultado fue con el estimador de 0.96, IC95% [0.87, 0.99], la ubicación del cambio desde la diagonal es -0.01, el factor de corrección de polarización es  $C_b = 0.998$  (no hay desviación de la diagonal), el sbat indica la media de la diferencia entre los dos evaluadores,  $est = 0.002$  (**Grafica 5**).



Cuadro 1 Variables estudiadas en los recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
----------	------------------------	------------------	----------	------------------

<b>Desarrollo neurológico medido por escala de Bayley III</b>	Evalúa los siguientes dominios: conducta adaptativa, socioemocional, lenguaje, cognitivo y motor	40-160	Puntos	Continua
<b>Grado de inflamación placentaria</b>	Se evaluará el grado de inflamación placentaria		Leve, moderada o severa	Ordinal
<b>Edad gestacional</b>	Medida por Ballard	28-36	SDG	Continua
<b>Persistencia del conducto arterioso</b>	Presencia de conducto arterioso permeable persistente (mas de 72 hrs)	Si/no		Dicotómica
<b>Enfermedades infecciosas</b>	Presencia de sepsis o bacteriemia	Si/no		Dicotómica
<b>Enfermedades neurológicas</b>	Presencia de leucomalacia periventricular o hemorragia intraventricular o infarto cerebral	Si/no		Dicotómica
<b>Enfermedades respiratorias</b>	Presencia de displasia broncopulmonar	Si/no		Dicotómica

### **Análisis estadísticos**

**Cálculo del tamaño de la muestra.** Se realizó prueba piloto con 30 pacientes, según Browne.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, en el cual las continuas se expresan como promedio ( $\pm$  desviación estándar) o mediana [IQR] de acuerdo con la distribución de las variables, y las categóricas como frecuencias.

Se valoró la distribución de los datos con las prueba de qqplot y Shapiro- Wilk, la homogeneidad de las varianzas se valoró con prueba de Levene. Para el análisis estadístico de las variables continuas se empleó t de student y U de Mann Whitney de acuerdo a la distribución de los datos, para los datos categóricos chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher, se consideró el valor de  $p = <0.05$  como estadísticamente significativo.

### **Ética.**

La investigación se llevó a cabo tomando en cuenta las normas establecidas para investigaciones de seres humanos acorde al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

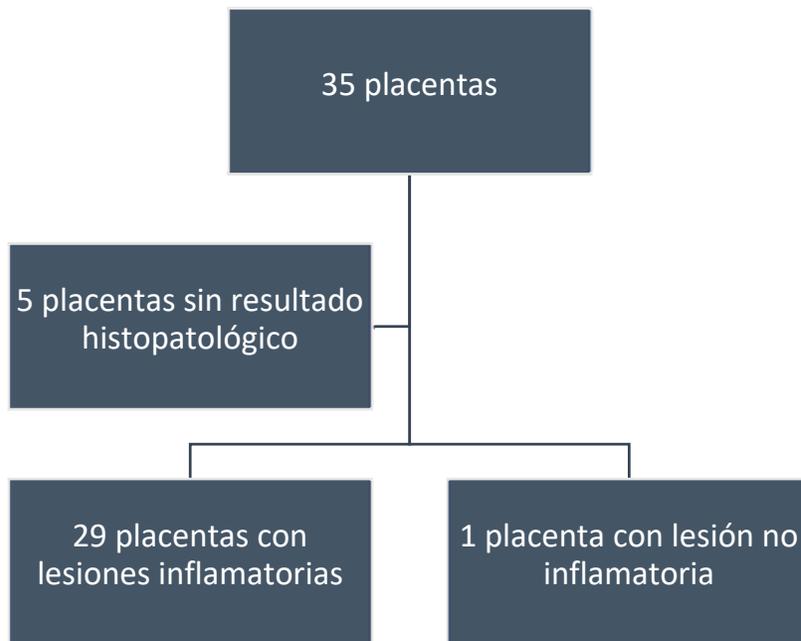
Fue una investigación sin riesgo ya que solo se analizo la placenta y se evaluó psicológicamente a los recién nacidos como parte de su seguimiento, los investigadores se comprometieron a guardar la confidencialidad de los datos mediante la firma de carta compromiso (Anexo 1). El protocolo de investigación fue dictaminado por los Comités de Ética en Investigación y de Investigación, autorizado por la Subdirección de Educación e Investigación del Hospital central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con el registro número. 78-18 (Anexo 2)

Con los datos obtenidos se inicio una base de datos que permitirá dar seguimiento a largo plazo a los pacientes ya que este estudio se continuara como parte de una línea de investigación.

## **Resultados**

### **Descripción de la cohorte**

Ya que es una línea de investigación que se seguirá en los próximos cinco años solo se muestran resultados de los primeros pacientes. Se recabaron las placentas de 35 pacientes prematuros, 7 pacientes fallecieron durante su hospitalización, los cuales se eliminan para el seguimiento, 5 placentas no se localizaron en patología por lo que el tamaño de la muestra para describir la patología placentaria fue de 30 como se muestra en esquema 1.



**Esquema 6.** Proceso de selección de la muestra para identificar inflamación placentaria.

Las características de la población estudiada fueron las siguientes: la edad gestacional de 29.92 ( $\pm 2.73$ ) SDG, el peso de 1077.76 g ( $\pm 258.165$ ), 15 (50%) femeninos. Solamente 21 (70%) pacientes tuvieron el antecedente de corioamnionitis materna. La medición de CC obtuvo una media de 4.07 ( $\pm 2.24$ ) mm y CCF 4.44 ( $\pm 0.17$ ) mm. El APGAR al minuto menor de 7 fueron 11 (33%) pacientes. La vida de nacimiento fueron 5 (16.6%) por vía vaginal, como se muestra en la **tabla 1**.

Tabla 1. Características demográficas de la población de la cohorte

<b>Edad (sdg), media (DE), mediana (RIQ)</b>	29.92 ( $\pm$ 2.73), 30 (4.3)
<b>PESO (g), MEDIA (DE), MEDIANA (RIQ)</b>	1077.76 ( $\pm$ 258.165), 1060(430)
<b>CC (mm), MEDIA (DE), MEDIANA (RIQ)</b>	4.07 ( $\pm$ 2.24), 3.63 (0.27)
<b>CCF (mm), MEDIA (DE), MEDIANA (RIQ)</b>	4.44 ( $\pm$ 0.17), 4.45 (0.25)
<b>Femenino, n (%)</b>	15 (50%)
<b>CORIOAMNIONITIS CLINICA, N (%)</b>	21 (70)
<b>Apgar al minuto &lt; DE 7, N (%)</b>	11(33)
<b>Nacimiento por parto, N (%)</b>	5 (16.6)

S

Tabla 1. Características demográficas de los recién nacidos seleccionados para la muestra.

De los 35 pacientes prematuros incluidos en el estudio solo a 7 se les consigno por ginecología el diagnóstico de corioamnionitis clínica, sin embargo ya cuando se analizaron histológicamente las placentas 29 presentaron inflamación placentaria, algunas presentaron más de un tipo de inflamación, y solo una no estaba inflamada que corresponde a un caso de hidrops fetal. La inflamación placentaria se distribuye como se muestra en la tabla 2. De las 20 placentas con corioamnionitis 5 (25%) se reportaron como aguda leve (respuesta materna grado 1), 7 (35%) fueron aguda moderada (respuesta materna grado 2), 3 (15%) se reportó como aguda necrosante o severa (respuesta materna grado 3), 4 (20%) se reportó sub aguda leve y 1 (5%) crónica leve.

18 de las placentas presentaron datos de hipoperfusión placentaria, de las cuales 6 presentaron infarto placentario, 2 de estas de más del 50%.

El peso de la placenta vario desde 162-689, media de 308.11 ( $\pm 114.06$ ).

	<i>n= 30 (%)</i>
<b>Lesiones inflamatorias</b>	29 (96.6)
Corioamnionitis	20 (66.6)
Perivellositis Funisitis	14 (46.6)
Deciduitis	9 (30)
Funisitis	5 (16.6)
Amnionitis	5 (16.6)
Vellositis	2 (6.6)
<b>Lesiones placentarias no inflamatorias</b>	1 (60)
Síndromes malformativos	0 (0)
Hidrops fetal	1 (3.3)
Alteraciones involutivas	0 (0)
Sin lesiones	0 (0)

Cuadro 2 Diferentes tipos de inflamación placentaria encontrados por histología de la placenta

La primera revisión del seguimiento se realizó a los 6 meses por lo que solo se tienen 6 pacientes como resultado preliminar a los cuales se le citara nuevamente en el transcurso de los próximos cinco años cada 6 meses.

Todos los pacientes revisados fueron del sexo femenino con una media de 30.6 SDG y 1030g de peso. Los resultados de la escala de Bayley III fueron los

siguientes: Prueba cognitiva: 453.2 puntos ( $\pm 17.82$ ), comunicación receptiva: 444.7 puntos ( $\pm 57.45$ ), comunicación expresiva: 448.7 ( $\pm 18.12$ ) puntos, motricidad fina: 440 puntos ( $\pm 28.25$ ), motricidad gruesa: 427.3 puntos ( $\pm 21$ ). Las características de estos pacientes se resumen en la siguiente tabla (**Tabla 3**).

<b>Tabla 3. Características de la muestra de pacientes con escala Bayley III.</b>											
Paciente	SDG	Peso (g)	Perímetro cefálico de nacimiento (cm)	PP	CC	CC L	PC	CR	CE	MF	MG
1	33.1	1310	29	NA	3.78	4.62	P10	>P5	P90	<P5	P25
2	29	840	24.5	NA	3.79	4.45	P50	P90	P90	P50	P25
3	33.4	1340	25.5	FA CAM IAMS	3.87	4.39	P25	P75	P50	P25	P10
4	29	1010	26	CAL	3.56	4.56	P25	P50	P5	P25	<P5
5	28	780	30	CAM	3.49	4.36	P75	P95	P90	P75	P90
6	31	900	30	CAM	3.78	4.62	P50	P75	P90	P25	P25
Media	30.6	1030	27.5		3.71	4.5	P25	P75	P90	P25	P25

**Tabla 3.** SDG: Semanas de gestación, PP: Patología placentaria, FA: funisitis aguda, CAM: corioamnionitis aguda-moderada, IAMS: intervallositis aguda de moderada-severa CC: ancho del cuerpo caloso, CAL: corioamnionitis aguda leve, NA: No dato, CCL: Longitud del cuerpo caloso, PC: Puntaje de la prueba cognitiva, CR: Puntaje de la comunicación receptiva, CE: Puntaje de la comunicación expresiva, MF: Puntaje de la motricidad fina, MG: Puntaje de la motricidad gruesa.

**Medición del cuerpo caloso en prematuros para generar percentiles suavizadas de normalidad.**

Se obtuvo una muestra de 100 recién nacidos prematuros, para la obtención de las medidas estandarizadas del ancho (CC) y de la distancia del cuerpo calloso al núcleo del cerebelo (CCF) en población mexicana. Las características de la muestra fueron, 58 de sexo femenino, con un promedio de 31 SDG, una media de 1171 g de peso, de los cuales 17 pacientes fueron tratados como corioamnionitis clínica por parte del servicio de ginecología, para realizar tablas de normalidad en cuanto a las mediciones del cuerpo calloso. Las características demográficas son resumidas en la **tabla 4**.

**Tabla 4. Características demográficas de la población de 100 pacientes**

<b>Edad (SDG), Media (DE), Mediana (RIQ)</b>	30.8 ( $\pm$ 2.59), 31 (4)
<b>Peso (G), Media (DE), Mediana (RIQ)</b>	1170.95 ( $\pm$ 238.5), 1222.5 (382.5)
<b>CC (Mm), Media (DE), Mediana (RIQ)</b>	3.83 ( $\pm$ 0.34), 3.78 (0.39)
<b>CCF (Mm), Media (DE), Mediana (RIQ)</b>	4.52 ( $\pm$ 0.31), 4.49 (0.4)
<b>Femenino, N (%)</b>	58 (58)
<b>Coriamnioitis Clínica, N (%)</b>	21 (21)

Tabla 4. Características demográficas de la muestra de 100 recién nacidos menores de 1500 grs.



Figura 7. Imagen de corte sagital en ultrasonido transfontanelar donde se muestra la medición del cuerpo calloso CC y CCF efectuada en Hospital Central Ignacio Morones Prieto.

En cuanto a la medición del CC la media fue de 3.83 mm (0.34 DE), mediana 3.78 mm (0.39 RIC). En cuanto a la medición CCF la media de 4.52 mm (0.31 DE), mediana 4.5 mm (0.22 RIC). Se procedió a la realización de las gráficas de percentiles suavizados según las medidas de CC y CCF con respecto a las semanas de gestación y peso al nacer (**Gráficas 8-11**), los resultados son resumidos en las tablas respectivas (**Tablas 4-7**).

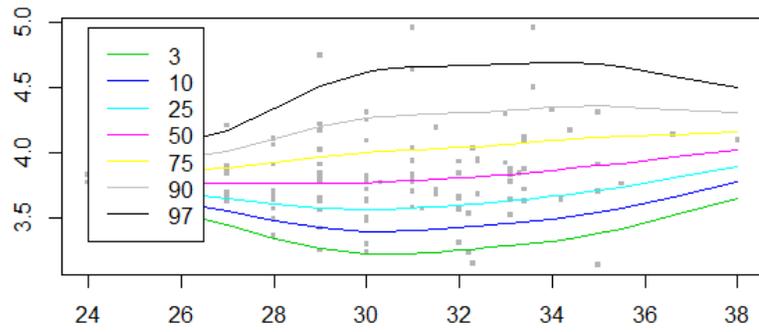
Tabla 4

CCF entre semanas de gestación (SDG)

SDG	C04	C2	C10	C25	C50	C75	C90	C98	C99.6
24	3.95	4.05	4.19	4.3	4.43	4.57	4.7	4.87	5.02
25	3.93	4.04	4.18	4.3	4.44	4.59	4.73	4.91	5.07
26	3.92	4.03	4.18	4.3	4.45	4.61	4.75	4.95	5.12
27	3.9	4.01	4.17	4.3	4.46	4.63	4.78	5	5.18
28	3.87	4	4.16	4.31	4.47	4.65	4.82	5.05	5.24
29	3.85	3.98	4.16	4.3	4.48	4.67	4.85	5.09	5.3
30	3.83	3.96	4.15	4.3	4.49	4.69	4.88	5.15	5.37
31	3.8	3.94	4.14	4.3	4.5	4.71	4.92	5.2	5.44
32	3.77	3.92	4.13	4.3	4.51	4.74	4.96	5.26	5.52
33	3.74	3.9	4.11	4.3	4.52	4.76	5	5.32	5.6
34	3.71	3.87	4.1	4.29	4.53	4.79	5.04	5.39	5.69
35	3.68	3.85	4.08	4.29	4.54	4.81	5.08	5.46	5.79
36	3.64	3.82	4.07	4.29	4.55	4.84	5.13	5.54	5.9
37	3.6	3.79	4.05	4.28	4.56	4.87	5.18	5.62	6.01

CCF

SDG



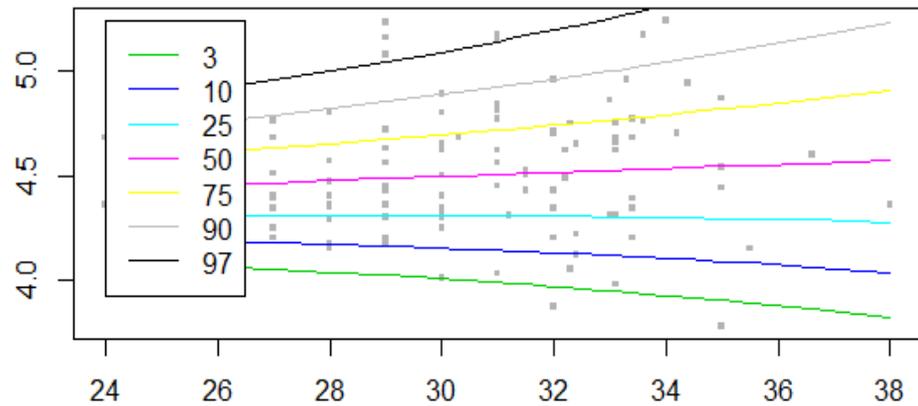
Gráfica 8. Percentilas de longitud del cuerpo caloso en mm(CC) entre semanas de gestación (SDG).

Tabla 5 **CC entre semanas de gestación (SDG)**

SDG	C04	C2	C10	C25	C50	C75	C90	C98	C99.6
24	3.64	3.68	3.73	3.76	3.79	3.82	3.86	3.91	3.96
25	3.55	3.61	3.68	3.73	3.78	3.83	3.88	3.97	4.05
26	3.43	3.52	3.62	3.69	3.77	3.85	3.93	4.07	4.21
27	3.28	3.41	3.55	3.65	3.76	3.88	4.01	4.22	4.45
28	3.14	3.3	3.47	3.611	3.76	3.92	4.1	4.42	4.79
29	3.03	3.21	3.42	3.57	3.76	3.97	4.2	4.62	5.16
30	2.98	3.17	3.39	3.56	3.76	4	4.26	4.75	5.4
31	2.97	3.17	3.4	3.57	3.78	4.02	4.29	4.79	5.47
32	3	3.19	3.42	3.6	3.8	4.03	4.3	4.8	5.46
33	3.04	3.23	3.45	3.63	3.83	4.063	4.32	4.8	5.44
34	3.07	3.26	3.49	3.66	3.86	4.09	4.34	4.82	5.44
35	3.14	3.32	3.54	3.71	3.9	4.11	4.35	4.8	5.36
36	3.23	3.41	3.61	3.76	3.93	4.13	4.34	4.72	5.19
37	3.35	3.51	3.69	3.82	3.98	4.14	4.32	4.63	5

CC

SDG



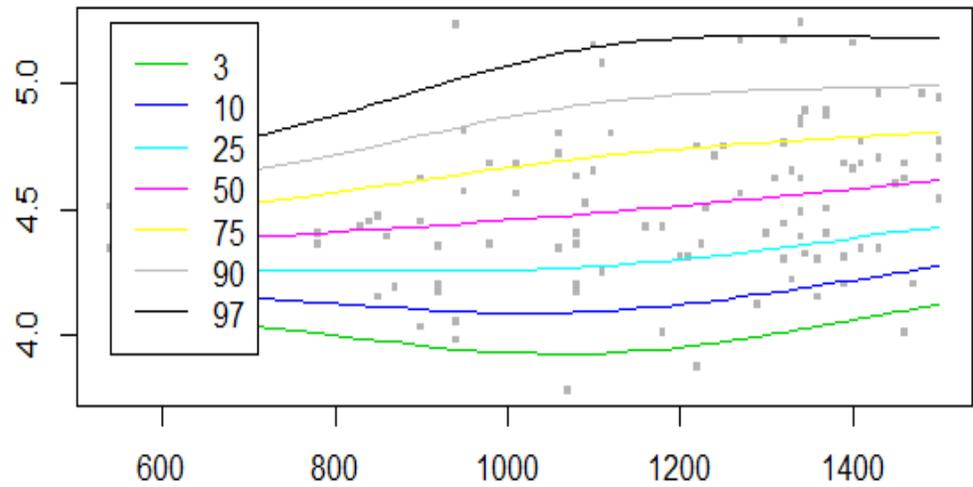
Gráfica 9. Percentilas de cuerpo calloso a núcleo fastigeo del cerebelo en mm (CCF) entre peso al nacer (SDG).

CCF

Tabla 6 CCF entre peso (g)

PESO	C04	C2	C10	C25	C50	C75	C90	C98	C99.6
500	4	4.08	4.18	4.26	4.35	4.45	4.53	4.65	4.74
600	3.95	4.04	4.16	4.26	4.37	4.48	4.59	4.73	4.84
700	3.9	4	4.14	4.26	4.39	4.52	4.65	4.81	4.95
800	3.84	3.96	4.12	4.25	4.4	4.56	4.71	4.91	5.07
900	3.78	3.91	4.1	4.25	4.43	4.61	4.79	5.02	5.22
1000	3.73	3.88	4.08	4.25	4.45	4.66	4.86	5.13	5.35
1100	3.72	3.87	4.09	4.27	4.48	4.7	4.92	5.2	5.44
1200	3.74	3.9	4.12	4.3	4.51	4.73	4.95	5.24	5.48
1300	3.79	3.95	4.16	4.34	4.54	4.76	4.97	5.25	5.48
1400	3.86	4.01	4.21	4.38	4.58	4.78	4.98	5.24	5.46
1500	3.94	4.08	4.27	4.43	4.61	4.8	4.99	5.23	5.43

g



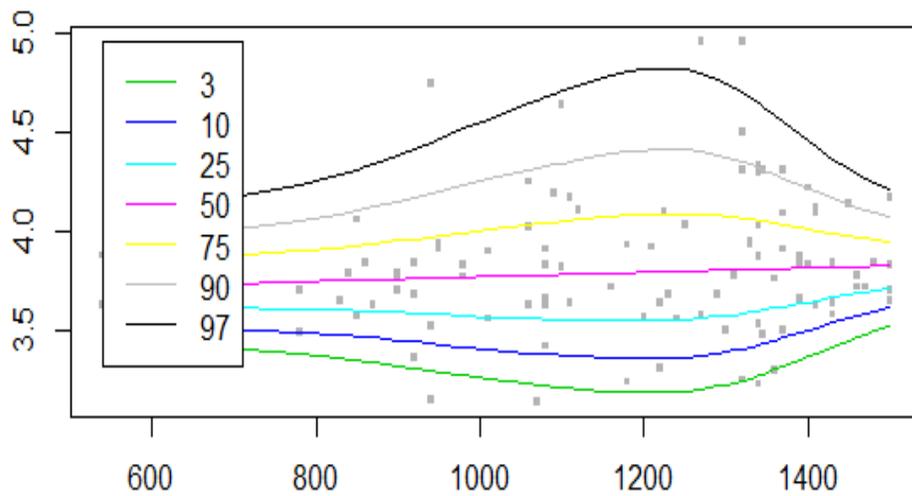
Gráfica 10. Percentilas de longitud del cuerpo calloso (CC) entre el peso al nacimiento (g).

Tabla 7 CC entre peso (g)

PESO	C0.4	C2	C10	C25	C50	C75	C90	C98	C99.6
500	3.35	3.43	3.53	3.62	3.71	3.81	3.91	4.06	4.19
600	3.31	3.4	3.52	3.61	3.72	3.84	3.96	4.13	4.29
700	3.27	3.37	3.5	3.61	3.73	3.87	4.01	4.21	4.4
800	3.23	3.34	3.48	3.6	3.74	3.9	4.07	4.31	4.54
900	3.16	3.28	3.45	3.59	3.76	3.95	4.15	4.46	4.76
1000	3.08	3.21	3.4	3.57	3.77	4	4.25	4.65	5.06
1100	3.01	3.16	3.37	3.55	3.78	4.05	4.34	4.83	5.36
1200	2.98	3.13	3.35	3.55	3.79	4.08	4.41	4.96	5.57
1300	3.03	3.18	3.39	3.57	3.8	4.07	4.37	4.87	5.41
1400	3.2	3.33	3.5	3.64	3.81	4.01	4.21	4.53	4.84
1500	3.4	3.49	3.61	3.71	3.82	3.95	4.07	4.25	4.41

CC

g



Gráfica 11. Percentiles del cuerpo calloso a núcleo fastigeo del cerebelo (CCF) entre el peso al nacimiento (g).

## Discusión

La detección temprana y tratamiento del daño cerebral asociado a prematurez es crucial para reducir secuelas sensoriales, del lenguaje y motoras en los sobrevivientes (46). El crecimiento del cerebro es un importante predictor del neurodesarrollo en el recién nacido prematuro y se ha propuesto que la medición de la longitud del cuerpo calloso y la distancia del cuerpo calloso al núcleo del cerebelo puede servir como marcador para este crecimiento. (44) Solo hay dos estudios que han evaluado el crecimiento cerebral postnatal tempranamente mediante ultrasonografía con medición del cuerpo calloso. Anderson et al demostró que el crecimiento mas lento de la longitud del cuerpo calloso entre 2 y 6 semanas de edad postnatal fue predictivo de retardo motor y parálisis cerebral a los 2 años. (47) y dado que no hay ningún reporte de mediciones de esto, en niños mexicanos se decidió realizar primero unas gráficas de percentiles suavizadas según las medidas de CC y CCF con respecto a las semanas de gestación y peso al nacer.

Al tener estas gráficas se podrá continuar la línea de investigación y correlacionar la alteración en el crecimiento del cerebro, la presencia de inflamación placentaria y la valoración neurológica mediante la escala de Bayley III.

Corioamnionitis infección/inflamación de la cavidad uterina, membranas fetales y la placenta es vista en 2-4% de los recién nacidos de termino y en 25% de los partos prematuros y dentro de estos es mas frecuentes en los de 30 semanas de gestación o menores es decir tiene una relación inversa conforme las semanas de gestación. Los reportes de incidencia y posibles efectos de la corioamnionitis varia ampliamente entre los estudios esto puede ser debido a diferentes criterios diagnósticos. (48)

En nuestro estudio encontramos mayor lesión inflamatoria (96.6%), mayor severidad, corioamnionitis, respuesta inflamatoria fetal , deciduitis e hipoperfusión si nos comparamos con el estudio de Romero R con un 40%. Estas diferencias se pueden explicar por que ellos estudiaron únicamente embarazadas sin patologías agregadas, con productos a termino, a diferencia de nosotros que fueron exclusivamente en prematuros de 1500 g o menos y no excluimos a las embarazadas que presentaran alguna patología.

Ellos atribuyen su frecuencia de inflamación de la placenta aguda con la presencia de trabajo de parto y que la gran mayoría nació por parto a diferencia de nosotros que un 83.3% nacieron por cesárea.(47)

La corioamnionitis histológica representa una respuesta del huésped (la madre), por lo que los neutrofilos infiltran el corion y el amnios de origen materno que en algunos casos puede alcanzar la cavidad amniótica.

Es una línea de investigación que aun no se concluye por lo que no se puede concluir sobre el seguimiento neurológico si se relaciona con la presencia de corioamnionitis y/o la medición del cuerpo calloso lo cual se dilucidará con un número mayor de pacientes seguidos y mayor número de placentas estudiadas así como clasificadas solamente en leve, moderada o severa.

En este informe, demostramos que la longitud de CCF, medida mediante el uso de US transfontanelar, es un marcador reproducible y factible que podría servir como una nueva herramienta en la unidad de terapia intensiva neonatal para vigilar el crecimiento cerebral del paciente prematuro. Estudios de ecografía previos han evaluado solo un número limitado de estructuras cerebrales como marcadores potenciales para el crecimiento cerebral o predictores de resultados del desarrollo neurológico en lactantes prematuros.(49-51). Una explicación para esto es que el cerebro tiene pocos puntos de referencia fáciles de reconocer y consistentes para mediciones confiables en US.

Las ventajas de utilizar la longitud de CCF en la monitorización del crecimiento cerebral dependen de cuestiones anatómicas y prácticas. La longitud de CCF puede considerarse un marcador de desarrollo de diencéfalo y mesencéfalo y crecimiento de vermis.

De acuerdo con nuestro estudio, mostramos una reproducibilidad satisfactoria para la longitud CC y la medición del CCF; Este hallazgo sugiere que ambas mediciones son factibles para la evaluación longitudinal del crecimiento cerebral. Las longitudes crecientes con edades y pesos crecientes, como se muestra en las tablas de crecimiento, apoyan el uso de estos marcadores en la práctica clínica. Las mediciones confiables y un plano sagital correcto mediante el uso de US

transfontanelar dependen de la experiencia del observador, pero son fáciles de aprender.

### **Conclusión**

Ya que es una línea de investigación a largo plazo por el momento no se puede concluir mucho sobre la corioamnionitis y el neurodesarrollo por que son pocos los niños de seguimiento a los que ya hemos evaluado, solo se tienen ya unas gráficas de percentiles de la medición del cuerpo calloso en relación al peso y edad gestacional con las cuales se podrá determinar mas precisamente la correlación entre la corioamnionitis, el desarrollo neurológico y su desarrollo cerebral.

### **Limitaciones y nuevas perspectivas de investigación.**

El estudio demuestra los resultados preliminares por lo que continuara con la medición a largo plazo de la escala de Bayley, con lo cual se podrá concluir el impacto de la inflamación placentaria, con este estudio podemos denotar la importancia del envío de las placentas a patología para la evaluación de rutina de los preterminos, para un futuro.

## Bibliografía.

1. 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:S29–52.
- 2 Salafia CM, Weigl C, Silberman L. The prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. *Obstetrics and Gynecology.* 1989;73:383–9.
- 3.Redline RW. Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11:296–301.
4. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6:435-48.
5. Andrews WW, Goldenberg RL, Faye-Petersen O, Cliver S, Goepfert AR, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth study: polymorphonuclear and mononuclear cell placental infiltrations, other markers of inflammation, and outcomes in 23 to 32week preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:803–8.
- 6.Popowski T, Goffinet F, Maillard F, Schmitz T, Leroy S, Kayem G. Maternal markers for detecting early- onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11:929.
7. Sung JH, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, Kim JH. Revisiting the diagnostic criteria of clinical chorioamnionitis in preterm birth. *BJOG.* 2017;124:775–783.
8. Chaemsathong P, Romero R, Korzeniewski SJ, Martinez-Varea A, Dong Z, Yoon BH, et al. A point of care test for interleukin-6 in amniotic fluid in preterm prelabor rupture of membranes: a step toward the early treatment of acute intra-amniotic inflammation/infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:360–7.
9. Pugni L, Pietrasanta C, Acaia B, Merlo D, Ronchi A, Ossola MW, et al. Chorioamnionitis and neonatal outcome in preterm infants: a clinical overview. *J Matern Fetal Neonatal. Med* 2016;29:1525–9.

10. Park HW, Choi YS, Kim KS, Kim SN. Chorioamnionitis and patent ductus arteriosus: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2015;10:e0138114
11. Pietrasanta, C., Pugni, L., Merlo, D., Acaia, B., Consonni, D., Ronchi, A., Mosca, F. Impact of different stages of intrauterine inflammation on outcome of preterm neonates: Gestational age-dependent and -independent effect. *PLOS ONE* 2019;14(2), e0211484.
12. Bernischke K, Kaufman P: Pathology of the human placenta. Chapter: Histopathological Approach to Villous Alteration pp 419-434. Chapter: Infectious diseases pp 591-659. New York NY: Springer Verlag NY, Inc 2001.
13. Perrin VDK: Pathology of the Placenta. Chapter: Placenta as a Reflection of maternal disease. New York: Churchill Livingstone, Inc, 1984;57-70
14. Rovira Nuria, Alarcon Ana, Iriondo Marti, Ibañez Margarita, Poo Pilar, Cusi Victoria, Agut Thais, Pertierra Africa, Krauel Xavier. Impact of histological chorioamnionitis, funisitis and clinical chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Early Human Development*. 2011;87:253–257.
15. Botet Francesc, Figueras Josep, Carbonell Xavier, Narbona Eduardo .The impact of clinical maternal chorioamnionitis on neurological and psychological sequelae in very-low-birth weight infants: a case-control study. *J Perinat Med*. 2011;39: 203–208.
16. Barrera-Reyes René, Ruiz-Macías Hilda, Segura-Cervantes Enrique Neurodesarrollo al año de edad en recién nacidos pretérmino con antecedente de corioamnionitis materna. *Ginecol Obstet Mex*. 2011;79 (1):31-37.
17. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500–7.
18. Hagberg H, Wennerholm U-B, Sävman K. Sequelae of chorioamnionitis. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:301–6
19. Shaunak M, Kelly VB. Cerebral palsy in under 25 s: assessment and management (NICE Guideline NG62). *Arch Dis Childhood-E* 2018;103:189–93.
20. Rajeev, M., Shakuntala, N., Shen-Schwarz, S. and Petrova, A. Neonatal Morbidity and Placental Pathology. *IJP*. 2006;73:25-27.

21. Burns SA, Lyle RE, Case PH, Burns KH, Barrett KW, Whiteside-Mansell L. The impact of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcomes at 3, 8 and 18 years in low-birthweight preterm infants. *J Perinatol.* 2013;33:548–552.
22. Higgins RD, Saade G, Polin RA, et al: Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: Summary of a workshop. *Obstet Gynecol* 2016;127 (3):426–436,
23. Soraisham AS, Trevenen C, Wood S, Singhal N and Sauve R. Histological chorioamnionitis and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *J Perinatol.* 2013;33:70–75.
24. Albers CA, Grieve AJ. Test Review: Bayley, N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development third Edition. *J. Psychoeduc. Assess.* 2007;25 (2):180-190.
25. Kan E, Roberts G, Anderson PJ, et al; Victorian Infant Collaborative Study Group. The association of growth impairment with neurodevelopmental outcome at eight years of age in very preterm children. *Early Hum Dev.* 2008;84:409–416.
26. Roelants JA, Koning IV, Raets MM. A New Ultrasound Marker for Bedside Monitoring of Preterm Brain Growth. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016; 37(8):1516-1522.
27. Grunewaldt KH, Fjortoft T, Bjuland KJ, et al. Follow-up at age 10 years in ELBW children: functional outcome, brain morphology and results from motor assessments in infancy. *Early Hum Dev.* 2014;90:571–578.
28. Ballardini E., Tarocco A, Baldan A, Antoniazzi E, Garani G, Borgna-Pignatti, C. Universal Cranial Ultrasound Screening in Preterm Infants With Gestational Age 33-36 Weeks. A Retrospective Analysis of 724 Newborns. *Pediatr Neurol.* 2014;51 (6):790–794.
29. Bhat V, Karam M, Saslow J, Taylor H, Pyon K, Kemble N, Aghai ZH. Utility of performing routine head ultrasounds in preterm infants with gestational age 30–34 weeks. *J Matern- Fetal Neonatal Med.* 2011;25 (2):116–119.
30. Kaeppler C, Switchenko N, DiGeronimo R, Yoder, BA. Do normal head ultrasounds need repeating in infants less than 30 weeks gestation? *J Matern- Fetal Neonatal Med.* 2015;29 (15):2428-32.

31. Ment LR, Bada HS, Barnes 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.
32. Nwafor-Anene VN, DeCristofaro JD, Baumgart S, et al. Serial head ultrasound studies in preterm infants: how many normal studies does one infant need to exclude significant abnormalities? *J Perinatol.* 2003;23:104–10.
33. Perlman JM, Rollins N. Surveillance protocol for the detection of intracranial abnormalities in premature neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:822–826.
34. Tepper R, Kidron D, HersHKovitz R. Sonographic measurements of the fetal fastigium between 20 and 40 weeks' gestation. *J Ultrasound Med.* 2009;28:1657–1661.
35. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development, third edition. Psychological Corporation. 2005.
36. Ahn SH, Kim SA. Assessment of preterm infants using the Bayley-III scales in Korea. *Ann Rehabil Med.* 2017;41(5):843–50.
37. Vimercati, A., Scioscia, M., Panella, E., Nardelli, C., Coluccia, A., Camporeale, C, Selvaggi, L. Perinatal risk factors and mode of delivery correlated to survival and psychomotor disability in extremely low birth weight infants. *Gynecol Obstet Invest .* 2008;66 (2):91–97.
38. Choi IR, Lee JH, Park MS, Kim JY, Park KH, Kim G-H, et al. Early neurodevelopment in very low birth weight infants with mild intraventricular hemorrhage or those without intraventricular hemorrhage. *Korean J Pediatr.* 2012;55 (11):414.
39. Hentges CR, Silveira RC, Procianoy RS, Carvalho CG, Filipouski GR, Fuentesfria RN, et al. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr.* 2014;90 (1):50–57.

40. Ferreira RC, Mello RR, Silva KS. Neonatal sepsis as a risk factor for neurodevelopmental changes in preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr*. 2014; 90 (3):293–299.
41. Ochiai M, Kinjo T, Takahata Y, Iwayama M, Abe T, Ihara K, et al. Survival and neurodevelopmental outcome of preterm infants born at 22-24 weeks of gestational age. *Neonatology*. 2014;105 (2):79–84.
42. Gupte AS, Gupta D, Ravichandran S, Michelle Ma M, Chouthai NS. Effect of early caffeine on neurodevelopmental outcome of very low-birth weight newborns. *J Matern Neonatal Med*. 2016;29 (8):1233–37.
43. Eleni dit Trolli S, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, Bremond-Gignac D, Lapillonne A. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early Hum Dev* .2012;88 (1):25–29.
44. X J.A. Roelants, X I.V. Koning, X M.M.A. Raets, X S.P. Willemsen, X M.H. Lequin, X R.P.M. Steegers-Theunissen, X I.K.M. Reiss, X M.J. Vermeulen, X P. Govaert, and X J. Dudink. A New Ultrasound Marker for Bedside Monitoring of Preterm Brain Growth.. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Aug;37(8):1516-22.
45. Xing, L., Wang, G., Chen, R., Ren, J., Qian, J., & Huang, Y. Is chorioamnionitis associated with neurodevelopmental outcomes in preterm infants? A systematic review and meta-analysis following PRISMA. *Medicine*, 2019;98(50), e18229.
46. Warren C, Daly P, Toure L, Mongi P. Postnatal care. In: Lawn J, Kerber K, editors. *Opportunities for Africa's newborns : practical data, policy and programmatic support for newborn care in Africa*. Geneva, Switzerland: WHO on behalf of The Partnership for Maternal, Newborn and Child Health; 2006. p. 79–90.
47. Anderson NG, Laurent I, Woodward LJ, et al. Detection of impares growth of the corpus callosum in premature infants. *Paediatrics* 2006;118:951-60 Cross Ref Medline
48. Rubio JA, Sanchez LM, Angel E. La corioamnionitis como hallazgo histopatológico Instituto Materno Infantil. *Revista colombiana de obstetricia y ginecologia*. 1997;48(3):178-184.
49. AndersonNG,LaurentI,CookN,etal.**Growthrateofcorpuscallo- sum in very premature infants**. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26: 2685–90 Medline

50. Imamoglu EY, Gursoy T, Ovali F, et al. **Nomograms of cerebellar vermis height and transverse cerebellar diameter in appropriate- for-gestational-age neonates.** *Early Hum Dev* 2013;89:919 –23
51. HagmannCF,RobertsonNJ,AcoletD,etal.**Cerebralmeasurements made using cranial ultrasound in term Ugandan newborns.** *Early Hum Dev* 2011;87:341– 47
52. Dudink J, Mercuri E, Al-Nakib L, et al. **Evolution of unilateral peri- natal arterial ischemic stroke on conventional and diffusion- weighted MR imaging.** *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:998–1004 CrossRef Medline