

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.**



**NEUROPATHOLOGÍA DEL RECIÉN  
NACIDO PRETÉRMINO.  
ESTUDIO DE 663 AUTOPSIAS**

**TESIS DOCTORAL**

**BELÉN PÉREZ MIES**

**MADRID 2008.**

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina  
Dpto. de Anatomía Patológica

Hospital Universitario La Paz  
Dpto. de Anatomía Patológica

Don JOSÉ IGNACIO RODRÍGUEZ GONZÁLEZ, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Médico Adjunto de Anatomía Patológica del Hospital U. La Paz,

#### CERTIFICA

Que el trabajo realizado por DOÑA BELÉN PÉREZ MIES con el título de “NEUROPATHOLOGÍA DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO. ESTUDIO DE 663 AUTOPSIAS”, para optar al grado de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección y supervisión. Una vez redactada la presente Memoria ha sido revisada por quien suscribe, encontrándola apta para ser presentada y defendida ante el Tribunal que en su día se designe.

Para que así conste donde proceda, firmo el presente escrito en Madrid, a diez de Noviembre de 2008.

Firmado: Dr. D. José Ignacio Rodríguez González

D. JOSÉ IGNACIO RODRÍGUEZ GONZÁLEZ, Director de la presente Tesis Doctoral, titulada “Neuropatología del recién nacido pretérmino. Estudio de 663 autopsias”,

HACE CONSTAR que este trabajo, presentado y realizado por DOÑA BELÉN PÉREZ MIES para optar al grado de Doctor en Medicina, recoge las aportaciones originales y la experiencia de más de 30 años de dedicación a la Neuropatología Pediátrica, en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Paz, de la Dra. Doña CARMEN MORALES BASTOS.

Es por ello que, en estricta justicia y en honor a la verdad, se debe considerar también a la Dra. Doña CARMEN MORALES BASTOS como Directora de la misma, aunque reglamentariamente no pueda constar de esa manera.

Y para que así conste, firmo el presente a diez de Noviembre de 2008.

Fdo.: Dr. D. José Ignacio Rodríguez González

*“No nos atrevemos a hacer muchas cosas porque son difíciles, pero son difíciles porque no nos atrevemos a hacerlas”.*

**Lucio Anneo Séneca**

## **AGRADECIMIENTOS.**

Parece que al final lo hemos conseguido. Después de muchos baches y alguna que otra merecida “bronca”, estoy escribiendo la página de agradecimientos.

Quiero agradecer a Carmen y a Nacho todo el esfuerzo que han hecho. A Carmen, codirectora de este trabajo, por la enorme paciencia que ha tenido, explicándome una y otra vez todas mis dudas, animándome siempre a seguir adelante. A Nacho, por darme el empujón final que me faltaba para acabar esta tesis, enseñarme a ser sintética y, como él dice, a “ejecutar”. A los dos, por dedicarme su tiempo y leerse todo el trabajo varias veces y haberme transmitido la importancia que se merecen las autopsias.

Al Servicio de Anatomía Patológica de Guadalajara pido disculpas si he estado algo “pesadita” estos meses por todo el estrés que supone terminar este proyecto. Gracias por aguantarme. Gracias a Jaime, Jesús, Cristian, Sole, Pablo, Rima y Eugenia por animarme y preguntarme a menudo cómo iban las cosas y facilitarme, algunas “ausencias laborales” para ir a la Paz.

Quiero agradecer al personal del Departamento de Anatomía Patológica del hospital la Paz, el haberme proporcionado el material para realizar esta revisión, especialmente celadores, que no han puesto ninguna pega en buscar preparaciones y secretarios, que me han ayudado con la búsqueda de datos. Y a Mario, también muchas gracias. También quiero mencionar a Charo de estadística, que me ayudó con las correlaciones y el manejo del SPSS y a Eugenia, la secretaria del departamento en la facultad, que ha estado pendiente de todo el papeleo.

Quiero recordar al Servicio de Anatomía Patológica de Burgos, que me acogió como una más, desde el primer día de trabajo y de los que tanto he aprendido. Yo, a cambio, sólo les pude enseñar cómo se ven las necrosis neuronales agudas, pero algo es algo. Y en especial a Celina e Isabel, mis dos queridas amigas ¡Cuánto os echo de menos!

A mis amigos Silvia, Ángel, Pablo, Nati, Isabel y Ana, con los que paso tan buenos ratos.

También quiero agradecer a mi familia y a mis “sobris” el apoyo durante estos últimos meses y en especial a mi madre, a la que tantas cosas debo y a la que me gustaría parecerme.

Y a Jaime, mi marido, que es una máquina haciendo tablas maravillosas de Excel y mi asesor informático personal. Sin él, manejar tantos datos y revisar toda la bibliografía, hubiera sido imposible. Gracias por los paseos “para despejarme” hablando del “monotema” y por todos los fines de semana que te he dejado plantado para escribir este trabajo.

Y quiero dedicar este trabajo, a nuestro niño/a que nos está esperando en algún sitio de Novosibirsk (Siberia). Espero que no tardemos mucho en irte a recoger.

## **ABREVIATURAS.**

**DE.** DESVIACIÓN ESTANDAR.

**EG.** EDAD GESTACIONAL.

**EXCRE.** EXCRECENCIAS DE LA MATRIZ GERMINAL SUBEPENDIMARIA.

**EHI.** ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA.

**DILAT. V.** DILATACION VENTRICULAR.

**HIDROCEF.** HIDROCEFALIA.

**FIBR. MEN.** FIBROSIS MENÍNGEA.

**GM.** GESTACIONES MÚLTIPLES.

**GSB.** GLIOSIS DE SUSTANCIA BLANCA.

**GSG.** GLIOSIS DE SUSTANCIA GRIS.

**GU.** GESTACIONES ÚNICAS.

**HE.** HEMATOXILINA EOSINA.

**HIV.** HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR.

**HMGSEP.** HEMORRAGIA DE LA MATRIZ GERMINAL SUBEPENDIMARIA.

**HSA.** HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA.

**IHQ.** INMUNOHISTOQUÍMICA.

**L.** LESIÓN

**M.** MUERTO.

**MICROCAL.** MICROCALCIFICACIONES.

**MIP.** MICROHEMORRAGIAS PARENQUIMATOSAS.

**NNA.** NECROSIS NEURONAL AGUDA.

**NSB.** NECROSIS DE SUSTANCIA BLANCA.

**RN.** RECIÉN NACIDO.

**RNM.** RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA.

**RNP.** RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO.

**RNT.** RECIÉN NACIDO A TÉRMINO.

**RR.** RIESGO RELATIVO

**SB.** SUSTANCIA BLANCA.

**SEG.** SEMANAS EDAD GESTACIONAL.

**SG.** SUSTANCIA GRIS.

**SNC.** SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

**TAC.** TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTERIZADA.

# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS.</b>	<b>I</b>
<b>ABREVIATURAS.</b>	<b>II</b>
<b>RESUMEN.</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN.</b>	<b>5</b>
1. PREMATURIDAD.	6
1.1. GESTACIONES MÚLTIPLES.	11
2. LA AUTOPSIA FETAL Y NEONATAL.	14
3. VALORACIÓN DEL SNC PERINATAL.	17
3.1. PATRONES DE NORMALIDAD.	18
3.1.1. PESO.	18
3.1.2. PATRÓN DE CIRCUNVOLUCIONES.	18
3.1.3. SISTEMA VENTRICULAR.	18
3.1.4. ARQUITECTURA CORTICAL ENCEFÁLICA.	19
3.1.5. ARQUITECTURA CORTICAL CEREBELOSA.	20
3.1.6. MIELINIZACIÓN.	20
4. LESIONES NEUROPATOLÓGICAS EN EL PREMATURO. SITUACIÓN ACTUAL.	21
4.1. LESIONES HEMORRÁGICAS.	22
4.1.1. HMGSEP-HIV.	22
4.1.2. HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA.	25
4.2. EDEMA CEREBRAL.	25
4.3. LESIONES PARENQUIMATOSAS.	26
4.3.1. LESIONES DE LA SUSTANCIA BLANCA.	26
4.3.2. ENCEFALOPATÍAS QUÍSTICAS PERINATALES.	30
4.3.3. LESIONES DE LA SUSTANCIA GRIS.	30

4.4. SITUACIÓN ACTUAL DE LA NEUROLOGÍA DEL PREMATURO.	33
5. CAUSAS DE LESIÓN NEUROLOGICA.	36
<b>ICONOGRAFÍA.</b>	<b>39</b>
<b>OBJETIVOS.</b>	<b>47</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	<b>50</b>
1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.	51
2. OBTENCIÓN DE DATOS.	51
3. VARIABLES DEL ESTUDIO.	52
3.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS.	52
3.2. LESIONES NEUROLOGICAS VALORADAS.	53
3.2.1. LESIONES HEMORRÁGICAS.	53
3.2.2. EDEMA.	54
3.2.3. LESIONES PARENQUIMATOSAS.	54
3.3. PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA.	55
4. INTRODUCCIÓN DE DATOS.	58
4.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.	58
4.2. LESIONES NEUROLOGICAS.	59
4.3. PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA.	59
5. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.	60
5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.	60
5.2. GRUPOS DE ESTUDIO.	60
5.2.1. GRUPOS POR EG Y MOMENTO DE LA MUERTE.	61
5.2.2. GRUPOS POR EL MOMENTO DE LA MUERTE.	61
5.2.3. GRUPOS POR TIEMPO DE VIDA EXTRAUTERINA	62
5.2.4. GESTACIONES MÚLTIPLES versus GESTACIONES ÚNICAS.	62
5.2.5. GRUPOS POR PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA.	62

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	63
<b>RESULTADOS.</b>	<b>64</b>
1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.	65
1.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PREMATUROS.	65
1.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS LESIONES NEUROPATOLÓGICAS.	67
1.2.1. LESIONES HEMORRÁGICAS Y EDEMA.	68
1.2.2. LESIONES PARENQUIMATOSAS.	69
1.2.3. ASOCIACIONES ENTRE LESIONES. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	71
1.3. PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIAS.	71
2. GRUPOS DE ESTUDIO POR EG Y MOMENTO DE LA MUERTE.	73
2.1. MUERTOS ANTEPARTO <24 S.E.G. (GRUPO IA).	73
2.2. NACIDOS VIVOS <24 S.E.G. (GRUPO IB)	74
2.3. MUERTOS ANTEPARTO $\geq$ 24 S.E.G. (GRUPO IIA).	74
2.4. NACIDOS VIVOS $\geq$ 24 S.E.G. (GRUPO IIB).	75
2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	76
3. GRUPOS DE ESTUDIO POR EL MOMENTO DE LA MUERTE.	78
3.1. PREMATUROS MUERTOS ANTEPARTO.	78
3.2. PREMATUROS MUERTOS PERIPARTO.	79
3.3. PREMATUROS MUERTOS POSTPARTO.	80
3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	82
4. GRUPOS DE ESTUDIO POR TIEMPO DE VIDA EXTRAUTERINA.	82
4.1. PREMATUROS DE VIVEN 1 DÍA.	82
4.2. PREMATUROS DE VIVEN ENTRE 2-7 DÍAS.	83
4.3. PREMATUROS DE VIVEN MÁS DE 1 SEMANA.	84
4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	86
5. GESTACIONES MÚLTIPLES versus GESTACIONES ÚNICAS.	86

5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LAS GM vs. GU.	86
5.2. ESTUDIO DE LAS GESTACIONES MÚLTIPLES POR GRUPOS.	87
5.2.1. GM. M. ANTEPARTO <24 S.E.G. (GRUPO IA, GM).	87
5.2.2. GM. NACIDOS VIVOS <24 S.E.G. (GRUPO IB, GM).	88
5.2.3. GM. M. ANTEPARTO ≥24 S.E.G. (GRUPO IIA, GM).	90
5.2.4. GM. NACIDOS VIVOS ≥24 S.E.G. (GRUPO IIA, GM).	91
5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO GM vs. GU.	92
6. GRUPOS DE ESTUDIO POR LA PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA.	94
6.1. INFECCIÓN PLACENTARIA.	94
6.2. ANOXIA PLACENTARIA.	94
6.3. MALFORMADOS.	95
6.3.1. CARDIÓPATAS.	97
6.4. MEMBRANA HIALINA.	98
6.5. ANOXIA NEONATAL.	98
6.6. INFECCIÓN NEONATAL.	99
6.7. TRANSFUSIÓN FETO-FETAL.	100
6.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	101
<b>DISCUSIÓN.</b>	<b>103</b>
1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.	104
1.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PREMATUROS.	104
1.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS LESIONES NEUROPATOLÓGICAS.	105
1.2.1. LESIONES HEMORRÁGICAS Y EDEMA.	106
1.2.2. LESIONES PARENQUIMATOSAS.	109
1.2.2.1. SUSTANCIA GRIS.	109
1.2.2.2. SUSTANCIA BLANCA.	111
1.2.2.3. INFARTOS PARENQUIMATOSOS.	113

1.3. PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA.	113
2. LESIONES NEUROPATOLÓGICAS POR EG Y MOMENTO DE LA MUERTE.	114
2.1. PREMATUROS PREVIABLES (<24 S.E.G) (GRUPOS IA Y IB).	114
2.2. NACIDOS VIVOS $\geq$ 24 S.E.G. (GRUPO IIB).	116
3. LESIONES NEUROPATOLÓGICAS POR EL MOMENTO DE LA MUERTE.	119
3.1. PREMATUROS MUERTOS ANTEPARTO.	120
3.2. PREMATUROS MUERTOS PERIPARTO.	123
3.3. PREMATUROS MUERTOS POSTPARTO. TIEMPO DE VIDA EXTRAUTERINA.	125
4. GESTACIONES MÚLTIPLES vs. GESTACIONES ÚNICAS.	127
5. LESIONES NEUROPATOLÓGICAS Y PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA.	129
5.1. INFECCIÓN PLACENTARIA.	129
5.2. ANOXIA PLACENTARIA.	131
5.3. MALFORMADOS.	133
5.3.1. CARDIÓPATAS.	134
5.4. MEMBRANA HIALINA.	135
5.5. ANOXIA NEONATAL.	137
5.6. INFECCIÓN NEONATAL.	138
5.7. TRANSFUSIÓN FETO-FETAL.	140
<b>CONCLUSIONES.</b>	<b>142</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>144</b>
<b>ANEXO I.</b>	<b>159</b>

## **RESUMEN.**

El número de recién nacidos prematuros que sobrevive es cada vez mayor gracias al uso de corticoterapia antenatal y surfactante pulmonar para solventar su inmadurez pulmonar. Gracias a estos avances en neonatología, las lesiones neuropatológicas del pretérmino, principalmente la hemorragia intraventricular y la leucomalacia periventricular, han disminuido notablemente. Paradójicamente, la incidencia de secuelas neurológicas del pretérmino se mantiene estable en el tiempo a pesar de que, en un elevado porcentaje de casos, no se detectan lesiones con técnicas de imagen. Conocer el sustrato morfológico de estas secuelas es fundamental para poder comprenderlas, diagnosticarlas y prevenirlas precozmente.

Por otra parte, tanto la neurología neonatal y la neuropatología del prematuro han experimentado un importante desarrollo en los últimos años pero todavía tienen, una serie de cuestiones pendientes de resolver. Existe falta de acuerdo en la nomenclatura y en las definiciones de cada una de las lesiones, lo que origina resultados discrepantes entre distintas publicaciones y una mala correlación clínico-patológica. Las series más recientes y amplias de neuropatología del prematuro (*Golden et al., 1997; Gilles et al., 1998; Noronha et al., 2001; Becher et al., 2004; Bell et al., 2005; Pierson et al., 2007*) se centran en las lesiones hemorrágicas y/o necrosis de la sustancia blanca pero la patología de la sustancia gris, por considerarse propia del recién nacido a término, prácticamente no se ha estudiado. Todas estas series estudian prematuros considerados viables, con edad gestacional por encima de la semana 24 o un peso > 500 g, de forma que la neuropatología del prematuro previable (<24 s.e.g.) está por definir. En cuanto al periodo en que se producen las lesiones, la atención se ha centrado en el momento del parto y el neonatal precoz, dando menor importancia a las lesiones que se pueden producir durante la gestación (*Paneth, 1999*). Adicionalmente, existe gran controversia sobre qué condiciones, ante o perinatales, asocian con mayor frecuencia lesiones neuropatológicas.

El número de gestaciones múltiples se ha incrementado considerablemente en los últimos años debido a los avances de las técnicas de reproducción asistida. Se conoce que las gestaciones múltiples tienen elevado riesgo neurológico, riesgo que no siempre se explica por la prematuridad y el bajo peso al nacer.

Este trabajo está especialmente diseñado para intentar responder a cada una de las cuestiones anteriormente expuestas:

1. Estudiamos 663 prematuros, el mayor número de casos de las series publicadas hasta la fecha que valoren todo tipo de lesiones neuropatológicas.
2. Prestamos especial atención a los prematuros considerados inviábiles, lo que es una novedad ya que no han sido estudiados en otras series; por ello, el 44% de los casos de nuestra serie son menores de 24 semanas de edad gestacional.
3. Nos interesa mucho conocer, en cada grupo del estudio, las posibles lesiones de la sustancia gris que hasta ahora no están bien descritas en los prematuros y sí en los recién nacidos a término.
4. Como todavía no se ha valorado adecuadamente la influencia del período intrauterino en la aparición de lesiones del SNC, el 30% de los prematuros de nuestra serie son muertos anteparto, lo que nos permitirá determinar qué lesiones neuropatológicas se producen durante la gestación.
5. Tratamos de valorar de forma independiente la prematuridad y la gestación múltiple. Como el 19% de nuestros casos son gemelos podremos compararlos con un grupo de similares características procedentes de gestaciones únicas y así deslindar las lesiones particulares de cada grupo.
6. Para solventar los problemas de terminología y de variabilidad interobservador de otras series, nuestro estudio es unicéntrico (todos los casos proceden del Hospital Universitario La Paz) y todos han sido evaluados por una patóloga experimentada en neuropatología pediátrica, siguiendo siempre los mismos criterios.
7. Queremos relacionar las lesiones del SNC con la patología principal que se encontró en la autopsia y en la placenta.

Nuestros resultados confirman que la lesión neuropatológica más común en el prematuro es la hemorragia aguda pero, a diferencia de todas las series publicadas, la patología de la sustancia gris es más frecuente que la patología de sustancia blanca. Entre las lesiones de la sustancia blanca, la gliosis es mucho más frecuente que la necrosis. El edema cerebral, entidad no aceptada por todos los autores, está presente en todos los grupos de estudio. Todas las lesiones neuropatológicas se pueden producir

intraútero, de forma que el momento del parto y el período neonatal precoz contribuyen en menor medida que la propia gestación en la producción de lesiones neuropatológicas.

El prematuro previsible (<24 s.e.g.) tiene principalmente lesiones hemorrágicas aunque, con menor frecuencia, puede asociar patología de la sustancia blanca o de la sustancia gris.

Las lesiones neuropatológicas de los gemelos son similares a las de las gestaciones únicas, pero su incidencia y gravedad, en general, es mayor. En algunas lesiones, como la hemorragia intraventricular o el edema, la diferencia es pequeña y sin significación estadística pero, en el grupo de gemelos prematuros  $\geq 24$  s.e.g. nacidos vivos, la necrosis neuronal aguda duplica su frecuencia y los infartos parenquimatosos triplican su frecuencia.

La corioamnionitis asocia fundamentalmente lesiones hemorrágicas, mientras que la anoxia de origen placentario es la principal responsable de la patología de la sustancia gris de origen intrauterino. Las malformaciones, especialmente las cardiopatías, la membrana hialina y las infecciones son las patologías que asocian un mayor número de lesiones en el SNC, destacando un gran número de lesiones tanto de la sustancia gris como de la blanca.

Ya que la patología de la sustancia gris es frecuente en los prematuros de nuestra serie podría ser, junto con la gliosis de sustancia blanca, el sustrato morfológico de las secuelas neurológicas de los prematuros. Estas lesiones no son detectables por las técnicas de imagen actuales. Los neonatos que provienen de gestaciones múltiples tienen un riesgo sobreañadido mucho mayor que el atribuible a la prematuridad. Todas las lesiones neuropatológicas se pueden producir antenatalmente, en cualquier momento de la gestación, por lo que no hay necesidad de atribuir las a posibles accidentes hipóxico-isquémicos en el parto o en la vida neonatal. El conocimiento de las lesiones neuropatológicas de los prematuros mejora la comprensión de las secuelas neurológicas del prematuro y de las gestaciones múltiples.

## **INTRODUCCIÓN.**

## 1. PREMATURIDAD.

Según la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), se denomina parto **pretérmino** al que tiene lugar antes de la semana 37 de la gestación. Dentro de esta definición global, se considera **gran prematuro** al que nace entre la semana 27 y la 31 y **prematuro extremo**, al que nace entre la semana 22 y la 27 (*Picot, 2004; Díaz y cols., 2005*). Entre la semana 22 y 24 de la gestación, los fetos suelen alcanzar los 500 g. de peso, que en el momento actual, están considerados como el límite mínimo para la viabilidad (*Consensos SEGO 1997; Díaz y cols., 2005*).

Clásicamente, el término de **prematuridad** se acuñó para aquellos niños que nacían con inmadurez de una o de varias de sus funciones lo que, en la práctica clínica se traducía, en incapacidad para adaptarse a la vida extrauterina. Se valoraba especialmente la función respiratoria y la cardiaca, por ser las más importantes en este proceso. El grado de inmadurez funcional condiciona las dificultades de adaptación a la vida extrauterina y la posible adquisición de lesiones que pueden ser causa de muerte neonatal o de secuelas psicomotoras. Así pues, un feto alcanza la **madurez** cuando, tras suficientes semanas de gestación, adquiere un desarrollo y crecimiento orgánico que le permiten vivir fuera del útero. Por lo tanto, **pretérmino** es una palabra más propia de obstetras, dado que se relaciona con el momento del parto o fin de la gestación, mientras **prematuro** es el término usado por los neonatólogos, ya que son ellos los que valoran la madurez de las funciones vitales del recién nacido. En la práctica, ambos términos se consideran sinónimos y se utilizan indistintamente cuando no se han alcanzado las semanas de gestación o las funciones consideradas suficientes, respectivamente. Sin embargo, dado que el aumento de peso del feto está en relación directa con la edad gestacional, la estimación de la madurez/inmadurez, también se puede hacer usando el peso del niño al nacimiento. De hecho, la mayor parte de las revisiones sobre prematuros utilizan el peso en lugar de la edad gestacional (*Consensos SEGO 1997*).

La prematuridad representa un desafío para la medicina moderna, y también es un enorme problema para la familia, la sociedad y la economía de un país. En Estados Unidos, en la década de los 90, el coste económico de los nacimientos prematuros se

cifraba en 7,4 billones de dólares anuales, siendo la mayor parte del gasto atribuible al tratamiento de las secuelas que pueden presentar (*Paneth, 1999; ACOG, 2002; Jain, 2007*). En España, según datos de la Sociedad Española de Neonatología del año 2006, el gasto de cuidados hospitalarios de los niños que nacen con pesos entre 500 y 600 g. es de unos 80.000 euros por neonato prematuro, frente a los 600 euros de gasto medio en un neonato a término sano. A ese gasto, hay que añadirle el coste de los cuidados y enseñanza especial que posiblemente requerirá el prematuro y que se prolongarán a lo largo de varios años, por lo que el gasto total medio puede alcanzar los 500.000 euros por nacimiento prematuro (*Jiménez y cols., 2008*).

En los últimos años la tasa de prematuridad ha ido creciendo en España a un ritmo constante y se espera que esta tendencia continúe en el futuro. A principios de los años 90, la tasa de nacidos pretérmino, según cifras del antiguo INSALUD, era de 3,6 por 100 nacidos vivos y a partir de entonces, esta cifra ha ido aumentando progresivamente. Según los datos publicados periódicamente por la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO), en el año 95 la tasa de prematuridad alcanzaba el 6,94%, mientras que en el año 2002, ya se situaba en el 8,08%. En la última publicación de la sociedad, en el año 2006, la cifra ya ascendía a 9,47%, aunque la incidencia puede oscilar entre el 5 y el 12% según los centros consultados ya que, en algunos, la cifra se ve incrementada por ser centros de referencia y contar con unidades especializadas de atención a neonatos. La distribución según edades gestacionales de los prematuros de la última revisión del año 2006 es: prematuros extremos (22-27 s.e.g.), 6,32%; grandes prematuros (28-32 s.e.g.), 16,45%; y pretérminos (32-36 s.e.g.), 77,23% (*González y cols. 2006*). El continente europeo, globalmente, maneja cifras similares a las españolas, aunque con una variabilidad entre países que oscila entre el 7,6% y el 13% (*Zeitlin et al., 2008*). En Estados Unidos la cifra es del 12,7% (*Andrews et al., 2008*).

El incremento de los nacimientos prematuros es una consecuencia de los cambios sociales acontecidos en las últimas décadas. La incorporación de la mujer al mundo laboral ha sido progresiva, retrasando cada vez más la maternidad e incrementando con ello el riesgo de complicaciones en la gestación y de parto pretérmino. La edad media de las españolas para tener su primer hijo es de 30,7 años y el 30% de las mujeres que esperan su hijo por primera vez tienen ya 35 años. Además, el número de mujeres que tiene más de 40 años en su primera gestación está

umentando, ascendiendo desde el 2,68% en 2002 al 3,31 % en 2006, siendo en este último grupo donde son mayores las cifras de prematuridad (*González, 2002; González y cols., 2006*).

Los avances médicos han permitido que mujeres que antes no se podían plantear un embarazo por padecer enfermedades como diabetes o hipertensión, tengan la posibilidad de ser madres, aunque estos embarazos supongan un riesgo elevado de parto prematuro. En estos casos, son los propios obstetras, con un seguimiento exhaustivo, los que valoran el riesgo que corre el feto durante la gestación y si es necesario provocan partos pretérmino cuando es mayor el riesgo intraútero que el que supone nacer prematuro (*Schieve et al., 2002*). A todo lo anteriormente expuesto hay que sumar los tratamientos de fertilización que son causa, tanto partos prematuros como de un significativo aumento de las gestaciones múltiples (*Callahan et al., 1994; Jiménez y cols., 2008*).

La prematuridad y el bajo peso al nacer son la principal causa de muerte perinatal (*Consensos SEGO 1997; Goldenberg y Rouse 1998; McIntre et al., 1999; Díaz y cols., 2005; Picot, 2004; González y cols., 2006*). Se define muerte perinatal como la suma de los muertos anteparto tardíos, los muertos intraparto y los fallecidos en la primera semana vida (Consensos SEGO 1997). En el año 2006, según la base de datos de la sección de medicina perinatal de la SEGO, que se ha elaborado a partir de los resultados de 53 centros de la sanidad pública, la **mortalidad perinatal**, global registrada en España, ha sido del 9,1 por mil recién nacidos vivos, con un error de estimación de  $\pm 0,01$ ; la mayor parte de las muertes son anteparto (55,48%) seguidas por las postparto (39,14%) y las intraparto (5,38%). La **mortalidad neonatal**, definida como la que sucede dentro de los primeros 28 días tras el parto, se distribuye, según el momento de la muerte, de la siguiente forma: el 22,94% mueren en las primeras 24 horas, el 48,44% dentro de los primeros 7 días y el 28,63% lo hacen entre la primera semana y el primer mes.

La **tasa de mortalidad fetal**, que corresponde a los muertos anteparto, en los recién nacidos pretérmino (RNP) es de 64 por mil, lo que significa que el riesgo de muerte fetal en los recién nacidos pretérmino es 28 veces más alto que en los nacidos a término ( $RR=28$ ; IC 95% 25-31) (*Consensos SEGO 1997*). La **tasa de mortalidad**

**neonatal precoz**, que es la sucedida en las primeras 24 horas de vida, es del 44 por mil, lo que supone un riesgo 35 veces mayor que en los recién nacidos a término (RR 35 IC 95% 30-39). El riesgo, tanto de muerte fetal como de muerte neonatal precoz, es mayor cuanto menor es la edad gestacional del prematuro. La tasa de nacidos muertos, en los pretérminos con menos de 28 s.e.g, se considera 159 veces más alta que en los nacidos a término (IC 95% 146-173); 67 veces más alta (IC 95% 59-75) en los nacidos entre la semana 28ª y la 31ª y, 14 veces más alta (IC 95% 12-16) en los nacidos entre la semana 32ª y la 36ª. Los nacidos vivos de menos de 28 s.e.g. tuvieron un riesgo relativo (RR) de muerte neonatal precoz en comparación con los recién nacidos a término de 426 (IC 95% 398-458), los nacidos vivos de la semana 28ª a la 31ª de 90 (IC 95% 79-103) y los nacidos vivos de la 32ª a la 36ª de 10 (IC 95% 8-13). Dentro de los prematuros, los prematuros extremos (22-27 s.e.g.) suponen casi el 50% de la mortalidad perinatal. De todas formas, independientemente de la capacidad asistencial de cada hospital, existe una enorme variación en las expectativas de supervivencia en función del peso del niño al nacer: la mortalidad llega al 60% en los nacidos con peso entre 501-750 g. y desciende hasta el 25% en los neonatos que pesan entre 750 y 999 g. La cifra se reduce hasta el 15% ente los 1000 y 1249 g. A partir de este peso casi todos los niños sobreviven (*Bottoms et al., 1997; McIntre et al., 1999; Díaz y cols., 2005*).

El aumento de la supervivencia global de los prematuros se debe a una importante mejora en la asistencia obstétrica, neonatal y perinatal, donde el empleo de surfactante y corticoterapia antenatal ha contribuido a reducir la morbi-mortalidad de los recién nacidos prematuros (*Baud et al., 1999, McIntre et al., 1999; Wu Wen et al., 2000; Shima et al., 2000; Halliday, 2008; Jiménez y cols., 2008; Narberhaus y cols., 2008*). La creación, en los años 60, de unidades de cuidados intensivos llevó a una disminución de la mortalidad de los recién nacidos pretérmino (*Hack et al., 2002; Pierson et al. 2007*). Sin embargo, esta disminución de la mortalidad se ha visto acompañada de un aumento de la morbilidad, es decir, de secuelas. Se conoce una amplia serie de problemas asociados a la prematuridad: cardiovasculares, respiratorios, digestivos o inmunológicos pero son las secuelas neurológicas de estos prematuros las que han generado mayor interés, dando lugar al desarrollo de la **neurología neonatal** en los últimos años (*Wolke, 1998; McIntre et al., 1999; Picot 2004; Díaz y cols., 2005; Vincer et al., 2006; Klein et al., 2007; Tommiska et al., 2007; Jiménez y cols., 2008*).

Entre un 5-15% de los prematuros que sobreviven tendrán parálisis cerebral. Se define como trastorno motor no progresivo, que debuta precozmente en el recién nacido, que afecta una o más extremidades, con espasticidad o parálisis muscular. Entre un 25-50% pueden presentar otras discapacidades menores de neurodesarrollo, que afectan no sólo al área motora sino también a áreas del conocimiento y de la conducta (*Kuban y Levinton, 1990; Cabañas y cols., 1999; Hemming et al., 2008; Jiménez y cols., 2008; Spittle et al., 2008*). Durante el primer año de vida se detectan las lesiones más graves (parálisis cerebral y retraso mental) pero para poder detectar los trastornos neurosensoriales leves y moderados es necesario realizar un seguimiento prolongado. Los niños prematuros presentan en la primera infancia un cociente intelectual más bajo que los niños a término, que además se acompaña de problemas de aprendizaje en un 20-50% de los casos. Muestran con mayor frecuencia dificultades con la lectura, la aritmética, la memoria visual, la motricidad fina y, por tanto, con la escritura y al dibujo. A esto hay que añadir las alteraciones del comportamiento, con la hiperactividad y los déficits de atención (*Pierson et al., 2007; Jiménez y cols., 2008, Kesler et al., 2008; Naberhaus et al., 2008*). Los estudios de seguimiento a largo plazo de niños prematuros, demuestran que en la adolescencia mantienen las dificultades en el aprendizaje con calificaciones medias más bajas y menor frecuencia de estudios medios o superiores. Además, asocian un mayor número de enfermedades crónicas que los adolescentes provenientes de partos a término (*Hack et al., 2002; Hack et al., 2003; Brown et al., 2003; Kesler et al., 2008; Naberhaus et al., 2008*)

Dado que existen secuelas neurológicas, lo lógico sería encontrar una lesión en el sistema nervioso central (SNC) que las justifique. Las nuevas técnicas de neuroimagen han permitido visualizar detalles anatómicos del cerebro que en el pasado sólo se veían en los estudios postmortem (*Pierson et al., 2007*). El conocimiento de la verdadera incidencia y de los diferentes patrones de lesión cerebral en el recién nacido, fundamentalmente en el prematuro, y su correlato clínico, no llegó hasta la introducción rutinaria de la ultrasonografía cerebral en las unidades neonatales y en el posterior seguimiento de estos niños. La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) y la Tomografía Axial Computerizada (TAC) también se han empleado en casos particulares, siendo especialmente útiles para medir volúmenes de la sustancia gris (*Nelson et al. 1996, Inder et al., 1999; Kesler et al., 2008; Spittle et al., 2008*). Las lesiones que mejor se visualizan con estas técnicas son las hemorragias intraventriculares, lesiones en la

sustancia blanca y los infartos parenquimatosos. Las lesiones de la sustancia gris son más difíciles de valorar ya que la resonancia sólo identifica disminución en los volúmenes de la corteza o del hipocampo, más que las propias lesiones en sí (*Kesler et al., 2008; Lodygensky et al., 2008; Thompson et al., 2008*).

Es un hecho que muchos de los prematuros con secuelas neurológicas no tienen una lesión objetivable con técnicas de imagen. Esto implica que deben existir alteraciones en el SNC, no detectables con las tecnologías actuales, que son la base de muchas de las secuelas neurológicas de los prematuros, por lo que es imprescindible conocerlas y saber cuándo y por qué se producen (*Volpe, 2005*).

Es en este punto donde la autopsia pediátrica cobra un valor fundamental. El **estudio neuropatológico postmortem** en los recién nacidos prematuros debe servir para encontrar, tipificar y comprender las posibles lesiones neuropatológicas existentes en este grupo de niños. Pero es necesario conocer la estructura normal del SNC en desarrollo durante estas fases de la gestación para poder extrapolar las lesiones y comparar con niños de la misma edad gestacional, que sí han logrado sobrevivir, contribuyendo con ello al entendimiento de la morbilidad neurológica infantil relacionada con problemas perinatales (*Morales, 2002; Grafe, 2002; Squier y Cowan 2004; Pierson et al 2007*).

## **1.1. GESTACIONES MÚLTIPLES.**

El empleo, cada vez más extendido, de técnicas de reproducción asistida ha incrementado el número de gestaciones múltiples. Según los últimos datos publicados por la SEGO del año 2006, los partos gemelares alcanzan en España el 2,06%, los partos triples el 0,10% y los partos cuádruples el 0,001%, que son cifras ligeramente más elevadas que las publicadas en el año 2002, donde eran 1,69%, 0,09% y 0,0035%, respectivamente (*González y cols., 2006*).

La paridad múltiple es una causa conocida de nacimiento prematuro y de bajo peso al nacimiento (*Callahan et al., 1994*). El riesgo de bajo peso al nacer en las gestaciones múltiples se estima como 2,6 veces mayor que el de un embarazo único (*Schieve et al., 2004*). Los recién nacidos pretérmino procedentes de gestaciones

múltiples tienen mayor morbi-mortalidad y especialmente mayor riesgo neurológico (*Perlman et al., 1997; Hemming et al., 2008*). Varios estudios epidemiológicos amplios así lo han demostrado. *Pettersen et al.*, en 1993, describieron un riesgo neurológico 8 veces mayor en las gestaciones gemelares, que en el caso de las de trillizos llega a ser 47 veces mayor. *Williams et al.*, en 1996, en una serie de 1000 casos, determinaron un riesgo neurológico 7,6 veces mayor en las gestaciones gemelares y *Pharoah y Cooke*, en el año 1996, establecieron que el riesgo de parálisis cerebral es 12,6 veces mayor en gemelos que en las gestaciones únicas.

Sin embargo el aumento de la morbilidad neurológica no siempre se explica por la prematuridad y el bajo peso al nacimiento de las gestaciones múltiples (*Grether et al., 1993*). Se postula que el daño podría ser una consecuencia de cambios hemodinámicos asociados al síndrome de transfusión feto-fetal, en los gemelos monocigóticos, o a la muerte intraútero de uno de los gemelos (*Pettersen et al., 1993; Rhydstom y Ingermarsson 1993*).

Las gestaciones de gemelos monocigóticos suponen el 1% de todas las gestaciones gemelares. En los primeros es frecuente (algunos autores las cifran en un 85 al 100% de los casos) que existan comunicaciones vasculares entre las placentas, que pueden originar un desequilibrio en el aporte sanguíneo entre los fetos (*Galea et al., 1982*). Los distintos tipos de comunicaciones vasculares se pusieron de manifiesto mediante la inyección de contraste, siendo la más común la anastomosis arterio-arterial pero también existen arterio-venosa o veno-venosa. El 15% puede llegar a desarrollar comunicaciones placentarias importantes que pueden dar lugar al síndrome de transfusión feto-fetal (*Nicolaidis y Pettersen, 1994; Squier, 2002*). Actualmente, el Eco-Doppler permite detectar su existencia y el tipo de comunicación, siendo esta técnica un avance importante porque cada tipo de de anastomosis conlleva un riesgo diferente para cada feto (*Pharaoh y Adi, 2000*).

En el síndrome de transfusión feto-fetal hay una comunicación unidireccional del feto donante al feto receptor, sin que exista una circulación superficial compensatoria (*Van Hetersen et al., 1998*). La incidencia varía entre el 4 y el 35% según las series publicadas y supone el 15-17% de la mortalidad en los fetos provenientes de gestaciones múltiples. Si no detecta y no se trata correctamente, más del 80% de los

fetos afectados podrían morir intraútero o en el periodo neonatal temprano (*Denbow et al., 1998*).

Se conocen dos formas clínicas de síndrome de transfusión feto-fetal: una crónica presente a lo largo de toda la gestación y una forma aguda que se produciría durante el parto (*Galea et al., 1982*). En la forma crónica, el **feto donante** es generalmente hipovolémico y anémico y tiene distintos grados de retraso de crecimiento. En los casos más severos puede morir intraútero, convirtiéndose en un feto papiráceo si su muerte tuvo lugar en el primer trimestre y queda retenido mientras sigue la gestación del hermano. Dos tercios de los embarazos múltiples detectados en la semana 10 de gestación son partos únicos al final de la gestación, por lo que la muerte intraútero no sería un fenómeno tan infrecuente en el primer trimestre de la gestación (*Jung et al., 1984*). Es el denominado “síndrome del gemelo evanescente” (*Mahony y Pettersen., 1990; Pharaoh y Adi., 2000*). El **feto receptor** es hipervolémico, poliglobúlico y, generalmente, de mayor tamaño que el donante. Una diferencia de peso mayor del 20% entre gemelos monocigóticos es muy sugestiva de transfusión feto-fetal (*Tan et al., 1979*) En los casos severos, el feto receptor puede desarrollar una cardiopatía hipertrófica y fallo cardiaco. Además, un exceso en el filtrado glomerular puede originar polihidramnios y, éste, parto prematuro.

En la forma aguda, que sucede en el momento del parto, se produce transfusión brusca entre los fetos. En estos casos no hay diferencias notables en los pesos y el diagnóstico se establece por la diferencia en la cantidad de hemoglobina de cada recién nacido (*Galea et al., 1982*).

La muerte de uno de los gemelos en el segundo o tercer trimestre, con continuación del embarazo, es una complicación que ocurre sólo en el 2,6% de los casos (*Fusi et al., 1991*). Se sabe que el gemelo superviviente tiene un riesgo mucho mayor de infartos cerebrales, alteraciones renales, cutáneas, hepáticas y atresias intestinales (*Fusi et al., 1991; Van Hetersen et al., 1998; Pharaoh y Adi, 2000*). Los daños cerebrales son especialmente significativos, destacando las lesiones quísticas y la patología de la sustancia blanca (*Resch et al., 2004*). El mecanismo por el que se produce este daño no está todavía completamente definido. La teoría más aceptada es que la muerte de uno de los gemelos provoca inestabilidad hemodinámica, o una grave hipotensión, que

conllevaría una disminución brusca en el aporte sanguíneo produciendo lesiones cerebrales o viscerales del gemelo superviviente. (*Jung et al., 1984; Szymonowicz et al., 1986*). Otras teorías apuntan a una posible coagulación intravascular diseminada como resultado del paso a la circulación de tromboplastina o posibles émbolos que provendrían del gemelo muerto y afectarían al vivo (*Jung et al., 1984; Fusi et al., 1991; Pharaoh y Adi, 2000*).

Conocer el riesgo de daños en el feto superviviente es fundamental para determinar si es preciso terminar la gestación si muere uno de los gemelos. Hay que valorar si el riesgo que conlleva nacer prematuro es mayor o menor que el riesgo que sufre el superviviente permaneciendo en el útero (*Van Hetersen et al., 1998*). La decisión dependerá en gran medida de la edad gestacional ya que, con el uso de corticoides, surfactante y ventilación asistida, la mayor parte de los fetos de 28-30 s.e.g. sobreviven sin dificultad y, en estos casos, lo más adecuado sería terminar la gestación tras la muerte de uno de los gemelos.

Este trabajo incluye un elevado número de gestaciones múltiples lo que nos permitirá conocer cuáles son las lesiones neuropatológicas características y, también, compararlas con un grupo similar de prematuros de gestaciones únicas. De esta forma podremos diferenciar las lesiones neuropatológicas debidas a la gemelaridad de las de la prematuridad.

## **2. LA AUTOPSIA FETAL Y NEONATAL.**

La autopsia en los adultos tiene una larga historia y ha sido el pilar de la medicina moderna. Sin embargo, la autopsia pediátrica en nuestro país tiene sólo medio siglo de vida. Nace tras la creación de los grandes hospitales de la seguridad social en los años 60, que incluyen Hospitales Infantiles independientes. El primer Hospital Infantil de nuestro país fue el Hospital Universitario La Paz, que en sus primeros 40 años de existencia había atendido más de 500.000 nacimientos (*Rodríguez, 1997*).

La autopsia pediátrica desde sus inicios en la década de los 50, ha pasado por dos periodos. El primero (hasta principios de los años 80) cuando había una alta

natalidad y una alta mortalidad neonatal y perinatal, fue una etapa caracterizada por los escasos conocimientos e interés por los fetos de pocas semanas de edad gestacional o por los muertos intraútero. Durante este periodo era infrecuente el estudio de la placenta en la necropsia, sin considerarse todavía la unidad feto-placentaria como un todo a la hora de encontrar las causas de muerte de los fetos (*Rodríguez, 1997; Magee, 2001*). El elevado número de autopsias pediátricas durante estos años y el interés por conocer mejor las enfermedades infantiles y neonatales hicieron que algunos patólogos se especializaran para atender la creciente demanda de información por parte de los pediatras. Es también en esta época cuando empezaron a publicarse los primeros textos sobre Patología Pediátrica. La primera edición del libro “Pathology of the Fetus and Infant”, de Potter y Craig, es de 1952, “Pathology of the Infancy and Childhood”, de Kissane, es del año 1967 y el texto “Pediatric Surgical Pathology”, de Dehner y Kissane, se publicó en 1975. Los primeros trabajos sobre neuropatología neonatal se publican a partir de los años 70, con los libros de Smith en 1974, Friede 1975 y Rorke en 1982. A partir de entonces, la neuropatología neonatal ha experimentado un enorme desarrollo como se refleja en las sucesivas ediciones del citado Pathology of the Fetus and Infant (la última de 2007) donde el capítulo de neuropatología es cada vez es más extenso y detallado. Estos textos han sido y siguen siendo referencia obligada para patólogos generales y pediátricos.

El segundo periodo de la autopsia pediátrica fue a partir de los años 80, cuando se produce un importante cambio social y tecnológico. La tasa de mortalidad perinatal descende notablemente y está en torno al 9,1 por mil (*Consensos SEGO 1997*). Los servicios de neonatología se perfeccionan tanto, que el peso límite para permitir la supervivencia es 500 g. Además, en este periodo también descende la natalidad y las parejas planifican cuidadosamente los embarazos, que son seguidos meticulosamente, esperando que lleguen a buen término. La pérdida de un bebé es difícil de entender para los padres y para las familias y, a veces, provoca sentimientos de culpabilidad o de desconfianza hacia los médicos. Por eso, cuando esto ocurre desean saber cuál ha sido el problema y si este se va a repetir (*Rodríguez, 1997; Faye-Petersen et al., 1999; Magee, 2001*).

Todos estos cambios han llevado a que los patólogos tengan que aportar cada vez más información sobre enfermedades y causas de muerte, intrauterinas o

perinatales, y para esto la autopsia pediátrica es fundamental. Varios trabajos han comparando el estudio ecográfico prenatal con los resultados de la autopsia. *Meier et al.* (1986) concluyen que en el 77% de los casos, la autopsia determina la causa de muerte. Para *Porter y Keeling* (1987), en el 66% de los casos la autopsia pediátrica aporta una información no conocida previamente. Trabajos más recientes como el de *Faye-Petersen et al.*, en 1999 ya hablan de 94%, siempre y cuando la autopsia se realice de una forma reglada para así obtener la máxima información.

Recientemente, se ha publicado un nuevo sistema de clasificación de los muertos intraútero para comprender mejor las causas de su muerte con el que se consigue dejar sólo un 15,2% de casos inexplicados o no clasificados (*Gardosi et al.*, 2005). Los autores lo consideran un enorme avance pues con la clasificación anterior el porcentaje de muertes intráutero inexplicadas era del 66,2% (*Wigglesworth et al.*, 1980). Sin embargo, consideran imprescindible que se realice una autopsia reglada en los casos de muerte intrauterina ya que de las 2625 muertes intrauterinas estudiados por *Gardosi et al.*, sólo el 43,7% tenía autopsia.

Un paso fundamental para entender la patología neonatal ha sido el estudio de la placenta junto con el feto o el neonato muerto, considerando la unidad feto-placentaria como un todo que no puede y no debe ser dividido y estudiado por separado. La placenta deja de ser una pieza más de la patología quirúrgica y pasa a ser una fuente de información imprescindible si deseamos conocer la patología fetal y perinatal (*Rodríguez, 1997; Magee, 2001*).

En todo este tiempo se ha conseguido establecer unos protocolos de estudio en las autopsias pediátricas para optimizar la información y los resultados de las mismas. Se sabe que con la sistematización se aumenta el rendimiento y la información obtenida (*Faye-Petersen et al.*, 1999; *Magee, 2001*), pero es necesaria una estrecha colaboración con los obstetras, pediatras y genetistas para que la información clínica sea lo más completa posible para poder llegar a realizar Medicina Fetal. El desarrollo de protocolos en la autopsia pediátrica conlleva el estudio exhaustivo del Sistema Nervioso Central lo que permite conocer las lesiones neuropatológicas en las muertes perinatales.

### 3. VALORACIÓN DEL SNC PERINATAL.

Por sus peculiaridades, el estudio del SNC inmaduro plantea una serie de dificultades para el patólogo pediátrico.

En primer lugar, el SNC del neonato es de difícil manejo porque por su alto contenido en agua tiene muy poca consistencia. Esto obliga a manejarlo con sumo cuidado. En condiciones normales, requiere un mínimo de 15 días de fijación en formol para poder ser estudiado macroscópicamente sin demasiado riesgo de que se rompa.

Tras esta fijación prolongada, se separa el cerebro del tronco del encéfalo y cerebelo y normalmente se realizan cortes coronales de los hemisferios y cortes transversales del tronco. Se toman una serie muestras para su estudio histológico estandarizadas, que en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Paz, incluyen: corteza y sustancia blanca frontal incluyendo cuerpo calloso, corteza temporal incluyendo asta de Ammon y corteza occipital incluyendo la cisura calcarina. Se incluyen los núcleos de la base a nivel del cuerpo mamilar y cortes de mesencéfalo, protuberancia, bulbo y cerebelo incluyendo el núcleo dentado (*Morales, 2002*). La fijación en líquido de Bouin de los bloques seleccionados durante unas horas, antes de la inclusión en parafina, puede mejorar la calidad de los cortes al endurecer ligeramente el tejido, facilitando así la labor de los técnicos de laboratorio de Anatomía Patológica (*Rorke, 1982; Morales, 2002*).

En segundo lugar, hay que tener en cuenta que el SNC inmaduro se encuentra en continuo desarrollo por lo que presenta un “patrón cambiante de normalidad”. El SNC durante el último trimestre de gestación y el primer mes de vida neonatal cambia su morfología macro-microscópica de forma constante cada semana. Por este motivo, las alteraciones que encontremos en su estudio deben evaluarse según lo esperado para la edad gestacional del neonato estudiado. El patrón de desarrollo del SNC en el neonato es tan característico que nos puede ayudar a determinar la edad gestacional, si fallan los datos clínicos.

En tercer lugar, el cerebro inmaduro tiene una forma peculiar de reaccionar ante diferentes agresiones. La mayoría de las lesiones morfológicas del SNC inmaduro no son específicas de una etiología determinada sino que son consecuencia de multitud de situaciones adversas que deben ser reconocidas y valoradas por el patólogo (*Volpe, 2001; Morales, 2002; Volpe, 2008*).

### **3.1. PATRONES DE NORMALIDAD.**

#### **3.1.1. PESO.**

El encéfalo debe pesarse en fresco porque, por su alto contenido en agua, suele ganar peso con la fijación. La cifra debe ser comparada con la normal para la edad gestacional del sujeto a estudio. A la vez se debe comprobar que mantenga la relación adecuada con el perímetro craneal y la talla (*Gilles et al., 1983; Morales, 2002; Volpe 2008*). El cerebro y las estructuras de fosa posterior se pesan separadamente para comparar el peso de ambas estructuras con el total. La tasa de crecimiento del cerebelo hasta el 5º mes de gestación es menor que la de los hemisferios, pero a partir de ese momento se acelera su crecimiento hasta los 18 meses, de forma que va aumentando progresivamente la proporción de su peso con respecto al total (*Friede, 1989*).

#### **3.1.2. PATRÓN DE CIRCUNVOLUCIONES.**

Durante la última parte de la gestación las circunvoluciones van apareciendo en un orden constante (Figura 1A y 2). El patrón de circunvoluciones es un parámetro fiable para establecer la edad gestacional aunque se hayan descrito pequeñas variaciones entre las tablas de diferentes autores. (*Gilles et al., 1983; Eisiri y Oppenheimer, 1989; Friede 1989; Larroche, 1991; Volpe, 2001; Volpe, 2008*).

#### **3.1.3. SISTEMA VENTRICULAR.**

Los ventrículos laterales también cambian de forma y tamaño durante la gestación. En la semana 15, el espesor del ventrículo lateral es dos tercios del espesor del cerebro, pero va reduciendo su tamaño a medida que el cerebro crece: en la semana 17 (Figura 1B) es menos de la mitad y en la 20 el tamaño de los ventrículos laterales es

un tercio del tamaño del cerebro. Sin embargo, el diámetro ventricular permanece estable durante toda la gestación porque el cerebro crece pero el ventrículo no, de forma que un espesor ventricular superior a 10 mm debe hacer sospechar la presencia de algún tipo de patología fundamentalmente de sustancia blanca (*Gilles et al., 1983; Morales 2002; Squier, 2002*).

El epitelio del plexo coroide fetal es muy claro debido a su alto contenido en glucógeno. A medida que el cerebro madura va perdiendo glucógeno, de forma que va cambiando de aspecto a medida que avanza la gestación, desde el IV ventrículo hacia delante, terminando al final de la gestación en los ventrículos laterales.

#### 3.1.4. ARQUITECTURA CORTICAL ENCEFÁLICA.

Durante las primeras semanas de gestación la pared hemisférica está formada por una zona interna que corresponde a la capa germinal densamente celular compuesta por neuroblastos situados en torno al ventrículo y una zona externa o superficial acelular. Cuando los neuroblastos comienzan a emigrar hacia la superficie se pueden reconocer dos capas celulares, una superficial y otra profunda, que rodea al ventrículo, separadas por una zona con escasa celularidad (Figuras 3 y 4).

Las sucesivas oleadas migratorias de neuroblastos darán lugar a la población neuronal de la corteza, de forma que primero se forman las capas más profundas que van a ser superadas progresivamente por nuevas oleadas de neuroblastos que migran hasta las capas más superficiales. La laminación característica de la corteza comienza a verse claramente cuando los neuroblastos de la segunda capa han llegado a su posición final (Figura 5) (*Larroche, 1991*). Hacia la semana 28 (Figura 6) es posible reconocer la estructura en capas de la corteza como áreas de distinta densidad celular microscópica. En la semana 32 puede reconocerse, con tinción de Hematoxilina-Eosina, citoplasmas en las pirámides profundas y a partir de la semana 36 es posible hacerlo en ambas capas de pirámides (Figura 7) (*Larroche y Enza-Razavi, 1991; Morales, 2002*).

A partir de la semana 14 empieza a aparecer en la superficie pial una capa transitoria que recibe el nombre de capa de granos superficial, que alcanza su máximo espesor en la semana 22, para luego desaparecer a partir de la semana 28. Lo va a hacer

de delante hacia detrás y de arriba abajo, de forma que pasada la semana 32 sólo quedan restos de la capa de granos superficial en las en sus zonas basales de la corteza temporal u occipital. (Larroche, 1991; Volpe, 2002; Morales, 20002; Squier, 2002; Volpe, 2008).

Es importante conocer el papel de la glia en la migración de los neuroblastos ya que lesiones que afecten a la sustancia blanca o a sus precursores pueden condicionar una alteración en la migración de las neuronas, en su ordenación cortical o con presencia de neuronas aisladas en medio de la sustancia blanca (Kinney *et al.*, 2004).

### 3.1.5. ARQUITECTURA CORTICAL CEREBELOSA.

La corteza cerebelosa madura de forma diferente. Mantiene la capa de granos externa hasta el final del primer año de vida. La formación de las laminillas cerebelosas comienza en el vermis, de forma que los hemisferios cerebelosos son prácticamente lisos hasta el 5º mes de gestación y, en este momento, el núcleo dentado presenta una morfología en “C” sin ondulaciones. En la semana 25 se reconoce una gruesa capa de granos externa, una fina capa molecular discretamente separada de una rudimentaria capa de granos. Las neuronas de Purkinje comienzan a reconocerse en la semana 32 en las laminillas de la corteza hemisférica cerebelosa, identificándose por su forma redondeada y su citoplasma eosinófilo (Figura 8) (Rorke, 1982; Friede 1989; Larroche y Encha Razavi, 1991; Morales, 2002).

### 3.1.6. MIELINIZACIÓN.

La mielinización es un hecho fundamental en el desarrollo del SNC. Es un fenómeno que comienza en la vida fetal y no se completa hasta el final del 2º año de vida postnatal. Tiene lugar en sentido cráneo-caudal y se va realizando de forma progresiva en los distintos tractos. Se han descritos múltiples calendarios de mielinización (Smith, 1974; Gilles *et al.*, 1983; Eisiri *et al.*, 1989; Friede 1989; Larroche y Encha-Razavi, 1991).

#### **4. LESIONES NEUROPATOLÓGICAS EN EL PREMATURO. SITUACIÓN ACTUAL.**

Las lesiones neuropatológicas perinatales presentan peculiaridades que las distinguen de las lesiones del adulto. En primer lugar, aunque hay lesiones perinatales que son compartidas con el adulto, existen otras muchas que son características de este momento de la vida y que son excepcionales en el SNC maduro (*Rorke, 1982; Rorke 1992; Morales, 2002; Squier, 2002*). En segundo lugar, a la hora de valorar las lesiones, hay que tener en cuenta que el SNC perinatal es inmaduro y que está en desarrollo y por tanto en continuo cambio. Este hecho hace que la vulnerabilidad de sus estructuras sea cambiante a lo largo de la gestación, siendo la segunda mitad del embarazo el periodo más crítico por producirse el mayor desarrollo tanto neuronal como glial (*Banker y Larroche, 1962; Rorke, 1982; Squier, 2002; Ress et al., 2005; Kinney, 2006*). En tercer lugar, el SNC inmaduro, reacciona de una forma característica, aunque bastante inespecífica, ante las agresiones que supongan una disminución o interrupción en el aporte de los elementos necesarios para su desarrollo. El SNC inmaduro es especialmente vulnerable a la perturbación del riego sanguíneo y del aporte de oxígeno aunque también puede dañarse como consecuencia de traumatismos, toxinas o agentes infecciosos. Por tanto, el desarrollo del SNC va a depender del estado de la madre, de la placenta, de cómo sea el parto y del correcto funcionamiento del sistema cardiovascular del neonato (*Rorke, 1982; Rorke, 1992; Kinney y Amstong, 2002; Morales, 2002; Volpe, 2008*).

La mayor parte de las lesiones características del SNC inmaduro van a aparecer cómo consecuencia de accidentes hipóxico-isquémicos que tienen lugar durante la gestación, el parto o el periodo neonatal inmediato, accidentes que pueden tener su causa en cualquiera de los factores que se citaban anteriormente. Esto hace, que algunos autores usen el término de encefalopatía hipóxico-isquémica para englobar todas las patologías, independientemente del tipo de lesión neuropatológicas que se produzca (*Volpe, 2008*).

Las lesiones consideradas características del prematuro son, además de las lesiones disruptivas, la hemorragia de la matriz germinal subependimaria-hemorragia

intraventricular y la leucomalacia periventricular o necrosis de sustancia blanca. Ambas lesiones han sido ampliamente estudiadas en la literatura, especialmente en prematuros a partir de la semana 28 de gestación. La patología de la sustancia gris, que está considerada como característica del recién nacido a término, y la gliosis de la sustancia blanca, son menos conocidas en el prematuro (*Morales, 2002*). En los siguientes apartados se describirá cada una de las lesiones perinatales y la situación actual en el recién nacido prematuro.

#### **4.1. LESIONES HEMORRÁGICAS.**

##### **4.1.1. HEMORRAGIA DE LA MATRIZ GERMINAL SUBPENDIMARIA-HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR (HMGSEP-HIV).**

La hemorragia de la matriz germinal subependimaria-hemorragia intraventricular es la lesión más frecuente del recién nacido pretérmino y es una causa conocida de muerte perinatal desde finales del siglo XIX, pero la investigación sistemática de sus causas no comenzó hasta los años 50 del siglo XX (*Banker y Larroche, 1962*). Desde ese momento, se reconoce de forma consensuada la presencia de hemorragias de la matriz germinal-hemorragia intraventricular, como una lesión propia del prematuro.

Su incidencia es muy variable según las series y oscila entre el 26 y el 80%. Es una lesión que se produce, con mayor frecuencia, en la vida postnatal, especialmente en los tres primeros días de vida y sobretodo en las primeras 12 horas. (*Gilles et al., 1983; Larroche y Encha-Razavi., 1991; Rorke, 1992; Volpe, 2001; Morales, 2002; Squier, 2002; Del Bigio, 2004; Volpe, 2008*). También se puede producir intraútero (*Barkovich, 1992; de Vries et al., 1998; Morales, 2002; Volpe 2008*).

La matriz germinal subependimaria es un acúmulo de neuroblastos y espongioblastos programados para emigrar. Se encuentran situados en torno a las paredes de los ventrículos laterales y sus vasos están revestidos por una única capa de células endoteliales significativamente sensibles a la hipoxia (Figura 10). La necrosis de estas células determina la salida del material hemático que difunde rápidamente debido a la ausencia de un estroma que contenga la hemorragia y a que los mismos

neuroblastos poseen actividad fibrinolítica (*Volpe, 2008*). Recientemente se ha descrito un número inferior de pericitos en torno a los vasos de la matriz germinal, lo que contribuye a su propensión a la hemorragia (*Braun et al, 2007*).

Cuando la hemorragia es lo suficientemente abundante, rompe el revestimiento endimario y la sangre pasa al ventrículo (Figura 9). Esta rotura es más frecuente en los fetos de peso menor a 1500 g y supone un aumento importante en el riesgo de secuelas neurológicas, si se compara con la hemorragia limitada a la matriz germinal (*de Vries et al., 1998; Squier, 2002*). En algunas ocasiones la hemorragia se puede extender hasta el parénquima adyacente, fundamentalmente a la sustancia blanca del centro oval o con menor frecuencia, a la sustancia gris subcortical (Figuras 12 y 13). Estas zonas de hemorragia son muy difíciles de distinguir de áreas de necrosis hemorrágica de la sustancia blanca, incluso microscópicamente (*Volpe, 2001; Volpe, 2008*). Cuando ha habido extensión parenquimatosa de la hemorragia, ésta evoluciona rápidamente hacia la licuefacción y, si afecta a la cápsula interna, puede acompañarse de degeneración secundaria del haz piramidal (Figura 13) (*Rorke, 1982; Morales 2002*).

Puesto que la severidad de la hemorragia inicial es crítica para el pronóstico (*Volpe, 2001; Del Bigio, 2004; Volpe, 2008*), la HMGSEP-HIV se ha clasificado clásicamente en cuatro grados, en función de las imágenes obtenidas con ecografía:

- Grado I: Sólo hemorragia en la matriz germinal subependimaria, sin o con mínima afectación intraventricular (afecta a menos del 10% del área ventricular).
- Grado II: Hemorragia intraventricular sin dilatación con afectación del área ventricular en un 10-50%.
- Grado III: Hemorragia intraventricular con afectación de más del 50% del área ventricular, que frecuentemente distiende el ventrículo lateral (Figura 11).
- Grado IV: Hemorragia intraventricular con extensión parenquimatosa.

Algunos autores como *Paneth (1999)* o *Volpe (2001, 2008)* consideran el grado IV como un infarto hemorrágico de sustancia blanca y no como una lesión propiamente

hemorrágica. Independientemente de esta controversia, esta complicación aparece en el 15% de los casos y supone graves secuelas que empeoran mucho el pronóstico (*de Vries et al., 1998*). Las secuelas son severas debido a que el infarto de la sustancia blanca destruye las fibras motoras y, como consecuencia, puede originar una forma espástica y dipléjica de parálisis cerebral (*Squier, 2002*).

La hemorragia intraventricular evoluciona con mucha rapidez. Una vez en el ventrículo lateral, por el sistema de drenaje fisiológico, pasa al tercer ventrículo, al cuarto y luego cisternas basales y ambos valles Silvianos para finalmente alcanzar las granulaciones de Paccioni y el sistema ventricular queda libre de sangre, aunque en los cuernos occipitales puede persistir algo más por el decúbito. En estos casos el examen macroscópico mostrará una característica hemorragia subaracnoidea en la fosa posterior y en ambos valles silvianos (*Volpe, 1995; Morales, 2002; Del Bigio, 2004*) (Figura 15).

Una vez que la hemorragia en su fase aguda ha desaparecido, en los cortes coronales del cerebro, puede observarse asimetría ventricular y una cavidad o hendidura en la zona donde se produjo la hemorragia de la matriz germinal (Figura 16). Histológicamente se corresponde con una o varias formaciones quísticas de tamaños variables, con escasa respuesta glial o macrofágica y que se encuentran rodeadas de células germinales (*Rorke, 1982*) (Figura 17). En la superficie ventricular, en ocasiones se identifican acúmulos de neuroblastos, denominados excrecencias de matriz (Figura 18), junto a gliosis subependimaria, a veces tan prominente que llega a formar rosetas y es consecuencia del daño sufrido por las células ependimarias (Figura 19) (*Rorke, 1982; Squier, 2002*). También pueden identificarse siderófagos en la luz ventricular, o entremezclados con la gliosis o con las excrecencias de la matriz germinal. El plexo coroide puede verse afectado y mostrar depósitos de pigmento férrico. La formación de quistes conlleva destrucción de zonas de la matriz germinal y, por tanto, de precursores neuronales y gliales con consecuencias para el desarrollo posterior del SNC (*Volpe 2008*).

La reabsorción del material hemático se hace principalmente en el espacio subaracnoideo por macrófagos que, primero, muestran una intensa eritrofagocitosis y, con posterioridad, acúmulos de pigmento férrico (Figura 20). Al mismo tiempo se desencadena una marcada proliferación de los fibroblastos. Los fenómenos de siderosis

y fibrosis de la meninge pueden llegar a cerrar los orificios de salida del IV ventrículo provocando dilatación de los ventrículos e incluso ocasionando hidrocefalia (*Rorke, 1982; Volpe, 2001; Morales, 2002; Volpe, 2008*). Esta es, junto con la obstrucción por gliosis del acueducto de Silvio (Figura 19), la causa más frecuente de hidrocefalia posthemorrágica. La incidencia de hemorragias intraventriculares ha disminuido por los cuidados en neonatología, pero cada vez se incrementa más el número de hidrocefalias posthemorrágicas, por el aumento en la supervivencia de los prematuros de bajo peso (*Volpe, 2001; Del Bigio 2004; Volpe, 2008*).

#### 4.1.2. HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA (HSA).

La hemorragia subaracnoidea se define como la presencia de hemorragia en el espacio subaracnoideo, no secundaria a hemorragia subdural, intraventricular o cerebelosa (Figura 14). Es un hallazgo muy frecuente tanto en las autopsias de los recién nacidos prematuros como en los recién nacidos a término, independientemente del momento de la muerte. Se ha asociado con múltiples factores de riesgo, pero especialmente con complicaciones que originan una anoxia aguda principalmente durante el parto (*Gilles, 1997*) y a veces es únicamente microscópica. Es una lesión con poca relevancia clínica, salvo que esté asociada a traumas severos o a otras lesiones neuropatológicas (*Levinton et al., 1983; Volpe, 2008*).

#### 4.2. EDEMA CEREBRAL.

Aunque la capacidad para desarrollar edema del SNC neonatal es conocida desde hace tiempo (*Urich, 1976; Rorke, 1982*), el edema cerebral continúa siendo una entidad controvertida en la literatura (*Gilles, 1997; Rorke, 1992; Volpe, 2008*) que no todos los autores aceptan. Squier, en su libro “Acquired damage to the developing brain”, publicado en 2002, acepta el edema como una entidad, visible con técnicas de neuroimagen. *Volpe*, en la última edición de “Neurology of the Newborn” de 2008, lo considera una forma de reacción del cerebro ante una agresión hipóxico-isquémica.

Los criterios aceptados para diagnosticar edema cerebral son la presencia de colapso ventricular y un peso del encéfalo mayor al esperado para la edad gestacional, con un incremento en el peso tras la fijación mayor al habitual en los cerebros

perinatales, que se puede acompañar de aplanamiento de circunvoluciones en cerebros a término (*Rorke, 1982; Morales, 2002; Squier, 2002*) (Figuras 33 y 34). En estos casos el SNC es aún más friable y blando de lo habitual y suele mostrar una inadecuada fijación que no mejora si se prolonga la permanencia en formol. En nuestra experiencia es la lesión más frecuentemente observada en los neonatos y fetos fallecidos tras un episodio agudo.

### **4.3. LESIONES PARENQUIMATOSAS.**

#### **4.3.1. LESIONES DE LA SUSTANCIA BLANCA.**

Se conoce que la sustancia blanca (SB) del SNC inmaduro es muy sensible a las agresiones especialmente entre las semanas 24 y 36 (*Squier, 2002; Kinney et al., 2004; Volpe, 2005; Volpe, 2008*). La patología de la SB incluye la necrosis, la gliosis y los trastornos de la mielinización (*Rorke, 1982*). Pueden presentarse como lesiones aisladas o más frecuentemente asociadas, entre ellas o a otras lesiones fuera de la SB.

La primera referencia a las lesiones de la SB la hace *Virchow* en el año 1867 describiendo su localización periventricular característica. En 1873, *Parrot* publica que esta patología se observa preferentemente en niños prematuros. En 1932, *Rydberg* sugiere que podría estar relacionada con déficits circulatorios del momento del parto y en 1961, *Schwartz* postula que los problemas circulatorios causados durante el parto podrían influir en su patogenia. La descripción más detallada y completa de la necrosis de sustancia de blanca la hace *Banker y Larroche* en 1962. Posteriormente, *Gilles y Murphy*, en 1969, introdujeron el término de leucoencefalopatía periventricular telencefálica, agrupando la necrosis y la hipertrofia de las células gliales en una sola entidad, creando una confusión que se mantiene hasta la actualidad.

En 1982, *Rorke*, define con claridad las lesiones, separando la necrosis o leucomalacia periventricular de la gliosis y los trastornos de la mielinización. Sin embargo, la patología de la SB continúa recibiendo nombres tan variados como leucomalacia periventricular, leucoencefalopatía telencefálica perinatal o leucomalacia subcortical y se siguen mezclando conceptos con solapamiento de las diferentes entidades (*Morales, 2002; Kinney et al., 2004*), de forma que algunos autores separan

ambas entidades en sus revisiones mientras que otros mezclan los dos conceptos. Además, los trabajos que tratan de patología de SB suelen centrarse en la necrosis, sin hacer referencia a la gliosis de SB.

Esta confusión de la terminología, que impide establecer frecuencias reales, junto con la falta de estudios amplios sobre estas lesiones, hacen que sea una patología todavía mal conocida aunque posiblemente forme el sustrato morfológico de muchas de las secuelas neurológicas de los prematuros (*Paneth, 1999; Golden, 2000; Kinney et al., 2004; Folkerth, 2006; Pierson et al. 2007*).

Creemos por tanto que es necesario deslindar ambas lesiones de la sustancia blanca. La **necrosis de la SB**, también llamada leucomalacia periventricular, es una lesión descrita en prematuros que han tenido vida postnatal, aunque se sabe que se puede producir intraútero (*de Vries et al., 1988; Barkovich, 1992*) La incidencia en autopsia de necrosis de la SB varía desde el 25% al 80% (*Volpe, 2008*) Este amplísimo rango se debe a la aplicación de diferentes criterios en la inclusión de casos, ya que mezclan necrosis y gliosis de la SB, y a la variación de las edades gestacionales incluidas en las diferentes series (*Golden, 2000; Kinney et al., 2004*). Se ha considerado clásicamente el sustrato morfológico de las secuelas neurológicas de los recién nacidos prematuros.

Su aspecto macroscópico varía según su tiempo de evolución. En las fases precoces se manifiesta como pequeñas “manchas” amarillentas o blanquecinas en la sustancia blanca, de 2-6 mm, localizadas preferentemente en el ángulo lateral de los ventrículos (*Rorke, 1982; Larroche y Encha-Razavi, 1991; Rorke, 1992; Morales, 2002; Kinney et al., 2004; Volpe, 2008*). En las fases evolucionadas, la sustancia blanca dañada puede aparecer, retraída o mostrar quistes de tamaño y distribución variable. Los ventrículos suelen estar dilatados, con frecuencia de forma asimétrica y el cuerpo calloso adelgazado (Figura 21).

Microscópicamente estas lesiones se traducen en los primeros momentos, en áreas eosinófilas de necrosis coagulativa de la sustancia blanca (Figura 22). Hacia las 12 horas de evolución comienza a observarse bolas axonales. En sus fases evolucionadas (24-48 horas) se observa reacción macrofágica (Figura 23) y en las fibras lesionadas se

acumula un material basófilo (Figura 25). Con técnicas de plata es posible ver fragmentación de los axones y con tinción inmunohistoquímica de proteína precursora beta-amiloide humana o de neurofilamentos, se puede demostrar la presencia de bolas axonales (Figura 24). Puede asociarse a microespongiosis de las zonas profundas, asociada a cariorrexis de la glia (Rorke, 1982; Rorke, 1992; Morales, 2002; Kinney et al., 2004).

En las fases crónicas, las lesiones se delimitan mejor por la presencia de macrófagos que pueden tener el citoplasma esmerilado (“gitter cells”) o cargado de pigmento. En los espacios de Virchow-Robin adyacentes suelen observarse macrófagos y ocasionalmente hendiduras de colesterol con o sin reacción granulomatosa de cuerpo extraño. Si la lesión es quística es posible identificar proliferación gliovascular y macrófagos en sus bordes (Figura 26) (Rorke, 1982; Rorke, 1992; Morales, 2002; Squier, 2002; Kinney et al., 2004; Volpe, 2008). El conocimiento de la secuencia temporal evolutiva de las lesiones de la SB ha sido la base de muchos estudios necrópsicos para demostrar que las lesiones de la SB se han producido intraútero (Becher et al, 2004; Bell et al., 2005).

En cuanto a la patogénesis de la necrosis de la SB, la lesión afecta a los oligodendrocitos y a una sustancia blanca que todavía no esta mielinizada. Los oligodendrocitos son sensibles al glutamato, a los radicales libres y a las citokinas. Todas estas sustancias pueden ser liberadas por las células inflamatorias o por los propios oligodendrocitos en situaciones de isquemia (Back y Rivkees, 2004, Golden y Harding, 2004). Recientemente se ha descrito el marcador de apoptosis, fractina, que junto con la beta-amiloide ayuda a detectar el daño axonal difuso producido tras una necrosis de la SB (Haynes et al., 2008).

La **gliosis de sustancia blanca**, es la lesión de la SB más frecuentemente observada en las series neuropatológicas (Rorke, 1982; Burke y Tannenberg 1995; Gilles et al., 1998; Pérez-Mies y cols., 1999; Morales, 2002) y puede ser por tanto el sustrato morfológico de las secuelas neurológicas de neonatos que no presentan alteraciones en los estudios de imagen (Paneth, 1999; Golden, 2000; Stanley, 2000). Mientras que la necrosis de la SB se ha relacionado con déficits motores, la gliosis de la

SB podría ser el sustrato de alteraciones de tipo cognitivo y del comportamiento (Kinney, 2006).

En sus primeras fases no hay lesiones macroscópicas características que sugieran gliosis de la SB. Podría observarse cierto colapso ventricular y un aspecto gelatinoso y translúcido de la SB. Cuando la lesión se encuentra más evolucionada es posible ver es una reducción del volumen de la SB, con adelgazamiento del cuerpo caloso y dilatación ventricular (Figuras 16, 27 y 28) (Rorke, 1982; Morales, 2002).

El diagnóstico de gliosis de la SB sólo se puede hacer en el estudio postmortem del cerebro. Se define como un aumento del número de astrocitos, junto con la binucleación de los mismos y signos de hipertrofia astrocitarias que conllevan distintos cambios en los citoplasmas celulares (Figura 29 y 30). Pueden adquirir un aspecto estrellado o redondeado y eosinófilo del que salen unas prolongaciones más cortas (aspecto gemistocítico). La presencia, en algunas ocasiones, de una zona intensamente eosinófila en el citoplasma de los gemistocitos corresponde en el estudio ultraestructural a acúmulos de gliofibrillas (Rorke, 1982; Rorke, 1992; Morales, 2002; Squier, 2002; Kinney et al., 2004). Los astrocitos son positivos con tinción inmunohistoquímica de proteína ácido-gliofibrilar (GAFP) (Figura 31). En las fases evolucionadas se puede acompañar de una disminución en la mielinización y ocasionalmente de acúmulos globulosos de material anfófilo (Figura 32) (Kinney et al., 2004).

Es difícil dar una incidencia de gliosis en las series de autopsias, ya que la mayoría de los casos y como se ha comentado anteriormente, se mezcla con la necrosis. La serie más reciente, que se refiere específicamente a la gliosis es la de Pierson et al, en 2007. Estudia 41 prematuros fallecidos en la unidad de cuidados neonatales y cita una incidencia de gliosis del 41%, sin describir casos de necrosis de SB.

La patogénesis de la gliosis de la SB es poco conocida porque la mayor parte de los trabajos se centran en la patogenia de la necrosis, aunque probablemente la gliosis también se produzca como una consecuencia del daño isquémico del oligodendrocito (Back et al., 2001; Kinney et al., 2004). Con las mejoras de los cuidados neonatales, la incidencia de necrosis de sustancia blanca ha disminuido notablemente. Sin embargo, la incidencia de secuelas motoras se mantiene estable. Queda por establecer si la gliosis

difusa de la SB es sustrato de dichos déficits motores y cognitivos (*Volpe, 2003, Brussens y Harry, 2007*).

#### 4.3.2. ENCEFALOPATÍAS QUÍSTICAS PERINATALES (LESIONES PARENQUIMATOSAS FOCALES).

Las lesiones parenquimatosas focales que suceden durante la gestación fueron deslindándose de las malformaciones primarias en las últimas décadas del siglo XX (*Norman, 1963; Urich, 1976; Larroche y Harding, 1985*). Desde los primeros años 90 (*Rorke, 1992*) las encefalopatías quísticas perinatales quedaron definidas como lesiones parenquimatosas focales, disruptivas con características morfológicas diferentes según el momento de la gestación en que tienen lugar (*Rorke, 1992; Squier, 2002*) (Figura 35 A, B, C).

#### 4.3.3. LESIONES DE LA SUSTANCIA GRIS.

Hasta los años 80, la mayor parte de las descripciones de la patología de la sustancia gris en la infancia se limitaban a las secuelas de las “lesiones de parto” que adoptaban patrones diferentes a los observados en el adulto (ulegria, daño parasagital, esclerosis atrófica, status marmoreus etc.) (*Norman, 1963; Urich, 1976; Volpe, 1981; Larroche y Harding, 1985*). A principios de los 80 comienza a considerarse que la necrosis neuronal selectiva es la lesión morfológica de la encefalopatía hipóxico-isquémica (*Volpe, 1981*).

*Rorke* en 1982, en su libro “Pathology of Perinatal Brain Injury” define la necrosis neuronal selectiva como lesión morfológica de la encefalopatía hipóxico-isquémica. La considera característica de la asfixia del recién nacido a término, pero ya apunta que las necrosis neuronales también pueden verse en el prematuro.

La escasa difusión del libro entre patólogos y neonatólogos hace que no sea ampliamente admitido el término (*Volpe, 1981; Larroche y Harding, 1985; Larroche and Encha-Razavi, 1991*), hasta que *Rorke* escribe el capítulo “perinatal brain damage” en la 5ª ed del *Greenfield’s 1992* donde la encefalopatía hipóxico-isquémica ha sido

definida como necrosis focal o difusa de neuronas que generalmente ocurre en recién nacidos a término, pero que también se puede ver en prematuros.

Sin embargo, durante años la patología de sustancia gris no disruptiva del prematuro ha sido prácticamente olvidada principalmente porque las lesiones de sustancia gris no son visibles por técnicas de imagen. Recientemente, algunos autores comienzan a resaltar la importancia de las lesiones de la SG en el prematuro, no sólo por su frecuencia sino también por ser la posible causa de secuelas neurológicas, principalmente de tipo cognitivo (*Pérez-Mies y cols., 1999; Serrano y cols., 2003; Volpe, 2005; Billiards et al. 2006; Levinton y Gressens, 2007; Pierson et al., 2007*). Estas lesiones de la SG, pueden contribuir de forma muy significativa a las secuelas neurológicas. Por eso interesa conocerlas en profundidad y valorar los factores de riesgo para su aparición.

Sus características son las siguientes. Macroscópicamente si la lesión es muy focal o muy reciente, la única lesión que podemos ver es el edema cerebral. Si la lesión es muy severa podemos observar un cambio de color en la sustancia gris de la corteza que se torna blanquecina y que contrasta con un tono más oscuro de la sustancia blanca. Es el denominado “Ribbon effect” (Figura 36) (*Rorke, 1992*).

El criterio diagnóstico es microscópico y se basa en la presencia de necrosis neuronales. Tendrá diferente aspecto según el grado de maduración de las neuronas. Así, cuando afecta a neuronas maduras, las células muestran citoplasmas eosinófilos con picnosis nuclear mientras que, cuando son inmaduras, el único criterio fiable es la presencia de cariorrexis nuclear (Figuras 37, 38 y 39) (*Rorke, 1982; Gilles, 1997; Rorke, 1992*).

La necrosis neuronal tiene unas localizaciones preferentes. *Adams y Jennet* en 1967, la describieron en la protuberancia del neonato a término. Posteriormente, *Friede* en 1989, resaltaba que, con frecuencia, la necrosis de neuronas de la protuberancia se asociaba con necrosis de neuronas localizadas en el subiculum, por lo que se acuñó el término de “necrosis pontosubicular” para definir a este tipo especial de encefalopatía neonatal.

La necrosis neuronal del tálamo es también muy característica del SNC inmaduro. En su forma aguda las neuronas muestran eosinofilia citoplasmática y picnosis nuclear. Cuando la lesión se cronifica, se caracterizará por la presencia de neuronas incrustadas o momificadas por acúmulos de calcio, gliosis con macrófagos y un grado variable de microcalcificaciones intraparenquimatosas y/o perivasculares (Figura 40). Algunas veces se acompañan de calcificaciones parietales vasculares, en arterias de pequeño tamaño, intraparenquimatosas, fundamentalmente del putamen o menínges, lesión que se puede detectar ecográficamente y que ha recibido el nombre de “vasculopatía lentículo-estriada” (Figura 41) y que se considera marcador de daño antenatal (Rorke, 1992; Burke, 1995; Cabañas y cols., 1994; Morales, 2002). Aunque es excepcional en el periodo neonatal, la hipermielinización del tálamo ha recibido el nombre de “status marmoratus” (Rorke, 1992; Volpe, 2001).

En la última edición de “Neurology of the newborn” de 2008, Volpe describe la presencia de necrosis neuronales en el prematuro, siendo la localización más frecuente la protuberancia y el subiculum, pero que también pueden estar presentes en núcleos de la base y en otras estructuras del tronco. Sin embargo, no detalla la presencia de necrosis neuronales ni el neocórtex ni las células de Purkinje del cerebelo.

Existen dos mecanismos implicados en la muerte celular neuronal tras un accidente hipóxico-isquémico: la necrosis y la apoptosis. La necrosis se considera un fenómeno pasivo, de forma que no requiere energía. La apoptosis, o muerte celular programada, es un proceso activo que requiere energía. Las dos formas de muerte celular pueden coexistir en una misma lesión y no se conoce qué es lo que lleva a una célula lesionada a necrosarse o a entrar en apoptosis, aunque se cree que está en relación con la madurez de la célula y con la intensidad de la agresión (Yue et al., 1997; Squier, 2002; Goñi-de-Cerio y cols., 2007).

Tras la muerte neuronal la sustancia gris puede mostrar gliosis. El aspecto histológico de la gliosis de la SG es muy variable ya que la respuesta astrocitaria depende de su localización. En la corteza, la proliferación astrocitaria suele ser de núcleos muy claros o desnudos, semejante a la gliosis de Alzheimer tipo II del SNC maduro (Figura 37). La gliosis en el tálamo, y en los núcleos de la base suelen ser astrocitos protoplásmicos en los que no se reconoce citoplasma con la tinción de

hematoxilina-eosina. La proliferación glial en la capa de neuronas de Purkinje no adopta la morfología característica de la gliosis de Bergmann del adulto, sino que suelen proliferar los astrocitos uni o bipolares. En los núcleos de la protuberancia y en la oliva, los astrocitos suelen mostrar una característica forma estrellada (*Rorke, 1982; Rorke, 1992*).

#### **4.4. SITUACIÓN ACTUAL DE LA NEUROPATOLOGÍA DEL PREMATURO.**

Resumiendo lo anteriormente expuesto podemos afirmar, que a pesar de los avances y el interés actual en el tema, la neuropatología del prematuro tiene una serie de cuestiones todavía pendientes de resolver (Ver tabla 1).

En primer lugar, existe un grave problema con la nomenclatura utilizada, de forma que bajo el mismo nombre se incluyen lesiones diferentes y viceversa. Por ejemplo, el término “leucomalacia periventricular”, definido por Banker y Larroche en 1962 como necrosis coagulativa en la sustancia blanca de la región periventricular y que algunos autores, como *Kuban y Gilles (1985)* y *Kinney (2006)*, hacen sinónimo de todo tipo de patología de sustancia blanca, mezclando así la gliosis con la necrosis. Esta confusión terminológica y de conceptos dificulta el avance en el conocimiento de las lesiones neuropatológicas y no permite comparar resultados obtenidos por diferentes autores, ni establecer correlaciones con los hallazgos de las técnicas de imagen (*Paneth, 1999; Morales, 2002; Kinney et al., 2004*).

En segundo lugar, las series más recientes y amplias de neuropatología del prematuro se centran en las lesiones hemorrágicas y de la sustancia blanca, pero la patología de la sustancia gris del prematuro prácticamente no se especifica (*Iida et al., 1993; Grafe, 1994; Burke, 1995; Golden et al., 1997; Gilles et al., 1998; Plessis, 1998; Inder et al., 1999; Noronha et al., 2001, Becher et al. 2004*) y sólo, recientemente, algunos autores comienzan a interesarse por estas lesiones de la sustancia gris (*Bell et al., 2005; Volpe, 2005; Pierson et al., 2007*). Los trabajos que tratan específicamente de estas lesiones son muy escasos, o corresponden a resultados obtenidos con técnicas de imagen sin correlación con las lesiones neuropatológicas.

En tercer lugar, la neuropatología del recién nacido considerado previable (<24 s.e.g.) es prácticamente desconocida. En la literatura no hay prácticamente series publicadas que incluyan recién nacidos por debajo de la semana 24 y las series que existen, tienen un número muy limitado de casos y están dentro de una serie de mayor edad gestacional.

En cuarto lugar, los estudios más amplios se refieren, en su mayor parte, a las lesiones neuropatológicas que desarrollan los prematuros que han vivido, pero se ha hecho poco hincapié en las lesiones que se producen intraútero en los prematuros.

En quinto lugar, se conoce que las gestaciones múltiples presentan mayor riesgo neurológico pero no está aclarado si esto es debido a la prematuridad que suelen asociar o la propia gestación múltiple.

Por último, no está totalmente aclarado qué patologías perinatales contribuyen en mayor medida a la producción de lesiones neuropatológicas.

**Tabla 1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA NEUROLOGÍA DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO.**

1. Confusión en la definición de las lesiones neuropatológicas y en la terminología empleada.
2. Se conocen las lesiones hemorrágicas y focales de sustancia blanca del prematuro, pero la patología difusa de sustancia blanca y la de sustancia gris están muy poco estudiadas.
3. La neuropatología del recién nacido previable (<24 s.e.g.) es prácticamente desconocida.
4. Se ha dado poca importancia a las lesiones neuropatológicas que se pueden producir durante la gestación.
5. Se conoce que las gestaciones múltiples tienen un elevado riesgo neurológico que no siempre se justifica por la prematuridad y el bajo peso al nacer.
6. Las patologías perinatales que asocian mayor número de lesiones neuropatológicas, no están totalmente aclaradas.

Este trabajo ha sido diseñado para resolver las seis cuestiones anteriormente expuestas y presenta las siguientes ventajas con respecto a otras revisiones de prematuros previamente publicadas (*Iida et al., 1993; Grafe, 1994; Burke, 1995; Golden et al., 1997; Gilles et al., 1998; Plessis., 1998; Inder et al., 1999; Noronha et al., 2001; Becher et al., 2004; Bell et al., 2005; Pierson et al. 2007*) (Ver tabla 2):

En primer lugar, es la serie más amplia sobre neuropatología del prematuro, incluyendo los estudios multicéntricos, que se plantea estudiar tanto la patología hemorrágica como la parenquimatosa.

En segundo lugar, se trata de un estudio unicéntrico donde las lesiones neuropatológicas han sido valoradas por un sólo observador, especialista en neuropatología pediátrica. Así se ha eliminado tanto la variabilidad interobservador como la confusión en la terminología porque se han empleado los mismos criterios en todos los casos.

En tercer lugar, el trabajo incluye un amplio número de grandes prematuros considerados inviables (<24 s.e.g.) y también un gran número muertos intraútero, que son dos de los grupos menos estudiados en la literatura y de los que prácticamente no hay revisiones publicadas.

En cuarto lugar, la muestra incluye un número muy elevado de prematuros provenientes de gestaciones múltiples lo que permite comparar con un grupo de similares características proveniente de gestaciones únicas.

Por último, hemos recogido en cada caso la patología principal encontrada en la autopsia para poder relacionar ésta con las lesiones neuropatológicas en el prematuro, y, con ello, detectar patrones lesionales y poderlo extrapolar a futuros grupo de riesgo.

**Tabla 2. NEUROPATHOLOGÍA DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO. ESTUDIO DE 663 AUTOPSIAS.**

- Es la serie de autopsias más extensa de prematuros que estudia lesiones neuropatológicas hemorrágicas y parenquimatosas.
- Es un estudio unicéntrico. Todos los casos han sido estudiados por el mismo neuropatólogo pediátrico.
- Incluye el mayor número de prematuros previables y de prematuros muertos intraútero de todas las series de la literatura.
- Incluye un número elevado de prematuros provenientes de gestaciones múltiples, que se comparan con un grupo de similares características, proveniente de gestación única.
- Se recoge la patología fundamental de cada una de las necropsias, buscando asociaciones con lesiones neuropatológicas.

## 5. CAUSAS DE LESIÓN NEUROPATOLÓGICA.

Determinar cuándo y por qué motivo se produce un daño cerebral tiene gran importancia medico-legal. Durante mucho tiempo se ha atribuido al momento del parto la mayor parte de las lesiones neuropatológicas descritas en el neonato, lo que ha llevado a practicar una obstetricia defensiva para evitar posibles demandas judiciales. La principal razón para centrarse en el momento del parto, es que hasta hace pocos años no se disponía de técnicas de imagen que permitieran realizar una exploración del SNC intraútero ni se estudiaba histológicamente el SNC de los fetos. A partir del desarrollo y mejora de la ecografía cerebral y con el estudio reglado del SNC en las autopsias pediátricas, se determinó que había lesiones que se producían durante la gestación o que se detectaban en neonatos con complicaciones perinatales, tras unos días de vida, con ecografías normales en el momento del parto (*Squier, 2002*).

Además, la lógica indica que es más probable sufrir un daño durante los nueve meses de gestación, cuando el sistema nervioso central se está desarrollando, si lo comparamos con el tiempo relativamente corto que dura el parto. Es más, en el caso de los partos prematuros, por su escaso peso y poco tamaño las complicaciones en el momento del parto son escasas (*Squier, 2002; Arpino et al., 2005*).

El estudio anatomopatológico de los cerebros de los fetos que tengan signos de daño cerebral es fundamental para entender las causas de las lesiones neuropatológicas (*Kendall y Damaerel, 1992; Volpe, 1997; Grafe, 2002*). El conocer las causas de las lesiones neuropatológicas permite estar alerta en los posibles casos de riesgo, para tomar todas las medidas oportunas para que sea mínimo el posible daño neurológico.

Con este objetivo, el estudio más amplio realizado para determinar los factores de riesgo de parálisis cerebral fue el “National Collaborative Perinatal Project (NCP) of the National Institute of Neurological and Communicative disorders and Stroke” que revisó 57.000 gestaciones. El estudio, de tipo prospectivo, consideró 400 características maternas que podían estar relacionadas con daño cerebral, sometiéndolas a análisis uni y multivariable (*Nelson y Ellenberg, 1985; Nelson y Ellenberg, 1986*). Dentro de los estudios retrospectivos realizados, los más extensos han sido los realizados por *Gaffney*

*et al.* en 1994, *Grafe* en 1994, *Murphy et al.* en 1995 y *Murphy et al.* en 1997. Los principales factores de riesgo neurológico demostrados con estos trabajos son las infecciones materno-placentarias, la anoxia de origen placentario, la anoxia en el periodo neonatal, las infecciones neonatales y el síndrome de transfusión feto-fetal en las gestaciones múltiples. Todos estos factores pueden ocasionar hipoxia o isquemia en el SNC del feto en desarrollo.

La hipoxia, la isquemia y la asfixia, que es una mezcla de falta riego y de falta de oxígeno con acidosis añadida, son las causas más importantes de daño cerebral en el neonato. En el feto humano, el grado de contribución de cada uno de estos factores no se conoce bien, por lo que se agrupan en el término general de “daño hipóxico-isquémico”. El 6 por 1000 de los nacimientos va a sufrir algún tipo de asfixia y, de éstos, hasta el 50% puede tener hándicaps neurológicos de mayor o menor intensidad a lo largo de su desarrollo. El momento de la asfixia no tiene que ser obligatoriamente perinatal sino que muchas de las lesiones neuropatológicas son consecuencia de hipoxias que se produjeron durante la gestación, en la mayor parte de los casos de forma indetectable clínicamente (*Squier, 2002*).

Las toxinas también pueden ser causa de lesión cerebral. El tabaco, el alcohol, algunos fármacos o el uso de drogas pueden dañar el cerebro en desarrollo. Igualmente son tóxicos los productos anómalos consecuencia de trastornos metabólicos o de la hipoglucemia de una diabetes no controlada o las infecciones, especialmente las víricas (*Squier, 2002; Kinney et al., 2004*).

En los últimos años se han desarrollado trabajos que relacionan las infecciones de la placenta y las membranas ovulares con daño cerebral, especialmente con necrosis en la sustancia blanca (*Toti et al., 1998*). Esta asociación, en un principio, se hizo por trabajos epidemiológicos (*Leviton et al., 1999*), que han sido corroborados con posterioridad por trabajos que demuestran la presencia de marcadores de la inflamación en cerebros y en líquido amniótico de fetos que sufren de corioamnionitis. Los factores incluyen las interleukinas y el factor de necrosis tumoral (*Levinton, 1993; Yoon et al. 1997*) que tiene capacidad de dañar el cerebro (*Kadhim et al., 2001; Folkerth, 2005*).

Valorando las principales lesiones neuropatológicas de una forma independiente, el primer factor de riesgo para la hemorragia intraventricular es la prematuridad, relacionándose su incidencia de forma inversamente proporcional a la edad gestacional. También se ha relacionado con causas de anoxia de origen placentario, que causan retraso en el crecimiento intrauterino, y con las infecciones placentarias (*Berger et al., 1997*).

La patología de la sustancia blanca se ha relacionado con las infecciones placentarias y con factores que produzcan inestabilidad cardiopulmonar, ya sea en la madre o en el feto (*Kinney et al., 2004*). En las infecciones placentarias intervendrían moléculas como las interleukinas, el factor de necrosis tumoral o el interferón, que liberados por los neutrófilos dañarían los oligodendrocitos (*Squier, 2002*). En la inestabilidad cardiopulmonar intervendrían mecanismos de hipoperfusión y alteraciones en la glucemia que actuarían sobre la sustancia blanca, especialmente sensible por el momento del desarrollo. Estos mismos mecanismos, con especial hincapié en la hipoxia se han relacionado con la patología de la sustancia gris.

En este trabajo se recoge la causa fundamental de muerte en cada una de las necropsias para estudiar si ésta se asocia a un tipo determinado de lesión neuropatológica. Conocer este riesgo, añadido al propio de la prematuridad, permite establecer unos patrones lesionales en función de los antecedentes obstétricos y neonatales que facilita la prevención de las lesiones neuropatológicas en futuros recién nacidos prematuros.

## **ICONOGRAFÍA.**

## DESARROLLO DEL SNC



Fig. 1A

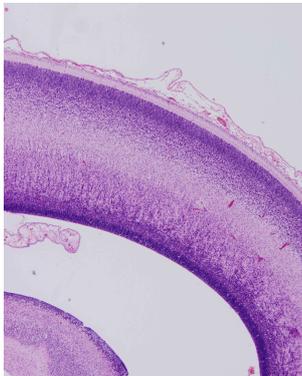


Fig. 1B

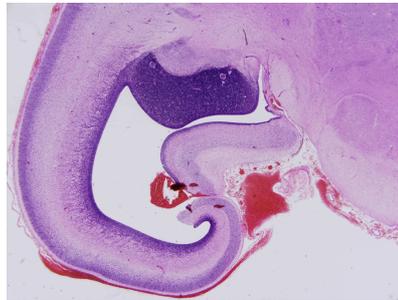


**Figura 1A y 1B.** RNP de 17 s.e.g. Vista lateral del encéfalo y corte coronal por tronco del encéfalo.

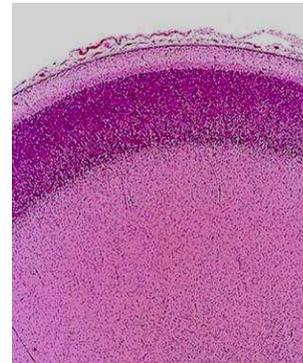
**Figura 2.** RNP de 20 s.e.g. Vista lateral del encéfalo.



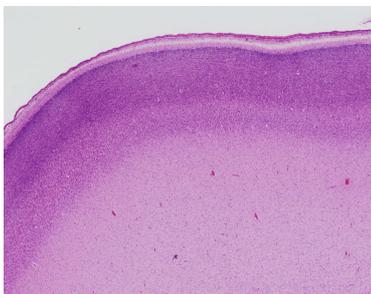
**Figura 3.** RNP de 16 s.e.g. Corteza formada por capa de granos superficial, capa molecular y capa continua de neuroblastos. HE 2x.



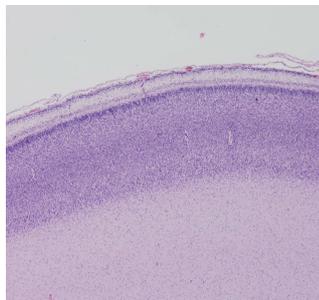
**Figura 4.** RNP de 16 s.e.g. Cuerno temporal con HIV. Densa matriz germinal. HE 1,25x.



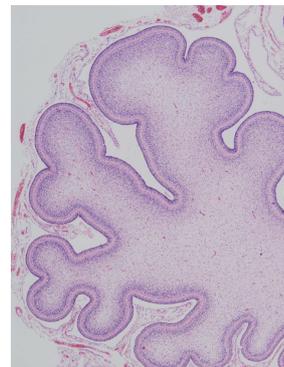
**Figura 5.** RNP de 20 s.e.g. con corteza constituida por capas de granos, molecular y neuroblástica. HE. 4x.



**Figura 6.** RN de 28 s.e.g. Se reconocen dos capas de mayor densidad que corresponden a la 2ª y 4ª capa. HE. 4x,

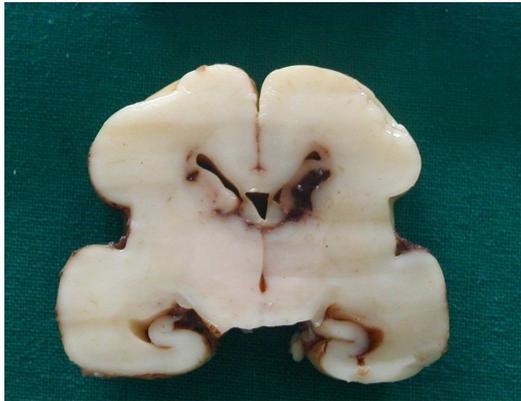


**Figura 7.** RNP de 36 s.e.g. En las capas de pirámides, la densidad celular ha disminuido por madurez del citoplasma. HE. 4x.

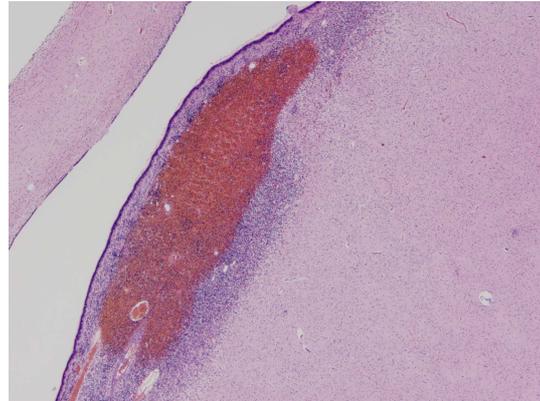


**Figura 8.** RNP de 31 s.e.g. con laminillas cerebelosas muy redondeadas. HE. 4x.

## LESIONES HEMORRÁGICAS AGUDAS



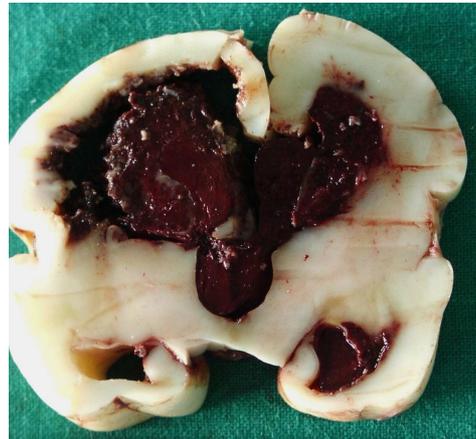
**Figura 9.** RNP de 22 s.e.g. y 1 hora de vida. Corioamnionitis. Hemorragia bilateral de la MGSEP y HIV derecha.



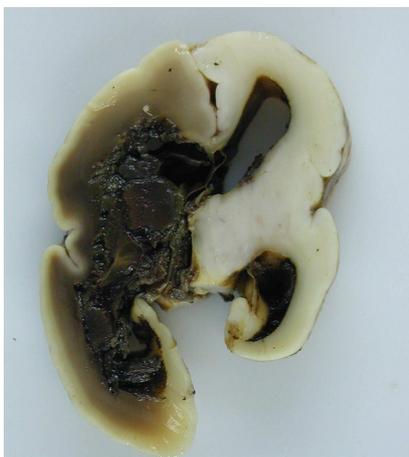
**Figura 10.** Hemorragia en la matriz germinal subependimaria. HE 4X.



**Figura 11.** RNP de 23 s.e.g. y 2 días de vida. Corioamnionitis. HIV izquierda con dilatación (Grado III).



**Figura 12.** RNP de 25 s.e.g. y 3 días de vida. Membrana Hialina. HIV bilateral con extensión parenquimatosa izquierda.



**Figura 13.** RNP de 25 s.e.g. y 22 días de vida. Infección Neonatal. HIV masiva izquierda con infarto hemorrágico asociado.



**Figura 14.** RNP de 25 s.e.g. y 22 días de vida. Corioamnionitis. HSA frontal izquierda.

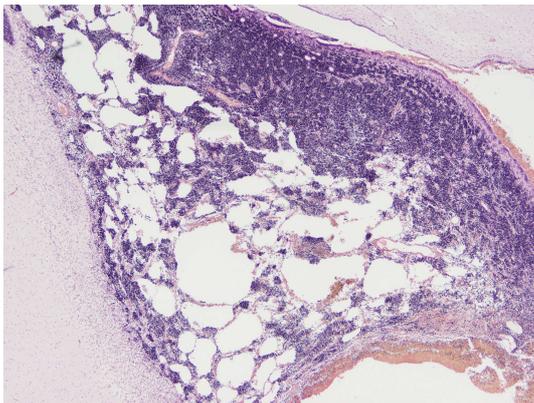
## LESIONES HEMORRÁGICAS EVOLUCIONADAS



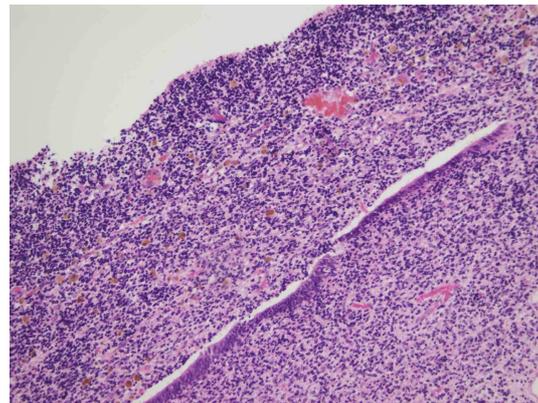
**Figura 15.** RNP de 23 s.e.g y 2 días de vida. Membrana hialina. HIV evolucionada con hemorragia en fosa posterior y en valles silvianos



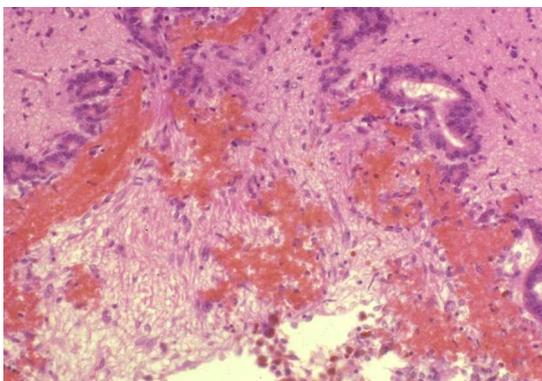
**Figura 16.** RNP de 26 s.e.g. y 88 días de vida. Enterocolitis necrotizante. Quiste de la matriz germinal derecha con excrecencias. Gliosis difusa de SB.



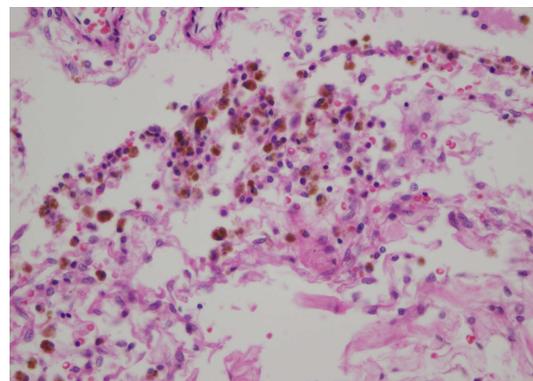
**Figura 17.** Formación de quistes en la matriz germinal subependimaria. HE. 1.25x.



**Figura 18.** Excrecencias de la Matriz. Proyecciones de neuroblastos hacia la luz del ventrículo. Presencia de hemosiderófagos. HE. 10x.

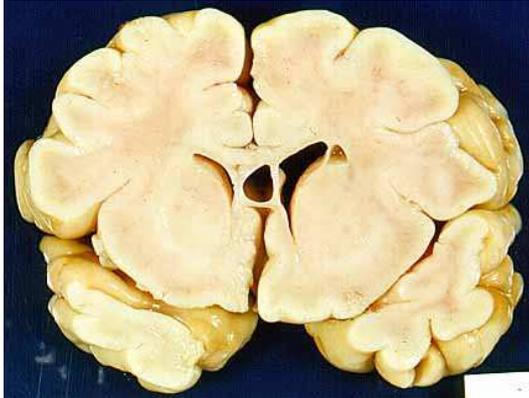


**Figura 19.** Obstrucción del acueducto de silvio por intensa gliosis subependimaria con formación de rosetas. HE. 20x.

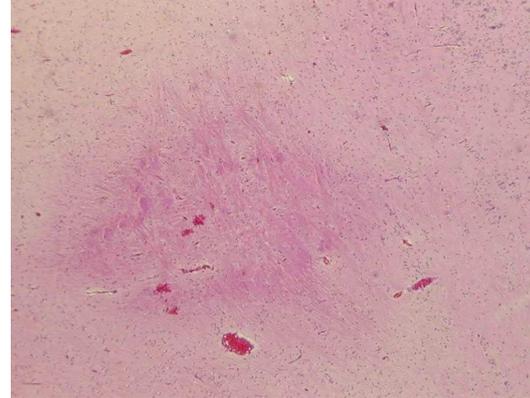


**Figura 20.** Siderosis Meníngea. Presencia de hemosiderófagos. HE. 20x.

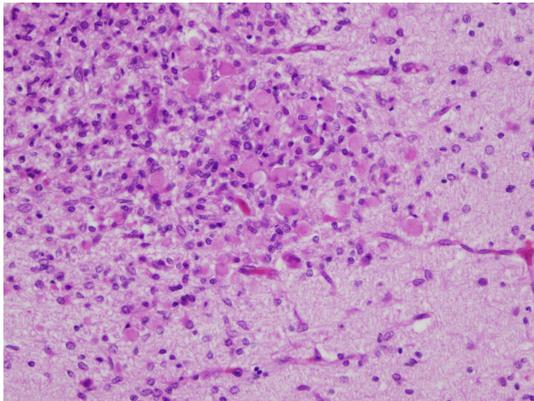
## NECROSIS DE LA SUSTANCIA BLANCA



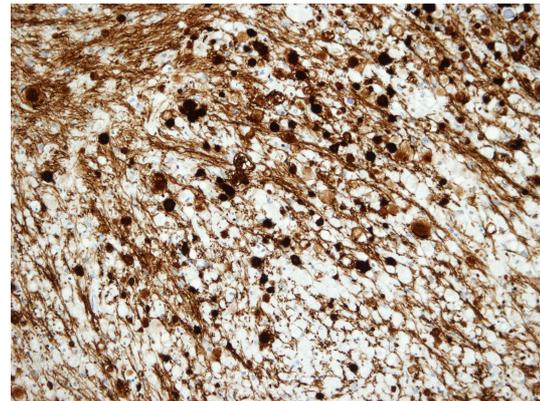
**Figura 21.** RNP de 22 días: Necrosis de sustancia blanca evolucionada. Quiste en el ángulo del ventrículo lateral derecho con Asimetría ventricular.



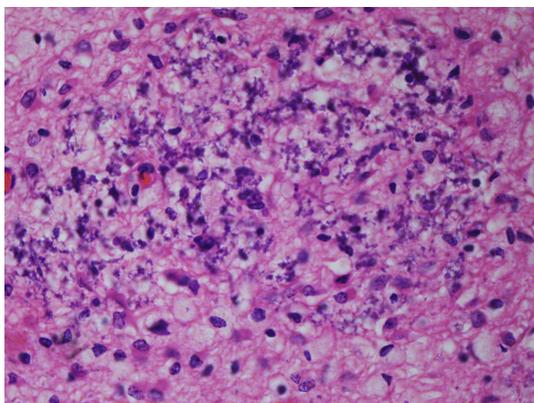
**Figura 22.** Área intensamente eosinófila de necrosis coagulativa de la SB. HE. 10x.



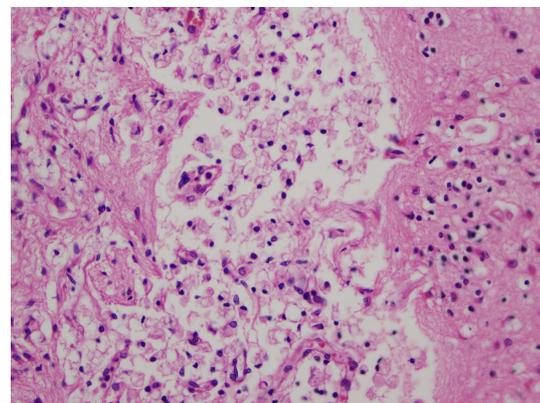
**Figura 23.** NSB evolucionada. Tras 12-48 horas pueden apreciarse bolas axonales y macrófagos. HE. 40x,



**Figura 24.** NSB. Tinción inmunohistoquímica para neurofilamentos que permite resaltar las bolas axonales. IHQ. 20x.



**Figura 25.** NSB evolucionada. Depósito de material basófilo en las fibras lesionadas. HE. 40x.

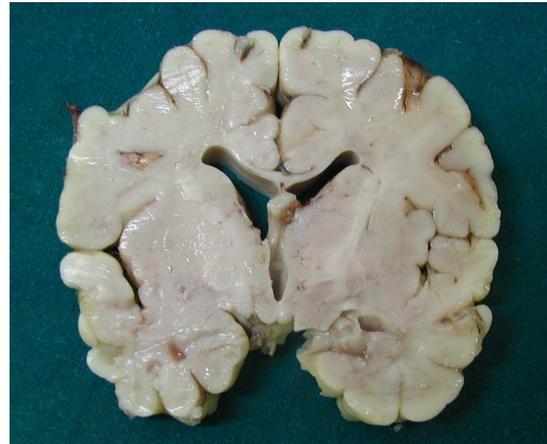


**Figura 26.** NSB evolucionada. Formación de quiste con presencia de yemas gliovasculares y macrófagos. HE. 40x.

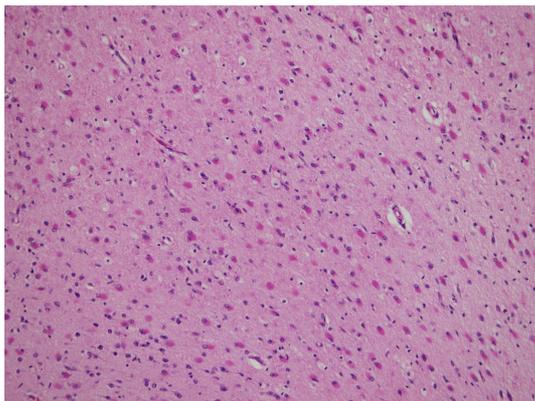
## GLIOSIS DE LA SUSTANCIA BLANCA



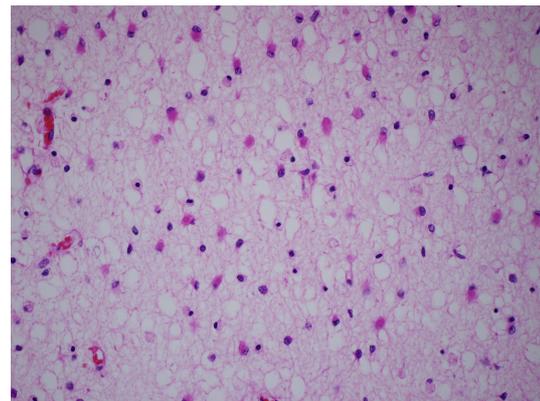
**Figura 27.** RNP de 36 s.e.g. y 13 días de vida. Malformado. Reducción de volumen de la SB, con dilatación y redondeamiento del ángulo ventricular.



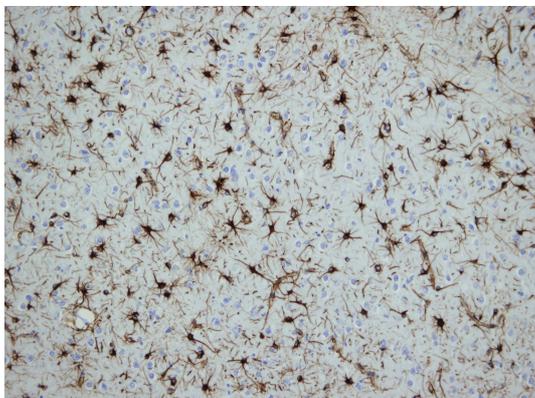
**Figura 28.** RNP de 23s.e.g. y 4 meses de vida. Infección neonatal. GSB evolucionada, con asimetría ventricular y adelgazamiento del cuerpo caloso.



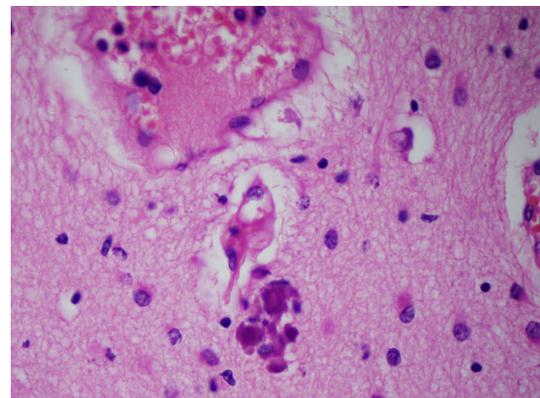
**Figura 29.** Gliosis de SB. Astrocitos hipertroficados de aspecto gemistocítico. HE. 10x.



**Figura 30.** Gliosis de SB. Astrocitos hipertroficados con espongiosis del neuropilo. HE. 20x.



**Figura 31.** Gliosis de SB. Tinción inmunohistoquímica de Proteína Ácido Gliofibrilar. IHQ. 10x.



**Figura 32.** Gliosis de SB. Acúmulos globulosos de material anfófilo (microcalcificaciones). HE 40x.

## EDEMA CEREBRAL



**Figura 33.** RNP de 23 s.e.g. Corioamnionitis. Edema cerebral, colapso ventricular con congestión periventricular.



**Figura 34.** RNP de 36 s.e.g y 1 día de vida, malformado. Edema cerebral, colapso ventricular y mala fijación de estructuras profundas.

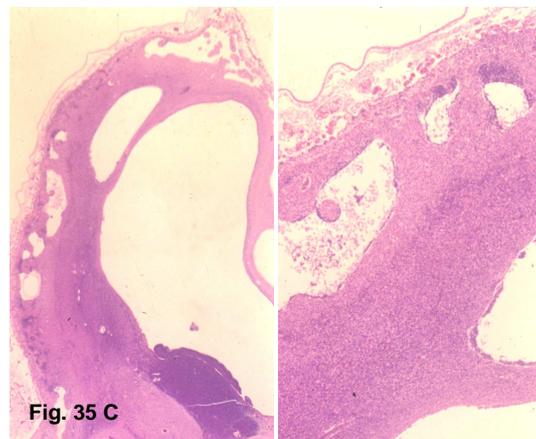
## ENCEFALOPATÍAS MULTIQUÍSTICAS



**Fig. 35A**



**Fig. 35B**



**Fig. 35C**

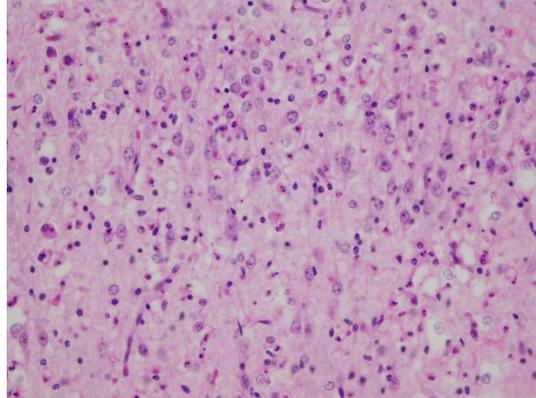
**Figura 35 A, B y C.** RNP de 28 s.e.g. y 3 horas de vida. 2ª gemelo.

Gestación monocorial, monoamniótica. Muerte intraútero del primer gemelo 5 semanas antes. Encefalopatía multiquística. Micrencefalia con formación de múltiples quistes y gran dilatación ventricular. HE. 1x. 4x en Fig. 35C.

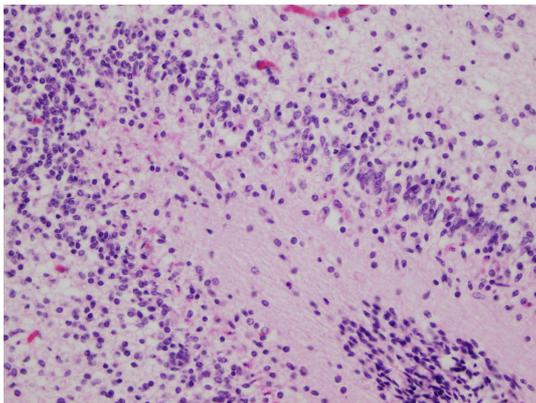
## LESIONES DE LA SUSTANCIA GRIS



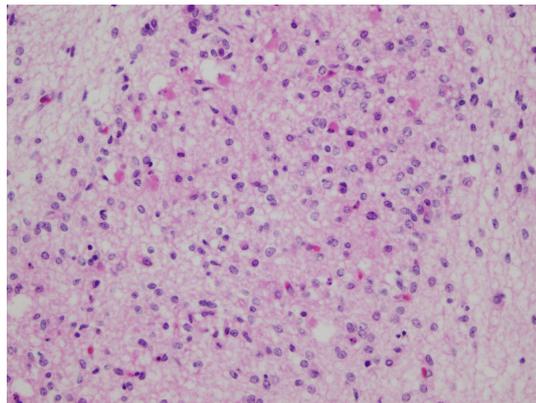
**Figura 36.** RNP de 33 s.e.g y 6 días de vida. Anoxia de origen placentario. Encefalopatía Hipóxico-Isquémica severa. Ribbon effect.



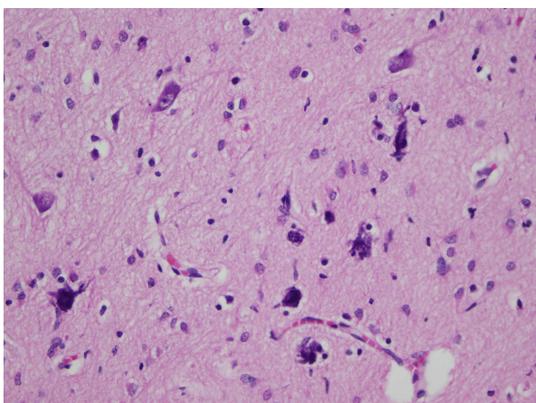
**Figura 37.** RNP gemelo, de 26 s.e.g y 5 días de vida. Necrosis neuronal y gliosis de núcleo claro en corteza cerebral. HE 40x.



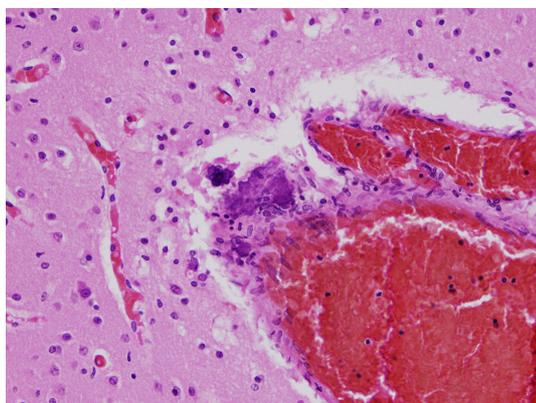
**Figura 38.** Presencia de cariorrexis difusa en neuronas de Purkinje. HE 40x.



**Figura 39.** Necrosis neuronales en núcleo dentado. HE 40x.



**Figura 40.** Sección del tálamo de RNP de 36 s.e.g y 20 días de vida, con infección neonatal. Neuronas momificadas. 40x.



**Figura 41.** Presencia de depósito cálcico en las paredes de las arterias del putamen. 40x.

Objetivos.

## **OBJETIVOS.**

El nacimiento de niños prematuros y los embarazos múltiples han aumentando progresivamente en las últimas décadas. La mejora en los cuidados neonatales, con el uso de surfactante y corticoterapia, ha conseguido una notable disminución en la mortalidad de los prematuros, lográndose supervivencias de recién nacidos a partir de la semana 23-24 de gestación. Sin embargo, la incidencia de secuelas neurológicas no disminuye sino se mantiene estable en el tiempo, sin conocerse bien la base neuropatológica de dichas secuelas.

En los últimos años, la neuropatología perinatal ha experimentado un gran desarrollo pero existen una serie de cuestiones todavía pendientes de resolver. En primer lugar, la atención se ha centrado fundamentalmente en las lesiones hemorrágicas y/o en la necrosis de sustancia blanca, consideradas como propias del prematuro, sin profundizar en la patología de la sustancia gris que está considerada como del recién nacido a término, ni en la patología difusa de sustancia blanca (gliosis). En segundo lugar, la mayor parte de las revisiones se hacen en prematuros de más de 24 semanas de edad gestacional, por ser considerados viables, de forma que las lesiones que pueden presentar prematuros por debajo de la semana 24, son prácticamente desconocidas. En tercer lugar, se ha dado mucha importancia a complicaciones perinatales como causa de secuelas neurológicas posteriores, sin haberse determinado de forma concluyente qué lesiones se pueden producir durante la gestación. En cuarto lugar, se conoce que las gestaciones múltiples conllevan un mayor riesgo neurológico, pero no está aclarado si esto es debido a la prematuridad que suele asociar o la propia gestación múltiple. Por último, y en quinto lugar, existen pocos trabajos que correlacionen patologías ante o perinatales con la presencia de lesiones neuropatológicas.

Una vez resumida la situación actual de la neuropatología perinatal, los objetivos de este trabajo son los siguientes:

1. Determinar cómo se distribuyen las lesiones neuropatológicas en una muestra amplia de autopsias de recién nacidos prematuros.
2. Conocer qué importancia tiene la patología de la sustancia gris en los recién nacidos prematuros.

3. Describir las lesiones neuropatológicas de los prematuros considerados previables (<24 s.e.g.).
4. Determinar la incidencia de lesiones neuropatológicas durante la gestación.
5. Conocer la importancia del momento del parto y de las horas inmediatamente posteriores al nacimiento en la contribución a las lesiones neuropatológicas en el prematuro.
6. Comparar las lesiones neuropatológicas de las gestaciones múltiples con las gestaciones únicas.

- Evaluar la neuropatología en el síndrome de transfusión feto-fetal.

7. Relacionar las lesiones neuropatológicas con el diagnóstico principal de la autopsia para conocer qué patologías asocian mayor riesgo neurológico.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

## **1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

Se ha efectuado este estudio en el Hospital Universitario “La Paz”, Centro Sanitario Público de la Comunidad de Madrid, antes dependiente del antiguo INSALUD, vinculado con la Universidad Autónoma de Madrid y situado en el área Norte de Madrid (área sanitaria V). Se han revisado todas las autopsias pediátricas realizadas entre los años 1994 - 2001.

Todas las autopsias fueron realizadas y/o supervisadas por patólogos adjuntos del Departamento de Anatomía Patológica. La autorización para la práctica de la autopsia clínica fue solicitada a los familiares de los recién nacidos fallecidos cuya edad gestacional fuera igual o superior a 24 semanas, según la normativa legal vigente. Las autopsias fueron completas en todos los casos. Siempre que fue posible, se estudió conjuntamente el recién nacido y su correspondiente placenta. El informe de la autopsia fetal o pediátrica y de la placenta fue realizado y/o supervisado por un sólo patólogo, especializado en patología pediátrica. El estudio macro-microscópico del SNC fue realizado y/o supervisado, en todos los casos, por un sólo neuropatólogo, especializado en lesiones neuropatológicas perinatales.

De los 8 años revisados, se han seleccionado para este estudio, todas aquellas de fetos o nacidos vivos con edad gestacional  $\leq 36$  semanas (independientemente del tiempo de vida postnatal), donde se pudo realizar el estudio completo del SNC según el protocolo habitual de estudio necrópsico del SNC perinatal, reflejado en la introducción de este trabajo (*Morales, 2002*). Por no cumplir este último requisito, han quedado excluidos los grandes malformados del SNC y los fetos muertos intraútero muy macerados, donde no es posible realizar el estudio del encéfalo por la autólisis. Las infecciones del SNC tampoco han sido incluidas por producir, en sí mismas, lesiones neuropatológicas (Tabla 3).

## **2. OBTENCIÓN DE DATOS.**

Para la obtención de datos, se utilizó el archivo informático de autopsias pediátricas de la sección de patología pediátrica del Departamento de Anatomía

Patológica del Hospital Universitario “La Paz”. La sección dispone de una base de datos informatizada donde constan los datos de todas las necropsias realizadas, en un archivo del programa *Filemaker*® que incluye diapositivas digitalizadas o fotografías digitales de los casos.

Cuando fue necesario se consultó el Archivo de Informes del Departamento donde están las copias microfilmadas o digitalizadas de cada uno de los protocolos de las autopsias. Estos protocolos tienen las copias de los informes clínicos correspondientes, las copias de las autorizaciones por parte de los familiares y las copias de los informes anatomopatológicos completos, de las autopsias, que incluyen la descripción macro y microscópica y los diagnósticos finales.

Una vez recogidos los datos, se revisaron algunas de las preparaciones histológicas de las autopsias, cuando creímos necesario revisar algunos de los diagnósticos anatomopatológicos o para obtener la iconografía microscópica del trabajo.

**Tabla 3. NEUROPATOLOGÍA DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO. ESTUDIO DE 663 AUTOPSIAS. MUESTRA INCLUIDA.**

- Las autopsias pediátricas realizadas en el Hospital Universitario La Paz en 8 años (1994-2001).
- Selección de aquellos casos con edad gestacional  $\leq$  36 semanas, en los que se pudo hacer estudio completo macro-microscópico del SNC.
- Exclusión de los grandes malformados del SNC, los muertos intraútero muy macerados por no poderse estudiar adecuadamente el SNC y las infecciones del SNC.

### **3. VARIABLES DEL ESTUDIO (Ver tabla 4).**

#### **3.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS.**

Las variables epidemiológicas incluidas fueron el sexo, la edad gestacional, el momento del fallecimiento del feto o recién nacido y, en los que procedía, se reflejó el tiempo de vida postnatal, contabilizado en días. En todos los casos, se tuvo en cuenta si el feto procedía de una gestación única o múltiple.

Se ha considerado muerto anteparto a todo aquel prematuro en cuya hoja repetición de autopsia constaba el diagnóstico clínico de “feto+” por no haberse detectado latido fetal en cualquier momento de la gestación y recién nacido vivo o neonato a los restantes. De estos nacidos vivos, se considera muerto periparto a aquel recién nacido que nace vivo y muere dentro de las primeras 24 horas y muerto postparto a los que sobrepasan las 24 horas de vida extrauterina.

### **3.2. LESIONES NEUROPATOLÓGICAS VALORADAS.**

Debido a la complejidad de las lesiones neuropatológica perinatales, se han agrupado en cuatro grandes grupos para facilitar su estudio. En ningún caso se han referido las localizaciones de las lesiones.

#### **3.2.1. LESIONES HEMORRÁGICAS.**

##### **3.2.1.1. LESIONES HEMORRÁGICAS AGUDAS.**

**Hemorragia en la matriz germinal – Hemorragia Intraventricular (HMGSEP-HIV).** Es la presencia de material hemático en la matriz germinal subependimaria y/o en el interior del/los ventrículo/s. Pueden ser macroscópicas o microscópicas. Por las características del estudio no se ha dado grado a las hemorragias.

**Microhemorragias intraparenquimatosas (MIP).** Es la presencia de hemorragias microscópicas en el parénquima cerebral, fuera de la matriz germinal subependimaria.

**Hemorragia subaracnoidea (HSA).** Es la presencia de sangre en la aracnoides. Se ha considerado tanto a las hemorragias macroscópicas como a las microscópicas.

##### **3.2.1.2. LESIONES HEMORRÁGICAS EVOLUCIONADAS O CRÓNICAS.**

**Excrecencias o quistes de la matriz germinal subependimaria (Excrec).** Es la presencia en la matriz germinal subependimaria de quistes o hendiduras en medio de los neuroblastos con respuesta glial, formación de rosetas y presencia de macrófagos, asociado o no a proyecciones de neuroblastos hacia la luz del ventrículo.

**Fibrosis o Siderosis Menígea (Fibr. Men.):** Es la presencia de siderófagos en las meninges o de respuesta fibroblástica en la misma, debida a la reabsorción de material hemático.

**Dilatación ventricular (Dilat. V):** Es el aumento en el tamaño de los ventrículos (diámetro del ventrículo mayor a 10 mm).

**Hidrocefalia Posthemorrágica (Hidrocef).** Es el aumento importante en el tamaño de los ventrículos, con adelgazamiento del espesor del hemisferio.

### **3.2.2. EDEMA.**

Es el colapso ventricular acompañado de un peso del encéfalo mayor al esperado para la edad gestacional.

### **3.2.3. LESIONES PARENQUIMATOSAS.**

#### **3.2.3.1. LESIONES FOCALES DE LA SUSTANCIA BLANCA.**

**Necrosis de la sustancia blanca (Necrosis SB).** En la fase aguda se caracteriza por presencia de necrosis coagulativa de la sustancia blanca, donde las fibras que adquieren una coloración intensamente eosinófila. Pasadas 12 horas comienzan a observarse bolas axonales. Entre 12-48 horas después, pueden apreciarse macrófagos con proliferación glial. Si la lesión está más evolucionada, las lesiones se definen por quistes o presencia de macrófagos. Se contabilizan por igual las lesiones, independiente de su grado de evolución.

#### **3.2.3.2. LESIONES DIFUSAS DE LA SUSTANCIA BLANCA.**

**Gliosis de la Sustancia Blanca (GSB).** Es el aumento en el número de astrocitos, junto con binucleación o signos de hipertrofia astrocitaria.

**Microcalcificaciones (Microcal.)** Son depósitos cálcicos generalmente en localización perivascular.

#### 3.2.3.3. LESIONES AGUDAS Y FOCALES DE LA SUSTANCIA GRIS.

**Necrosis neuronal aguda (NNA).** Es la presencia de neuronas de citoplasmas eosinófilos y núcleos picnóticos o la presencia de cariorrexis nuclear en un solo territorio vascular.

#### 3.2.3.4. LESIONES DIFUSAS Y/O EVOLUCIONADAS DE LA SUSTANCIA GRIS.

**Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI).** Es la presencia de NNA en más de un territorio vascular. Por las características del estudio han sido incluidas por igual las formas agudas y las evolucionadas, ya que pueden estar entremezcladas.

**Gliosis de la sustancia gris (GSG).** Es el aumento en el número de astrocitos en la sustancia gris.

#### 3.2.3.5. INFARTOS PARENQUIMATOSOS.

Es la presencia de necrosis parenquimatosa. Se incluyen por igual las formas agudas y evolucionadas.

### 3.3. PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA.

En cada una de las autopsias se realizó estudio macroscópico, radiológico, en ocasiones, citogenético y posteriormente microscópico de todos los tejidos y órganos incluida la placenta, si es remitida. Con todo ello se emite el informe definitivo, que incluye tanto diagnósticos del feto/niño como placentarios. De estos diagnósticos, se ha escogido uno que refleje la patología fundamental, que puede ser causa de muerte, de parto prematuro, de complicaciones neonatales o ser malformaciones fetales que presenta el prematuro. Para facilitar el estudio, se han agrupado hecho en 9 grandes grupos diagnósticos.

**1. Infección de la Placenta:** Coriomnionitis demostrada histológicamente en por el estudio de la placentario. Incluye la corioamnionitis, que es la presencia de polimorfonucleares en las membranas amnióticas (corion, amnios, y/o placa basal del disco), la funiculitis (cuando afecta al cordón umbilical) y la villitis (cuando hay un infiltrado inflamatorio agudo o crónico afectando a las vellosidades coriales de forma extensa).

**2. Infección Neonatal:** Proceso infeccioso demostrado histológicamente en el recién nacido. Puede ser bacteriano, micótico o vírico y afectar a un solo órgano o ser una sepsis. Como se refirió anteriormente, están excluidas las infecciones del SNC.

**3. Anoxia de causa Placentaria (Anoxia Placentaria):** Incluye todas las lesiones placentarias que originan una disminución en el volumen funcionante del disco placentario (infartos) o en el flujo sanguíneo feto-placentario que como consecuencia provocan isquemia. Engloba patologías placentarias como la endovasculitis hemorrágica, la vasculopatía decidual de la eclampsia/hipertensión maternas, la vasculopatía trombótica (trombosis en troncos vasculares, propio de coagulopatías) y los obstrucciones de vasos, hematomas retroplacentarios, que provocan pérdida de la vascularización materna al feto al despegar el disco de la decidua basal etc.

**4. Anoxia Neonatal:** Signos de anoxia en el feto o neonato que muestra focos de hemorragia en múltiples órganos. Se ha usado este diagnóstico cuando no se encuentra causa para dichos signos (la placenta era normal y/o no se envió para su estudio o no se encuentra otra patología en la autopsia).

**5. Malformado:** Se ha usado este diagnóstico cuando en un feto/niño se encontró una malformación (aislada, pero grave, tipo cardiopatía congénita) o varias malformaciones constituyendo un síndrome, una secuencia, una asociación reconocida o un cuadro polimalformativo no tipificado y la malformación juega un papel fundamental en las complicaciones ante o perinatales presentadas por el prematuro. Cuando la malformación afectaba al SNC el caso fue excluido. Dentro de los malformados, se ha hecho un pequeño subgrupo con los cardiópatas, por las implicaciones que conlleva la existencia de una correcta circulación fetal en el desarrollo del SNC.

**6. Membrana Hialina:** Se define como la presencia de necrosis del epitelio alveolar con posterior sustitución del mismo por la denominada “membrana hialina”, que es un depósito de material eosinófilo formado por fibrina entremezclada con restos celulares. Enfermedad propia de prematuros, impide el intercambio gaseoso en los pulmones, por lo que es causa de anoxia grave en los niños inmaduros.

**7. Transfusión Feto-fetal (TFF).** Fetos o Recién nacidos, del mismo sexo procedentes de gestaciones múltiples gemelos monocigóticos donde hubo una diferencia de color (rojiza/pálida), de peso entre ambos gemelos mayor al 20%, (según criterios de Tan et al. 1979) y del tamaño del corazón y/o riñones.

**8. Autopsia Blanca:** Cuando no se ha encontrado ninguna alteración o causa para justificar la muerte del recién nacido, ni en el propio feto/ recién nacido ni en la placenta.

**9. Otras:** Resto de causas que por ser infrecuentes no son lo suficientemente relevantes como para formar un grupo independiente. Incluye el Hidrops fetal, las metabopatías o tumores placentarios.

Tabla 4. VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO.		
EPIDEMIOLOGICAS	NEUROPATOLÓGICAS	PATOLOGÍA AUTOPSIA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo.</li> <li>• Peso.</li> <li>• Edad gestacional.</li> <li>• Momento de la muerte.</li> <li>• Tiempo de vida.</li> </ul>	<p><b>Lesiones hemorrágicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemorragia Intraventricular.</li> <li>• Microhemorragias parenquimatosas</li> <li>• Hemorragia subaracnoidea.</li> <li>• Excrecencias/quistes/ rosetas.</li> <li>• Fibrosis Meníngea.</li> <li>• Dilatación Ventricular</li> <li>• Hidrocefalia.</li> </ul> <p><b>Edema.</b></p> <p><b>Lesiones Parenquimatosas.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necrosis de sustancia blanca.</li> <li>• Gliosis de sustancia blanca.</li> <li>• Microcalcificaciones</li> <li>• Necrosis neuronal Aguda.</li> <li>• Encefalopatía Hipóxico-isquémica.</li> <li>• Gliosis de sustancia Gris.</li> </ul> <p><b>Infartos parenquimatosos</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección Placentaria.</li> <li>• Infección Neonatal.</li> <li>• Anoxia Placentaria.</li> <li>• Anoxia Neonatal.</li> <li>• Malformaciones.</li> <li>• Membrana Hialina.</li> <li>• Transfusión Feto-Fetal</li> <li>• Autopsia Blanca.</li> <li>• Otras.</li> </ul>

## 4. INTRODUCCIÓN DE DATOS (Ver Anexo I).

Para realizar inicialmente un análisis descriptivo, se diseñó una tabla de *Microsoft Excel®* que contiene todos los datos. La tabla consta de 664 filas. La primera corresponde a los rótulos de datos y las 663 siguientes a cada una de las autopsias, nombradas por el número que les fue asignado. Este número de autopsia ha sido eliminado en las tablas del anexo 1 y sustituidas por número de caso, por privacidad de los datos.

Las columnas, en total 26, se definen en función de las variables previamente definidas en el estudio (los datos epidemiológicos, las lesiones neuropatológicas y el diagnósticos anatomopatológico principales), añadiendo una última columna donde se anotan datos aislados que pudiera tener relevancia a lo largo del estudio (no consta en el anexo 1).

### 4.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.

Las primeras columnas corresponden a los datos epidemiológicos recogidos de las hojas de datos clínicos de las autopsias. En las variables cuantitativas se incluye el valor correspondiente, en las cualitativas se anota la característica. En estas columnas se incluyeron:

- **La edad gestacional:** contada en semanas completas de edad gestacional.
- **Momento de la muerte:** “feto+” si era muerto intraútero, “vivo” si nació vivo.
- **Vida extrauterina:** El tiempo de vida extrauterina se ha contabilizado en días, siendo “0” si no la hubo, o un número positivo si la hubo. Si vive menos de 24 horas, se le asigna “0”.
- **Peso:** Se anota en gramos el peso del feto en todos los casos en los que estaba reflejado en el informe de la autopsia o, en su defecto, el peso clínico que conste en la hoja de petición de la necropsia.
- **Sexo:** Con dos variable “V” para sexo masculino y “H” para sexo femenino.

- **Gestaciones múltiples:** Asignado “SI” si procede de gestación múltiple y “NO” si procede de gestación única.

#### **4.2. LESIONES NEUROPATOLÓGICAS.**

Las siguientes columnas correspondieron a las lesiones neuropatológicas, dándose, el valor de “0” y “1”, en función de si presentan o no la lesión.

En primer lugar se incluyeron todas las variables previamente definidas de lesiones hemorrágicas (HIV, MIP, Excre., HSA, Fib. Men., Dilt. V., Hidrocef.). Además se incluyó una columna que resumía la neuropatología hemorrágica, asignando un “1” a aquellos que sólo presentan patología hemorrágica aguda, un “2” a los que presentan patología hemorrágica crónica y, finalmente, un “3” a los que presentan a la vez lesiones agudas y crónicas a la vez.

En segundo lugar, se incluyó el edema cerebral asignando el valor “0” si no había y “1” si fue diagnosticado en el examen del SNC.

Las siguientes columnas correspondieron a la patología parenquimatosa, comenzando con la patología de la sustancia blanca (Necrosis SB, Gliosis SB, Microcal). Nuevamente, para tener una visión más global se incluyó una columna con los datos resumidos de patología de sustancia blanca asignando un “0” si no hay patología, un “1” si sólo hay patología de sustancia blanca focal, “2” si hay patología de sustancia blanca difusa y finalmente un “3” si se combinan lesiones focales y difusas. A continuación, se incluyó la patología de sustancia gris (NNA, EHI, Gliosis SG) con sus columna global, asignando “0” si no había lesión, “1” si sólo había lesiones focales y agudas, “2” si tenía sólo lesiones crónicas y difusas y “3” si combinaba ambos tipos de lesiones. La siguiente columna corresponde a los infartos parenquimatosos con los valores “0” y “1”.

#### **4.3. PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA.**

En esta columna se refleja la patología fundamental de la autopsia. Se incluyó en texto siguiendo las variables previamente definidas, infección de origen placentario,

infección neonatal, anoxia de origen placentario, anoxia fetal/neonatal, malformaciones, membrana hialina, transfusión feto-fetal y otros, para los casos que no entran en ninguno de los apartados anteriores. En el caso de las malformaciones, para no perder la información de qué tipo se trataba, se añadió otra columna para reflejar el tipo de la/s malformación/es (no consta en anexo 1).

## **5. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.**

### **5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.**

En este apartado, se contabilizó cuál es la frecuencia de cada una de las lesiones neuropatológicas en la muestra y la frecuencia de cada una de las patologías principales de la autopsia. Los datos se obtienen utilizando la función “filtro” del programa de *Microsoft Excel*, seleccionando cada una de las lesiones neuropatológicas de forma independiente, lo mismo que cada una de las patologías de la autopsia. Se contabilizó el número obtenido y se establecen porcentajes con respecto al total de la muestra.

Posteriormente, manteniendo seleccionada cada una de las lesiones neuropatológicas, se contabilizó cómo se distribuyen éstas en cuanto a la edad gestacional ( $< 24$  s.e.g. o  $\geq 24$  s.e.g) y en cuanto al momento de la muerte (anteparto, periparto o postparto), de forma independiente con cada una de las lesiones. Se expresa en porcentajes con respecto a cada una de las lesiones.

Para finalizar el primer análisis, se selecciona de forma independiente con el “modo filtro” cada una de las patologías principales asociadas de la necropsia autopsia y una vez seleccionada, se van contabilizando cada una de las lesiones neuropatológicas. Se expresan en porcentajes con respecto al total de la patología.

### **5.2. GRUPOS DE ESTUDIO.**

Para tipificar las lesiones neuropatológicas según los objetivos de este trabajo se procedió a dividir la muestra en grupos de estudio. Para realizar las divisiones se utilizó el “modo filtro” del programa *Microsoft Excel*. Los resultados son expresados

en tablas con los valores en porcentajes, para poder establecer comparaciones entre los diversos grupos de estudios y las diferentes variables (Ver tabla 5). Hay que tener en cuenta, que al valorarlo de esta forma, la cifra expresa, dentro de cada grupo, los que presentan una determinada lesión, de forma que el porcentaje complementario son los que no la presentan. Esto conlleva que el sumatorio de las tablas no resulta el 100%.

#### 5.2.1. GRUPOS POR EDAD GESTACIONAL Y MOMENTO DE LA MUERTE.

En una primera división se realizan dos grandes grupos: el GRUPO I que corresponde a los nacidos pretérmino con menos de 24 semanas de edad gestacional (s.e.g.) y el GRUPO II correspondiente a los nacidos pretérmino con 24 s.e.g. o más semanas de edad gestacional. Con esta primera división será posible estudiar y comparar por separado las lesiones neuropatológicas de los prematuros, considerados inviábiles (Grupo I), de las lesiones de los recién nacidos pretérmino viables ( $\geq 24$  semanas de edad gestacional (Grupo II).

La segunda división diferencia, dentro de estos dos grupos, aquellos que nacieron vivos de los que fallecieron intraútero, dando lugar a los cuatro grupos definitivos de estudio:

- GRUPO IA: son los muertos anteparto  $<24$  s.e.g.
- GRUPO IB: son los nacidos vivos  $<24$  s.e.g.
- GRUPO IIA: son muertos anteparto  $\geq 24$  s.e.g.
- GRUPO IIB: son los nacidos vivos  $\geq 24$  s.e.g.

#### 5.2.2. GRUPOS POR EL MOMENTO DE LA MUERTE.

En esta división de la muestra, el criterio que se toma es el momento del fallecimiento, independientemente de la edad gestacional. Se consideran tres grupos: muertos anteparto, muertos periparto y muertos postparto.

El grupo de muertos anteparto incluye todos aquellos prematuros en cuyo diagnóstico clínico consta que ha muerto intraútero (“feto+”). El grupo de muertos

periparto incluye todos aquellos prematuros que nacen vivos pero que mueren antes de las primeras 24 horas. El grupo de muertos postparto incluye todos aquellos prematuros que nacen vivos y que mueren tras más de 24 horas de vida extrauterina.

Con esta división se pretende determinar cuál es la importancia real del momento del parto y periparto a las lesiones neuropatológicas, qué lesiones se pueden producir intraútero y cuáles postparto.

### 5.2.3. GRUPOS POR TIEMPO DE VIDA EXTRAUTERINA.

Se comparan las lesiones neuropatológicas de los prematuros que han tenido vida extrauterina, dividiéndolos según el tiempo vivido en:

- Viven 1 día.
- Viven entre 2-7 días.
- Viven más de 1 semana.

Con esta subdivisión se pretende valorar si existen diferencias entre las lesiones neuropatológicas a medida que se prolonga el tiempo de vida extrauterina.

### 5.2.4. GESTACIONES ÚNICAS *versus* GESTACIONES MÚLTIPLES.

De cada uno de los cuatro primeros grupos del estudio (por edad gestacional y momento de la muerte), se extraen las gestaciones múltiples. Se realiza una descripción general de las características epidemiológicas de las gestaciones múltiples y de las gestaciones únicas para valorar el parecido entre los grupos. Posteriormente, se establece una comparación entre las lesiones neuropatológicas que muestran los prematuros provenientes de las gestaciones múltiples, con el grupo correspondiente de gestaciones únicas.

### 5.2.5. GRUPOS POR PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA.

Se valoran las lesiones neuropatológicas que presentan los fetos/recién nacidos en función de la patología fundamental de la autopsia. Únicamente se han establecido

grupos en los casos en los que el número de casos era suficientemente alto como para permitir al menos un estudio descriptivo de las variables.

Los grupos usados fueron: Infección Placentaria, Anoxia Placentaria, Malformados (con un subgrupo para los cardiópatas), Anoxia Neonatal, Infección Neonatal, Membrana Hialina y Transfusión feto fetal.

**Tabla 5. GRUPOS DE ESTUDIO.**

<p><b>1. EDAD GESTACIONAL Y MOMENTO DE LA MUERTE.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GRUPO IA: &lt;24 s.e.g m. anteparto.</li> <li>• GRUPO IB: &lt; 24 s.e.g nacidos vivos.</li> <li>• GRUPO IIA: ≥24 s.e.g m. anteparto.</li> <li>• GRUPO IIB: ≥24 s.e.g nacidos vivos.</li> </ul> <p><b>2. MOMENTO DE LA MUERTE.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteparto: muertos intraútero</li> <li>• Periparto: nacido vivo, &lt;24 horas de vida.</li> <li>• Postparto: nacido vivo, ≥24 horas de vida.</li> </ul> <p><b>3. TIEMPO DE VIDA EXTRAUTERINA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 día.</li> <li>• 2-7 días.</li> <li>• &gt; 1 semana.</li> </ul>	<p><b>4. GESTACIONES ÚNICAS vs. GESTACIONES MÚLTIPLES.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GRUPO IA.GM: &lt; 24 s.e.g m. anteparto.</li> <li>• GRUPO IB.GM: &lt; 24 s.e.g nacidos vivos.</li> <li>• GRUPO IIA.GM ≥24 s.e.g m. anteparto.</li> <li>• GRUPO IIB.GM ≥24 s.e.g nacidos vivos.</li> </ul> <p><b>5. PATOLOGIA PRINCIPAL DE LA NECROPSIA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección Placentaria.</li> <li>• Anoxia Placentaria.</li> <li>• Malformados.</li> <li>• Anoxia Neonatal</li> <li>• Membrana Hialina</li> <li>• Infección Neonatal</li> <li>• Transfusión Feto-Fetal.</li> </ul>
---	---

## 6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se ha utilizado para el análisis estadístico el paquete informático SPSS 8.0, importando la hoja de cálculo inicial de *Microsoft Excel*. Para la comparación de fenómenos se han utilizado tablas cruzadas. Para comprobar una posible existencia de significación estadística entre las diferentes lesiones neuropatológicas encontradas y el grupo de estudio, el momento de la muerte, el tiempo de vida extrauterina, la causa fundamental de muerte, el sexo o la gestación múltiple, se ha utilizado la distribución ji-cuadrado ( $\chi^2$ ). Se han aceptado niveles de significación a partir de  $p < 0,05$ . Las representaciones gráficas se han realizado con el programa de *Microsoft Excel v. 2000*.

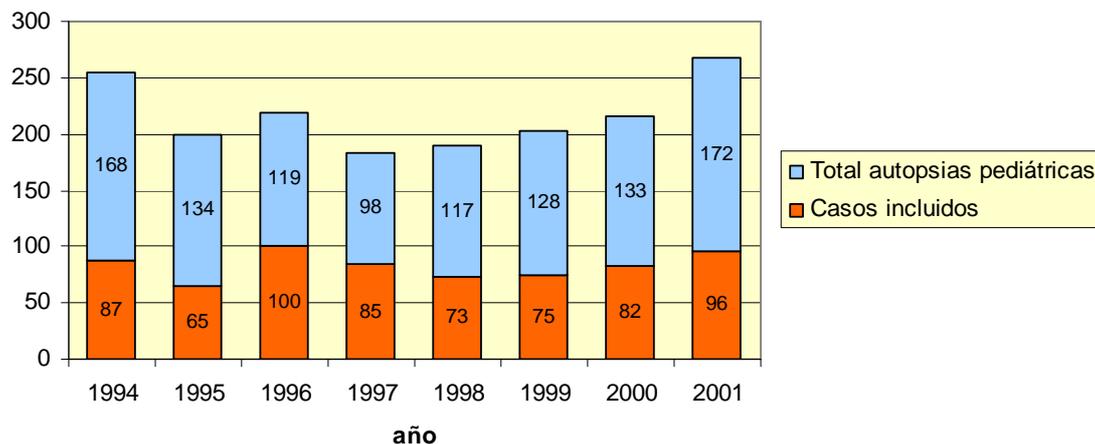
## **RESULTADOS.**

## 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.

### 1.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PREMATUROS.

**CASOS.** En los 8 años incluidos en este estudio (1994-2001), se realizaron un total de 2.055 autopsias de las cuales, 1.069 fueron pediátricas. De ellas, 663 cumplieron los requisitos mencionados en el Material y Métodos y son el objeto de este estudio. El año que más autopsias incluye fue 1996 con 100 casos y el año con menor número de autopsias fue 1995 con 65 casos. Ver gráfico 1.

Gráfico 1: Casos incluidos, con respecto al total de autopsias pediátricas, por año.

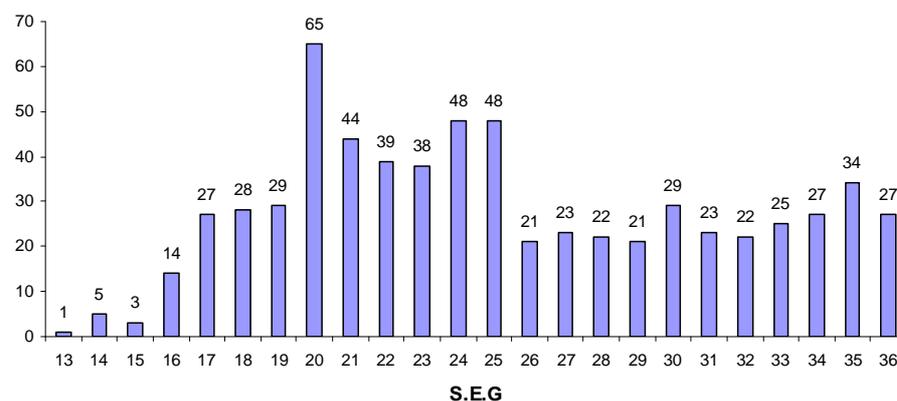


Se dispuso, en todos los casos, del protocolo de autopsia, que incluye el resumen de datos clínicos, obligatorio para realizar una autopsia. Esto permitió recoger en cada uno de ellos, la edad gestacional, el momento del fallecimiento (intraútero, periparto o postparto) y, si procedía, el tiempo de vida extrauterina o si provenía de una gestación múltiple. De los informes emitidos por anatomía patológica se recogió el sexo, el peso, las lesiones neuropatológicas y la patología principal de la autopsia. En 12 casos (1,8%) no constaba el peso en ninguno de los informes, ni clínico ni patológico. Un 19 % del total (126 casos) provienen de gestaciones múltiples.

**SEXO.** La presente serie incluye 292 prematuros de sexo femenino (44%) y 371 de sexo masculino (56%).

**EDAD GESTACIONAL.** La edad gestacional osciló entre 13 y 36 semanas, siendo la edad media de 25,27 semanas, con una desviación estándar (DE) de 5,88. La mediana es de 24 semanas y la edad gestacional más frecuente es 20 semanas con 65 casos. La frecuencia de cada edad se distribuye según el gráfico 2. De los 663 casos, 293 (44,2%) son grandes prematuros con edad gestacional menor a 24 s.e.g y 370 (55,8%) tenían una edad gestacional igual o mayor a 24 s.e.g.

Gráfico 2: Edades gestacionales.



**PESO.** La media del peso de la de la serie fue de 886 g, con un rango que oscila entre los 25 g. y los 4270 g. Este peso tan elevado para un pretérmino, corresponde a un recién nacido de 36 semanas con un teratoma sacro de 13x10 cm. La desviación estándar es de 800,40 g. y la mediana de 600 g. La media de peso en los < 24 s.e.g de 315 g. y en los  $\geq 24$  s.e.g. de 2235 g (Tabla 6).

**MOMENTO DE LA MUERTE.** El 30% de los casos (196) fueron muertos intraútero, 44% muertos periparto (294) y 26% muertos postparto (173). El rango de tiempo vivido fuera del útero osciló entre 1 y 180 días. La media es de 3,29 días con una desviación estándar de 15,04. (Tabla 6).

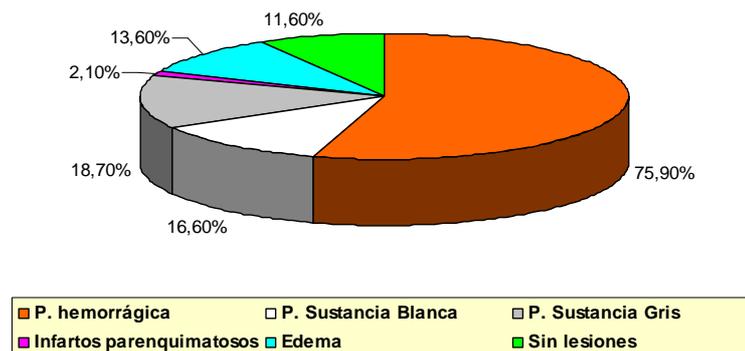
Tabla 6. Características generales de la muestra.

TOTAL CASOS	663	%	CARACTERÍSTICAS DE LOS PREMATUROS	
< 24 s.e.g	293	44%	Peso medio de la serie	886 g.
≥ 24 s.e.g	370	56%	Peso medio de los < 24 s.e.g	315 g.
Muertos anteparto	196	30%	Peso medio de los ≥ 24 s.e.g	2235 g.
Muertos periparto	294	44%	E.G. Media	25,27 s.e.g.
Muertos postparto	173	26%	Rango de E. G	13-36 s.e.g.
Sexo femenino	292	44%	Media de vida postparto	3,29 días
Sexo masculino	371	56%	Rango vida postparto	1-180 días

## 1.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS LESIONES NEUROPATOLÓGICAS.

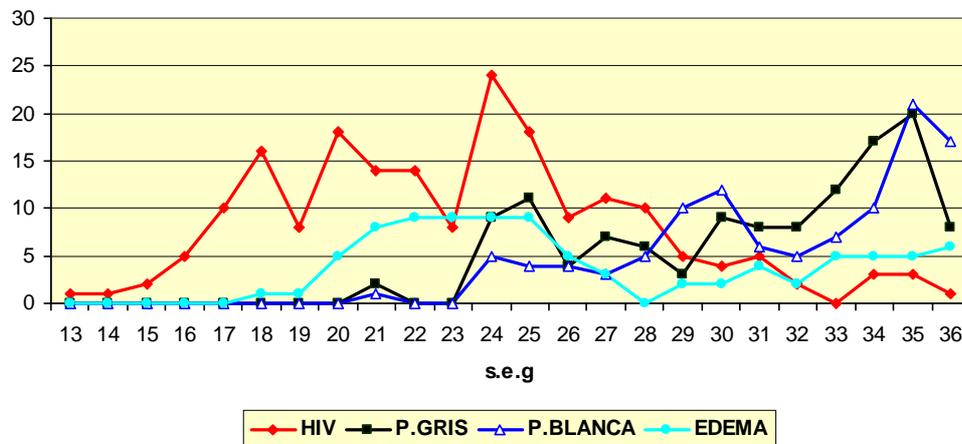
**FRECUENCIA.** Las lesiones neuropatológicas se distribuyen según el gráfico 3, de forma que la patología hemorrágica es la más frecuente (75,9%), seguida por la patología de la sustancia gris (18,7%), de la de sustancia blanca (16,6%) y del edema (13,6%). Un 2,1% presentan infartos parenquimatosos. **El 11,6% no presentaron lesiones.**

Gráfico 3: Lesiones neuropatológicas.



**EDAD GESTACIONAL.** En el gráfico 4 podemos ver cómo se distribuyen las lesiones neuropatológicas según las edades gestacionales. La hemorragia intraventricular se observa a edades más tempranas, mientras que las lesiones parenquimatosas de sustancia blanca y gris comienzan a observarse a partir de la semana 21 de gestación.

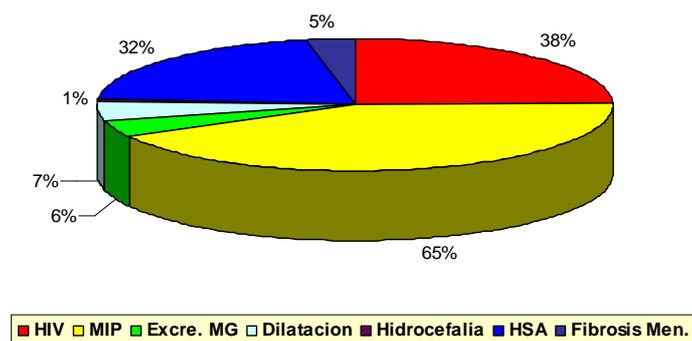
Gráfico 4. Lesiones neuropatológicas por edad gestacional.



### 1.2.1. LESIONES HEMORRÁGICAS Y EDEMA.

La **frecuencia** de cada uno de los tipos de las lesiones hemorrágicas queda expuesta en el gráfico 5. Las microhemorragias parenquimatosas (MIP) fueron las más frecuentes (el 65% entre las lesiones hemorrágicas y el 49% en el total de la serie), seguidas por la hemorragia intraventricular (HIV) (el 38% entre las lesiones hemorrágicas y el 29% en el total de la serie) y por la hemorragia subaracnoidea (HSA) (el 32% entre las lesiones hemorrágicas y el 21% en el total de la serie). Las lesiones hemorrágicas crónicas o evolucionadas fueron, por orden de frecuencia: dilatación ventricular (7% de las lesiones hemorrágicas), excrecencias/quistes (6% de las lesiones hemorrágicas), fibrosis meníngea (5% de las lesiones hemorrágicas), hidrocefalia (1% de las lesiones hemorrágicas).

Gráfico 5. Lesiones Hemorrágicas.



En la tabla 7 se resume la distribución de cada una de las lesiones hemorrágicas, según la **edad gestacional** y el **momento de la muerte**. Se incluye también el edema.

Tabla 7. Distribución de las lesiones hemorrágicas y edema cerebral en función de la edad gestacional y el momento de la muerte.

LESIONES HEMORRÁGICAS Y EDEMA								
Lesión	Casos	%	Lesión	Casos	%	Lesión	Casos	%
<b>HIV</b> <b>192</b>			<b>MIP</b> <b>328</b>			<b>EXCRECENCIAS</b> <b>32</b>		
< 24 SEG	97	51%	< 24 SEG	175	53%	< 24 SEG	5	16%
≥ 24 SEG	95	49%	≥ 24 SEG	153	47%	≥ 24 SEG	27	84%
M. ANTEPARTO	22	11%	M. ANTEPARTO	104	32%	M. ANTEPARTO	2	6%
M. PERIPARTO	97	51%	M. PERIPARTO	208	63%	M. PERIPARTO	11	34%
M. POSTPARTO	73	38%	M. POSTPARTO	16	5%	M. POSTPARTO	19	59%
<b>DILATACION</b> <b>36</b>			<b>HIDROCEFALIA</b> <b>5</b>			<b>HSA</b> <b>137</b>		
< 24 SEG	2	6%	< 24 SEG	0	0%	< 24 SEG	51	37%
≥ 24 SEG	34	94%	≥ 24 SEG	5	100%	≥ 24 SEG	86	63%
M. ANTEPARTO	1	3%	M. ANTEPARTO	0	0%	M. ANTEPARTO	30	22%
M. PERIPARTO	6	17%	M. PERIPARTO	1	20%	M. PERIPARTO	80	58%
M. POSTPARTO	29	81%	M. POSTPARTO	4	80%	M. POSTPARTO	27	20%
<b>FIBROSIS</b> <b>22</b>			<b>EDEMA</b> <b>90</b>					
< 24 SEG	0	0%	< 24 SEG	33	37%			
≥ 24 SEG	22	100%	≥ 24 SEG	57	63%			
M. ANTEPARTO	0	0%	M. ANTEPARTO	14	16%			
M. PERIPARTO	2	9%	M. PERIPARTO	50	56%			
M. POSTPARTO	20	91%	M. POSTPARTO	26	29%			

### 1.2.2. LESIONES PARENQUIMATOSAS: SUSTANCIA GRIS, SUSTANCIA BLANCA E INFARTOS PARENQUIMATOSOS.

En 124 casos se encontró patología de la **sustancia gris**, siendo la más frecuente la encefalopatía hipóxico-isquémica con 57 casos (el 46% de la patología de sustancia gris, 8,6% del total), seguida de la necrosis neuronal aguda observada en 55 casos (el 44% de la patología de sustancia gris, 8,3% del total). La gliosis aislada de la sustancia gris fue menos frecuente, con 19 casos (el 15,3% de la patología de sustancia gris, 3% del total). Estas dos últimas lesiones pueden asociarse lo que hace que el total de lesiones sea superior al número de casos. En la tabla 8 puede observarse, de una forma global, cómo se distribuyeron las lesiones de la sustancia gris y los infartos parenquimatosos en función de la **edad gestacional** y el **momento de la muerte**.

Tabla 8. Distribución de las lesiones de la sustancia gris y los infartos parenquimatosos en función de la edad gestacional y el momento de la muerte.

PATOLOGÍA DE SUSTANCIA GRIS							
Lesión		Casos	%	Lesión		Casos	%
<b>NNA</b>		55		<b>EHI</b>		57	
< 24 SEG		2	4%	< 24 SEG		0	0%
≥ 24 SEG		53	96%	≥ 24 SEG		57	100%
M. ANTEPARTO		24	44%	M. ANTEPARTO		14	25%
M. PERIPARTO		11	20%	M. PERIPARTO		10	18%
M. POSTPARTO		20	36%	M. POSTPARTO		33	58%
<b>GLIOSIS</b>		19		<b>INFARTOS</b>		14	
< 24 SEG		0	0%	< 24 SEG		0	0%
≥ 24 SEG		19	100%	≥ 24 SEG		14	100%
M. ANTEPARTO		4	21%	M. ANTEPARTO		0	0%
M. PERIPARTO		3	16%	M. PERIPARTO		2	14%
M. POSTPARTO		12	63%	M. POSTPARTO		12	86%

En 110 casos hubo patología de la **sustancia blanca**. La gliosis fue la lesión más frecuente con 90 casos (81,8% de las lesiones de sustancia blanca, 13,6% del total). Necrosis de la sustancia blanca se encontró en 25 casos, (22% en el total de la patología de la sustancia blanca, 4% del total). Ambas lesiones se asociaron en 12 casos (10,9% de SB). Se identificaron microcalcificaciones en 23 casos (20,9% de las lesiones de sustancia blanca, 3,5% del total), asociadas en su mayor parte a gliosis o necrosis de la sustancia blanca (Tabla 9).

Tabla 9. Distribución global de las lesiones de sustancia blanca en función de la edad gestacional y el momento de la muerte.

PATOLOGÍA DE SUSTANCIA BLANCA							
Lesión		Casos	%	Lesión		Casos	%
<b>NECROSIS SB</b>		25		<b>GLIOSIS SB</b>		90	
< 24 SEG		1	4%	< 24 SEG		0	0%
≥ 24 SEG		24	96%	≥ 24 SEG		90	100%
M. ANTEPARTO		6	24%	M. ANTEPARTO		18	20%
M. PERIPARTO		7	28%	M. PERIPARTO		33	37%
M. POSTPARTO		12	48%	M. POSTPARTO		39	43%
<b>MICROCALCIFICACIONES</b>		23		<b>MICROCALCIFICACIONES</b>		23	
< 24 SEG		0	0%	< 24 SEG		0	0%
≥ 24 SEG		23	100%	≥ 24 SEG		23	100%
M. ANTEPARTO		7	30%	M. ANTEPARTO		7	30%
M. PERIPARTO		10	43%	M. PERIPARTO		10	43%
M. POSTPARTO		6	26%	M. POSTPARTO		6	26%

### 1.2.3. ASOCIACIONES ENTRE LESIONES. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

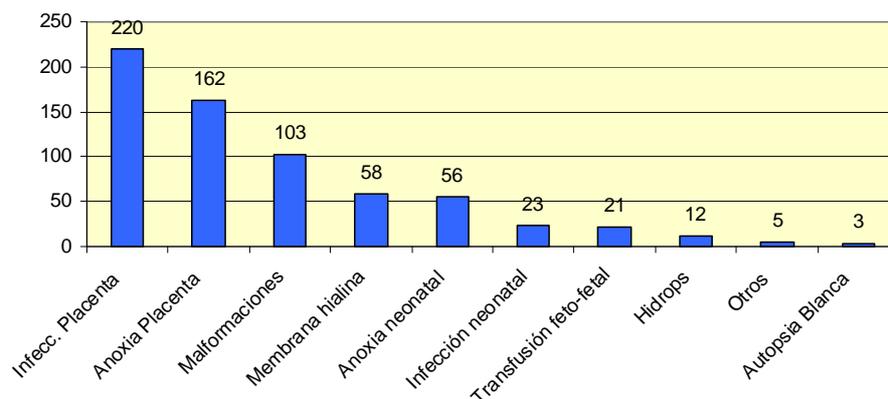
Valorando las lesiones neuropatológicas de forma independiente, sólo se ha identificado asociación estadística entre la necrosis de la SB y los infartos parenquimatosos ( $p < 0,05$ ).

Si consideramos los grandes grupos de lesiones (hemorrágicas, de sustancia blanca y de sustancia gris), existen 78 casos que asocian lesiones hemorrágicas y patología de sustancia blanca y 77 casos que asocian lesiones hemorrágicas y de sustancia gris. En este último caso se identifica asociación estadística ( $p < 0,05$ ). También se ha identificado asociación significativamente estadística entre las lesiones de sustancia blanca y las lesiones de la sustancia gris ( $p < 0,05$ ), existiendo 44 casos que asocian ambas patologías. No se ha identificado asociación entre el edema y las patologías hemorrágicas, de sustancia blanca o de sustancia gris.

### 1.3. PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LAS AUTOPSIAS.

La patología más relevante, fuera del sistema nervioso central, encontrada en cada una de las autopsias se resume en el gráfico 6.

Gráfico 6. Patología principal de la necropsia.



La infección de la placenta (33,2%) junto con la anoxia de origen placentario (24,4%) son las dos patologías más frecuentes en la serie autopsica. En el 15,5% de los casos las malformaciones fueron el diagnóstico fundamental. La membrana hialina

(MH) y las anoxias neonatales, juntan el 17,1 % de los casos, mientras que infección neonatal se encontró en el 3,5 %. TFF hubo en el 3,2 % de los casos y el 16,6% de los 126 gemelos. El hidrops es el 1,8 %. “Otros” diagnósticos, el 0,8%, son casos aislados que incluyen 4 metabopatías y un tumor embrionario. La autopsia no encontró ninguna patología en 3 casos (0,5%). Corresponde a tres muertos anteparto de 17, 20 y 35 semanas de edad gestacional, donde en dos casos no se remitió la placenta.

En la tabla 10 se relaciona la patología principal con cada una de las lesiones neuropatológicas. No se incluyen los hidrops y “otros” diagnósticos por su escasa representación.

Tabla 10 A y B\*. Distribución de las lesiones neuropatológicas en relación a las diferentes patologías de las autopsias.

\* A partir de cada una de las lesiones neuropatológicas, se valora qué patologías principales de autopsia asocian. El sumatorio de columnas es el 100%.

TABLA 10 A. LESIONES HEMORRÁGICAS Y EDEMA								
PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA	HIV	MIP	Excrec.	Dilat.	Hidrocef.	HSA	Fibrosis	Edema
<b>Infección Placentaria</b>	40%	41%	22%	6%	0%	25%	0%	33%
<b>Infección Neonatal</b>	8%	1%	9%	14%	40%	2%	22%	0%
<b>Anoxia Placentaria</b>	13%	27%	6%	3%	0%	23%	4%	20%
<b>Anoxia Neonatal</b>	7%	9%	0%	6%	0%	7%	0%	10%
<b>Malformaciones</b>	10%	12%	31%	42%	40%	17%	48%	16%
<b>Membrana hialina</b>	18%	5%	25%	31%	20%	19%	26%	10%
<b>Transfusión feto-fetal</b>	3%	3%	3%	0%	0%	2%	0%	7%
<b>Otros</b>	1%	2%	3%	0%	0%	6%	0%	4%

TABLA 10 B. LESIONES PARENQUIMATOSAS							
PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA	Necrosis SB	Gliosis SB	Microcal	NNA	EHI	Gliosis SG	Infartos
<b>Infección Placentaria</b>	0%	2%	9%	6%	5%	0%	0%
<b>Infección Neonatal</b>	16%	8%	4%	9%	9%	16%	14%
<b>Anoxia Placentaria</b>	16%	13%	22%	27%	21%	11%	0%
<b>Anoxia Neonatal</b>	12%	8%	13%	7%	7%	5%	0%
<b>Malformaciones</b>	32%	43%	30%	18%	30%	47%	43%
<b>Membrana hialina</b>	20%	17%	9%	26%	23%	16%	43%
<b>Transfusión feto-fetal</b>	0%	2%	9%	4%	0%	0%	0%
<b>Otros</b>	4%	7%	4%	4%	5%	5%	0%

## 2. GRUPOS DE ESTUDIO POR EDAD GESTACIONAL Y MOMENTO DE LA MUERTE.

Las lesiones neuropatológicas y la patología principal de la necropsia de cada uno de los grupos estudiados se encuentran resumidas en las tablas 11 y 12.

### 2. 1. MUERTOS ANTEPARTO < 24 S.E.G. (GRUPO IA).

Entre los 293 grandes prematuros, 59 murieron intraútero (8,9% del total de la serie y el 20% de los grandes prematuros). El 46% eran de sexo femenino y el 54% de sexo masculino. Las edades gestacionales oscilaron entre la semana 15 y la 23, con una media de 20,2 semanas (DE 2,09). La mayor parte de los casos corresponden a las semanas 20, 21, 22. El peso medio fue de 295 g. (DE 142,67).

El 75% tiene una sola lesión neuropatológica y el 5% tiene más de una lesión. La **patología hemorrágica** aguda es la lesión más frecuente en este grupo (73%), distribuidas como microhemorragias (61%), hemorragia intraventricular (27%) y hemorragia subaracnoidea (14%), que pueden aparecer asociadas entre sí. La patología hemorrágica evolucionada es poco frecuente (el 4%). En el 20 % de los casos no se detectaron lesiones neuropatológicas en la autopsia. La segunda lesión más frecuente fue el **edema** (5%), aunque con mucha diferencia con respecto a las lesiones hemorrágicas.

Son aislados los casos con lesiones de la **sustancia blanca** o de la **sustancia gris**. Se ha identificado un solo caso de necrosis de sustancia blanca (2%) y otro de necrosis neuronal aguda (2%). En ningún caso se han identificado lesiones difusas de sustancia blanca o gris.

La **patología principal** encontrada en las autopsias fue la infección placentaria (39%), seguida muy de cerca por la anoxia de origen placentario (37%).

## 2. 2. NACIDOS VIVOS < 24 S.E.G. (GRUPO IB).

Entre los 293 grandes prematuros, 234 nacieron vivos (el 35,3% del total de la serie y el 80% de los grandes prematuros), siendo el 44% de sexo femenino y el 56% de sexo masculino. La edad gestacional osciló entre 13 y 23 semanas, con una media de 19,8 semanas (DE 2,26). La mayor parte de los casos correspondieron a las semanas entre la 20 y la 23. El peso medio es de 316 g. (DE 252,76).

La mayoría sólo tuvieron una lesión neuropatológica (74%) y el 10% presentó más de una lesión. La lesión más frecuente fue la **patología hemorrágica** aguda (78%), en forma de microhemorragias (59%), hemorragia intraventricular (35%) y hemorragia subaracnoidea (18%). La patología hemorrágica crónica fue muy poco frecuente (2%). El **edema** es la segunda lesión más frecuente (13%).

En un sólo caso (1%) se encontró lesión aguda de la **sustancia gris** en forma de necrosis neuronal aguda. En ningún caso se ha detectado patología de **sustancia blanca**. El 16% de los casos no mostraron lesiones neuropatológicas.

De estos grandes prematuros sólo 8 han tenido vida extrauterina y 7 de ellos murieron dentro del primer día, mientras que el restante vivió 3 días. De los 8 que han vivido, dos no presenta ningún tipo de lesión, tres presentaron patología hemorrágica aguda y dos de ellos aguda y crónica.

La infección placentaria fue, con el 70%, la **patología principal** más frecuente en las autopsias, seguida de lejos, por la anoxia de origen placentario (17%).

## 2. 3. MUERTOS ANTEPARTO ≥ 24 S.E.G. (GRUPO IIA).

Entre los 370 prematuros, 137 prematuros murieron intraútero (20,7% del total y 37% de los prematuros), el 52% de sexo femenino y 48% de sexo masculino. El peso medio es de 1313 g (DE 732,69). Las edades gestacionales están comprendidas entre la

24 y la 36 semana con una media de 30,4 semanas (DE 4). La mayor parte corresponden a las semanas 25, 33 y 36.

El 57% tiene una sola lesión neuropatológica patología única mientras que el 27% tiene más de una lesión. La **patología hemorrágica aguda** es la lesión más frecuente de este grupo (61%), a expensas de microhemorragias (50%) y hemorragia subaracnoidea (16%) con pocos casos hemorragia intraventricular (4 %). El **edema** supone el 8%.

La lesión de **sustancia blanca** más frecuente es la gliosis, que alcanza un 13%. Se ha identificado necrosis de sustancia blanca en el 4% de los casos y microcalcificaciones en un 5%. En cuanto a la **patología de sustancia gris**, es especialmente importante la presencia de casos de necrosis neuronal aguda, que alcanza un 17% y de encefalopatía hipóxico-isquémica con un 10%. No hubo ningún caso de infarto parenquimatoso. En el 16% de los casos no se detectaron lesiones neuropatológicas en la autopsia.

La **patología principal** encontrada en las autopsias de este grupo es la anoxia de origen placentario (56%) seguida de las malformaciones (15%). La infección placentaria sólo supone el 8%.

#### **2. 4. NACIDOS VIVOS $\geq$ 24 S.E.G. (GRUPO IIB).**

Entre los 370 prematuros, 233 nacieron vivos (35% del total y 63% de los prematuros), siendo 39% sexo femenino y 61% de sexo masculino. Las edades gestacionales están comprendidas entre la 24 y la 36 semana con una media de 29 semanas (DE 4,13). La mayor parte corresponden a las semanas 24, 25 y 35. El peso medio es 1376 gramos (DE 725,14).

El 29 % muere periparto y el 71% han tenido vida extrauterina, superando el periodo periparto. De este grupo, 63 mueren el primer día (38%), 52 la primera semana (32%) y 51 vive más de una semana (30%). La media de vida es de 13 días (DE 17,12) y un rango entre 1 y 150 días.

El 98% de los casos tienen algún tipo de lesión y el 59% tiene más de una lesión. La **patología hemorrágica aguda** es la lesión neuropatológica más frecuente (53%), distribuida como hemorragia intraventricular (38%), microhemorragias (36%) y hemorragia subaracnoidea (27%). Destaca un significativo aumento de la **patología hemorrágica crónica** en este grupo (excre.11%, dilat. 15%, Hidrocef. 2%) que en el resto de grupos prácticamente no supera en ningún caso el 2%. El **edema** en este grupo alcanza una cifra del 20%.

La **patología de la sustancia blanca** es predominantemente de tipo difuso, en forma de gliosis con un 31%. La necrosis de sustancia blanca está presente en el 8% de los casos y hay microcalcificaciones en un 7%. Es en este grupo donde la **patología de sustancia gris** alcanza mayor importancia. Se observa necrosis neuronal aguda en el 13% de los casos, encefalopatía hipóxico-isquémica en el 18% y gliosis de sustancia gris en un 6%. Hubo **infartos parenquimatosos** en el 6% de los casos.

La **patología principal** de la autopsia se distribuye de la siguiente forma: Son las malformaciones (32%) y la membrana hialina (25%) las principales patologías de las autopsias de este grupo, seguidas a bastante distancia por la anoxia de origen placentario (11%) y la infección placentaria (10%).

## 2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se ha realizado una comparación entre los cuatro grandes grupos del estudio (IA, IB, IIA y IIB), mediante tablas cruzadas aplicando el test de ji-cuadrado, evaluando cada una de las lesiones neuropatológicas individualmente. Las diferencias encontradas entre los diferentes grupos son estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) frente a cada una de las lesiones neuropatológicas estudiadas, excepto para la hidrocefalia, por el escaso número de casos que presentaron esta lesión.

Tablas 11 A Y B\*. Lesiones neuropatológicas en función de edad gestacional y momento de la muerte.

\*Se contabiliza dentro de cada uno de los grupos, cuantos presentan una determinada lesión y se establece un porcentaje con respecto al total del grupo. La cifra complementaria es los que no presentan la lesión, por lo tanto ni las columnas ni las filas, suman 100%.

TABLA 11 A. LESIONES HEMORRAGICAS Y EDEMA	< 24 semanas		≥ 24 semanas	
	Feto +	Neonato	Feto +	Neonato
HIV	27%	35%	4%	38%
MIP	61%	59%	50%	36%
Excrecencias	2%	2%	1%	11%
Dilatación	2%	0,40%	0%	15%
Hidrocefalia	0%	0%	0%	2%
HSA	14%	18%	16%	27%
Fibrosis Meníngea	0%	0%	1%	9%
Edema	5%	13%	8%	20%

TABLA 11 B. LESIONES PARENQUIMATOSAS	< 24 semanas		≥ 24 semanas	
	Feto +	Neonato	Feto +	Neonato
Gliosio S.Blanca	0%	0%	13%	31%
Necrosis S.Blanca	2%	0%	4%	8%
Microcalcificaciones	0%	0%	5%	7%
NNA	2%	1%	17%	13%
EHI	0%	0%	10%	18%
Gliosio S.Gris	0%	0%	3%	6%
Infartos	0%	0%	0%	6%
Sin lesiones	20%	16%	16%	2%

Tabla 12. Principal patología de la autopsia por grupos de estudio (EG y M. muerte).

TABLA 12. PATOLOGIA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA.	< 24 semanas		≥ 24 semanas	
	feto +	neonato	feto +	neonato
Anoxia placenta	<b>37%</b>	17%	<b>56%</b>	11%
Infección Placenta	<b>39%</b>	<b>70%</b>	8%	10%
Malformados	3%	2%	15%	<b>32%</b>
Anoxia Neonatal	10%	9%	9%	7%
Infección Neonatal	0%	0%	0%	9%
Transfusión Feto-fetal	5%	1%	8%	2%
Membrana Hialina	0%	0%	0%	<b>25%</b>
Hidrops	2%	1%	3%	2%
Blanca	4%	0%	1%	0%
Otros	0%	0%	0%	2%

### 3. GRUPOS DE ESTUDIO POR EL MOMENTO DE LA MUERTE.

En esta parte del estudio se dividieron los casos según el momento de la muerte, según fuera esta intraútero, periparto o postparto, con tiempo de vida extrauterina. El resumen de las lesiones neuropatológicas y la patología principal de la autopsia de los diferentes grupos por momento de la muerte está resumida en las tablas 13 y 14.

#### 3.1. PREMATUROS MUERTOS ANTEPARTO.

Entre los 663 casos de la serie, 196 casos murieron intraútero (29,5%), siendo el 50% de sexo masculino y el otro 50% de sexo femenino. La edad gestacional media es de 27,35 semanas (DE 5,09) y edades gestacionales comprendidas entre 15 y 36 s.e.g. El 50% son del sexo masculino y el otro 50% del femenino. La media de peso es de 993 g (DE 769,21).

El 63 % presentó una sola lesión neuropatológica, el 20% tuvieron lesiones múltiples y, en el resto (17 %) no se encontró ninguna lesión neuropatológica.

La lesión neuropatológicas más frecuente es la **patología hemorrágica** aguda, que la presentaron el 65% de los casos, distribuidas en: microhemorragias parenquimatosas (53%), hemorragia subaracnoidea (15%) y hemorragia intraventricular (11%). Se ha identificado patología hemorrágica evolucionada, siempre con una frecuencia del 1%, pero hay casos aislados de excrecencias o rosetas de la matriz germinal subependimaria, dilatación ventricular y fibrosis o siderosis meníngea. El **edema** estuvo presente en el 7% de los casos.

Entre la patología de la **sustancia blanca**, la gliosis se encontró en un 9% y la necrosis se ha identificado en el 3%. Hubo microcalcificaciones en el 4% de los casos. La patología de la **sustancia gris**, clásicamente considerada del RN a término con vida extrauterina, también estuvo presente: la necrosis neuronal aguda (12%), la encefalopatía hipóxico isquémica (7%) y la gliosis de sustancia gris (2%).

La **patología principal** de la autopsia en este grupo es la anoxia de origen placentario con 98 casos (50%), seguida por la infección placentaria con 34 casos (17%), las malformaciones (12%) y el síndrome de transfusión feto-fetal (7%).

### 3.2. PREMATUROS MUERTOS PERIPARTO.

Según se ha expuesto en Material y Métodos, se ha considerado dentro de este grupo a todos aquellos nacidos vivos que fallecen en el momento del parto o en las horas inmediatas tras el parto, sin llegar en ningún caso a 24 horas de vida extrauterina. Entre los 663 casos de la muestra 294 casos cumplen este criterio (44%), siendo el 57% de sexo masculino y el 43% de sexo femenino. La edad gestacional media es de 21,58 (DE 4,35) y edades que oscilan entre 13 y 36 s.e.g. El peso medio es de 494 g (DE 551,73).

El 13% no tienen lesiones, el 68% tiene patología única y el 18% asocian más de una lesión neuropatológicas.

La **patología hemorrágica aguda** es la lesión neuropatológicas más frecuente, ya que la van a presentar un 79% de los casos. Se distribuye de la siguiente forma: microhemorragias parenquimatosas (59%), hemorragia intraventricular (33%) y hemorragia subaracnoidea (21%). Es muy infrecuente encontrar patología hemorrágica crónica, identificándose únicamente excrecencias en el 2% de los casos y un caso de dilatación y otro de hidrocefalia suponiendo un porcentaje muy bajo con respecto al total (0,3%). Se ha identificado **edema** en el 17% de los casos.

La **patología de la sustancia blanca** es mucho menos frecuente que la patología hemorrágica y es más frecuente observarla en forma de gliosis (5%) que de necrosis (1%). Microcalcificaciones se observarán en el 2% de los casos. En cuanto a **la patología de la sustancia gris**, se observa necrosis neuronal aguda en el 2% y EHI únicamente en el 1% de los casos. La gliosis de sustancia gris es muy infrecuente, identificándose únicamente un caso. Se han observado infartos en 2 casos lo que supone el 1%.

La **patología principal** de la autopsia es principalmente la infección placentaria con 174 casos (59%). La siguiente causa en frecuencia es la anoxia de origen placentario que supone el 20% casos y la anoxia fetal neonatal que supone el 9%.

### 3.3. PREMATUROS MUERTOS POSTPARTO.

Entre los 663 prematuros, 173 casos (26%) mueren postparto, siendo el 61% de sexo masculino y el 39% de sexo femenino. La edad gestacional media es de 29,20 (DE 4,20) y edades gestacionales comprendidas entre 21 y 36 s.e.g. El 61% son de sexo masculino y el 39% de sexo femenino. El peso medio de 1450 g. (DE 880,91). El tiempo vivido oscila entre 1 día (70 casos, 41%) y un máximo de 180 días. En el siguiente apartado se desglosará según el tiempo que han vivido.

El 98% de los casos muestran lesiones y el 62% que asociará más de una lesión.

La **patología hemorrágica aguda** la lesión neuropatológicas más frecuente aunque varía su patrón con respecto a los anteriores grupos. El 42% tiene hemorragia intraventricular, el 30% microhemorragias y el 26% hemorragia subaracnoidea. La **patología hemorrágica evolucionada** es importante en el grupo y se distribuye como excrecencias de la matriz germinal (13%), dilatación (20%) e hidrocefalia (2%). La fibrosis o siderosis meníngea alcanza un 13%. El **edema** supone un 15%.

La **patología de la sustancia blanca** es frecuente. La van a presentar el 40% de los casos, en la mayor parte de los casos en forma de gliosis (34%) seguido por necrosis de sustancia blanca (9%) y microcalcificaciones (6%). El 44% presentan lesiones de la **sustancia gris**. La distribución de las lesiones es la siguiente: Necrosis neuronal aguda 15%, Encefalopatía hipóxico isquémica un 23% y Gliosis de sustancia gris un 8%. En este grupo es donde se observa el mayor número de **infartos** con 12 casos que supone un 7%.

La **patología fundamental de la autopsia** de los prematuros con vida extrauterina de más de 23 horas de vida, van a ser las malformaciones que suponen el 35% casos, la membrana hialina que es el 32% y como tercera causa las infecciones de los recién nacidos, con 22 casos que supone un 13%.

Tabla 13 A y B\*. Tabla comparativa de lesiones neuropatológicas por el momento de la muerte.

\* Se contabiliza dentro de cada uno de los grupos cuantos presentan una determinada lesión y se establece un porcentaje con respecto al total del grupo. La cifra complementaria es los que no presentan la lesión, por tanto ni las filas ni las columnas suman el 100%.

TABLA 13 A. LESIONES HEMORRÁGICAS Y EDEMA	Muerte Anteparto	Muerte Periparto	Muerte Postparto
HIV	11%	<b>33%</b>	<b>42%</b>
MIP	<b>53%</b>	<b>59%</b>	30%
Excrecencias	1%	2%	13%
Dilatación	1%	0%	20%
Hidrocefalia	0%	0%	2%
HSA	15%	21%	26%
Fibrosis Menígea	1%	0%	13%
Edema	7%	17%	15%

TABLA 13 B. LESIONES PARENQUIMATOSAS	Muerte Anteparto	Muerte Periparto	Muerte Postparto
Gliosis SB.	<b>9%</b>	5%	<b>34%</b>
Necrosis SB	3%	1%	9%
Microcalcificaciones	4%	2%	6%
NNA	<b>12%</b>	2%	<b>15%</b>
EHI	7%	1%	<b>23%</b>
Gliosis SG	2%	0%	8%
Infartos	0%	1%	7%
Sin lesiones	17%	13%	2%

Tabla 14. Tabla de patología principal de la autopsia según el momento de la muerte.

TABLA 14. PATOLOGÍA PRINCIPAL AUTOPSIA	Muerte Anteparto	Muerte Periparto	Muerte Postparto
Anoxia Neonatal	10%	9%	6%
Anoxia Placenta	<b>50%</b>	20%	3%
Infección Neonatal	0%	0%	13%
Infección Placenta	17%	<b>59%</b>	6%
Malformados	12%	6%	<b>35%</b>
Membrana hialina	0%	1%	<b>32%</b>
Hidrops	2%	2%	2%
Transf. feto-fetal	7%	2%	1%
Otros	2%	1%	2%

### **3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS LESIONES NEUROPATOLÓGICAS *versus* MOMENTO DE LA MUERTE.**

Las diferencias existentes entre las lesiones neuropatológicas y el momento en que se produce la muerte han sido estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en todos los casos, a excepción de la hidrocefalia por los escasos casos existentes, y de las microcalcificaciones donde la comparación no se ha podido establecer ya que sólo la presentan los que han tenido vida postparto. Las diferencias observadas en el edema, son estadísticamente significativas si comparamos los muertos anteparto con los nacidos vivos y no lo son, si comparamos los tres grupos por separado.

## **4. GRUPOS DE ESTUDIO POR TIEMPO DE VIDA EXTRAUTERINA.**

Hay 173 casos con vida extrauterina, de los cuales 70 (40,5%) van a morir el primer día de vida. El resto viven entre 2 días y 180 días. Para evaluar y comparar las lesiones neuropatológicas según el tiempo de vida extrauterina, se han agrupado según el tiempo de vida en 1 día, 1 semana (entre 2 y 7 días) y más de una semana. Las lesiones neuropatológicas y las patologías principales de la necropsia de cada uno de estos grupos de estudio se encuentran resumidos en las tablas 15 y 16.

### **4.1. PREMATUROS QUE VIVEN 1 DÍA.**

Entre los 173 prematuros con vida extrauterina, 70 viven un día, siendo el 64% de sexo masculino y el 36% de sexo femenino. La edad gestacional media es de 28,5 semanas (DE 4,02) y edades gestacionales comprendidas entre 21 y 36 s.e.g. El peso medio es de 1319,64 g. (DE 749,8). Sólo el 4% no muestra lesiones neuropatológicas.

La lesión neuropatológicas más frecuente es la patología **hemorrágica aguda**, principalmente como microhemorragias (51%), seguido de **hemorragia intraventricular** (33%) y hemorragia subaracnoidea (26%). Se han observado casos de

patología hemorrágica crónica (excrecencias 6% y dilatación 7% y fibrosis o siderosis meníngea 3%). El **edema** alcanza un 24%.

La **patología de sustancia blanca** se manifiesta principalmente en forma de gliosis (27%), la necrosis de sustancia blanca y las microcalcificaciones suponen el 6% respectivamente. En cuanto a la **patología de sustancia gris**, la encefalopatía hipóxico-isquémica es la lesión más importante con un 10%, seguido por la necrosis neuronal aguda que supone un 9% y la gliosis de sustancia gris un 3%.

La **patología principal** de este grupo de estudio, son las malformaciones con 24 casos (34%) y la membrana hialina con 22 casos (31%).

#### 4.2. PREMATUROS QUE VIVEN ENTRE 2-7 DÍAS.

Entre los 173 prematuros con vida extrauterina, 53 viven entre 2 y 7 días, siendo el 66% de sexo masculino y 34% de sexo femenino. La edad gestacional media es 29,26 semanas (DE 4,06) y edades comprendidas entre 21 y 36 s.e.g. El peso medio es de 1290 (DE 817). La vida media es de 3,3 días (DE 1,3). Sólo un 2% no muestra patología.

La **lesión hemorrágica aguda** es la lesión observada con más frecuencia. Se distribuye como hemorragia intraventricular (53%), y hemorragia subaracnoidea (28%) y microhemorragias (17%). En este grupo se produce un incremento de **la patología hemorrágica evolucionada**. Hay excrecencias en el 13% y la fibrosis o siderosis meníngea en el 11% de los casos. Destaca la presencia de dilatación en un 26% de los casos, aunque no se recoge ningún caso de hidrocefalia. Se observa **edema** en un 11% de los casos.

La **patología de la sustancia blanca** es predominantemente difusa (gliosis 25%, microcalcificaciones 4%, necrosis 0%). La **patología de sustancia gris** se distribuye como necrosis neuronal aguda en el 30%, encefalopatía hipóxico-isquémica en un 36% y gliosis de sustancia gris en un 9% de los casos. Los **infartos parenquimatosos** suponen el un 4%.

La **patología principal de la autopsia** más frecuente en este grupo es la membrana hialina que supone el 40%.

#### **4.3. PREMATUROS QUE VIVEN MÁS DE 1 SEMANA.**

Entre los 173 prematuros con vida extrauterina, 50 viven más de 7 días, siendo el 50% de sexo masculino y el 50% de sexo femenino. La edad gestacional media es de 30,18 semanas (DE 4,5) con edades gestacionales comprendidas entre las 24 y las 36 semanas.

El tiempo de vida oscila entre 8 días y 180 días en el caso que más tiempo ha vivido. La media de los días vividos es de 38, 8 días (DE 40,7). El peso medio es de 1515 g. (DE 1091,7).

Las **lesiones hemorrágicas agudas** son las más frecuentes, principalmente en forma de hemorragia intraventricular (44%) seguida por hemorragia subaracnoidea (30%). Destaca un aumento importante en el número de **lesiones hemorrágicas evolucionadas**, con excrecencias de la matriz germinal en un 20% de los casos, dilatación ventricular en un 26%, hidrocefalia en un 14% y fibrosis meníngea en un 20%. El **edema cerebral** es de un 14%.

La **patología de la sustancia blanca** es también importante en este grupo de estudio. Presentan gliosis de sustancia blanca un 28%, necrosis un 22% y microcalcificaciones un 12%. La **patología de la sustancia gris** es también importante, de forma que un 16% tienen necrosis neuronal aguda y hasta un 24% encefalopatía hipóxico-isquémica, observándose además gliosis en la sustancia gris en un 18% de los casos. Los **infartos parenquimatosos** suponen el 18%.

La **patología principal de las autopsias** de los prematuros que viven más de una semana van a ser las malformaciones, con un 44% de los casos, seguido por la membrana hialina que alcanza el 26% y la infección neonatal con un 22%.

Tablas 15 A Y B\*. Lesiones neuropatológicas según el tiempo de vida extrauterina.

\* Se contabiliza dentro de cada uno de los grupos cuantos presentan una determinada lesión y se establece un porcentaje con respecto al total del grupo. La cifra complementaria es los que no presentan la lesión. Por lo tanto ni las filas ni las columnas suman el 100%.

<b>TABLA 15 A. LESIONES HEMORRÁGICAS Y EDEMA</b>	<b>1 día</b>	<b>Entre 2 y 7 días</b>	<b>Más de 7 días</b>
HIV	33%	<b>53%</b>	44%
MIP	51%	17%	18%
Excrecencias	6%	13%	20%
Dilatación	7%	26%	26%
Hidrocefalia	0%	0%	14%
HSA	26%	28%	30%
Fibrosis Meníngea	3%	11%	20%
Edema	24%	11%	14%

<b>TABLA 15 B. LESIONES PARENQUIMATOSAS</b>	<b>1 día</b>	<b>Entre 2 y 7 días</b>	<b>Más de 7 días</b>
Gliosis S.Blanca	<b>27%</b>	<b>25%</b>	<b>28%</b>
Necrosis S.Blanca	6%	0%	<b>22%</b>
Microcalcificaciones	6%	4%	12%
NNA	9%	30%	16%
EHI	10%	<b>36%</b>	<b>24%</b>
Gliosis S.Gris	3%	9%	18%
Infartos	0%	4%	18%
Sin lesiones	4%	2%	12%

Tabla 16. Patología principal de la autopsia según tiempo de vida extrauterina.

<b>TABLA 16. PATOLOGIA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA</b>	<b>1 día</b>	<b>Entre 2 y 7 días</b>	<b>Más de 7 días</b>
Anoxia Neonatal	6%	7%	4%
Anoxia Placenta	3%	6%	0%
Infeción Neonatal	6%	13%	22%
Infeción Placenta	13%	6%	0%
Malformados	<b>34%</b>	<b>28%</b>	<b>44%</b>
Membrana hialina	<b>31%</b>	<b>40%</b>	<b>26%</b>
Hidrops	4%	0%	0%
Transfusión feto-fetal	2%	0%	0%
Otros	1%	0%	4%

#### 4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO TIEMPO DE VIDA EXTRAUTERINA *versus* LESIÓN NEUROPATOLÓGICA.

Las diferencias observadas entre las lesiones neuropatológicas que muestran los grupos, según el tiempo de vida extrauterina, son estadísticamente significativas en todos los casos a excepción de la hemorragia intraventricular por tener cifras similares independientemente de si viven 1 día, 1 semana o más. En la patología hemorrágica en global, en el edema y en la presencia de microcalcificaciones tampoco hay significación por este mismo motivo. Se aceptan niveles de significación de  $p < 0,05$ .

### 5. GESTACIONES MÚLTIPLES *versus* GESTACIONES ÚNICAS.

#### 5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS CASOS DE GESTACIONES MÚLTIPLES *versus* GESTACIONES ÚNICAS.

La serie incluye 126 gestaciones múltiples y 537 gestaciones únicas. Las edades gestacionales de las gestaciones múltiples oscilan entre 17-36 semanas, con una edad gestacional media de 24,5 semanas (DE 5,2). En las únicas el rango va de 13 a 36 semanas, con una media de 25,4 semanas (DE 6). El peso medio de las gestaciones múltiples es de 708,4 g. (DE 623,5) y el de las únicas de 927 g. (DE 832,63). La distribución por sexo es muy similar en ambos grupos (tabla 17).

Tabla 17. Tabla comparativa muestra de gestaciones únicas con gestaciones múltiples.

DATOS	Gestación única	Gestación múltiple
Total casos	537	126
Peso medio	927 g.	708,4g.
Media S.E.G	25,4 s.	24,5 s
S.Masculino	56%	55%
S.femenino	44%	45%

La distribución según el momento de la muerte y según el tiempo de vida extrauterina se resume en la tabla 18. El tiempo de vida extrauterina media en las

gestaciones múltiples fue de 13,05 días (DE 18,7), frente a 12,5 días (DE 14,1) en las únicas.

Tabla 18. Comparativa de momento de muerte y vida extrauterina entre gestaciones únicas y gestaciones múltiples.

MOMENTO DE MUERTE.	Gestación única	Gestación múltiple	TIEMPO DE VIDA	Gestación única	Gestación múltiple
Anteparto	28%	34%	1 día	43%	30%
Periparto	46%	37%	2-7 días	28%	41%
Postparto	25%	29%	> 7 días	29%	30%

El hecho de que ambos grupos (gestaciones únicas y múltiples) sean muy similares nos permite compararlos, de forma que las posibles diferencias entre ellos serán atribuibles a la multiparidad.

## 5.2. ESTUDIO DE LAS GESTACIONES MÚLTIPLES POR GRUPOS.

Todos los resultados los siguientes grupos de estudio y su comparativa correspondiente con el grupo equivalente de gestaciones únicas se encuentran resumidos en las tablas 19 y 20 para los <24 s.e.g y tablas 21 y 22 para los  $\geq$  24 s.e.g.

### 5.2.1. GESTACIONES MÚLTIPLES, MUERTOS ANTEPARTO <24 S.E.G., (GRUPO IA. GM).

De los 126 prematuros provenientes de gestación múltiple, 19 casos son <24 s.e.g. y mueren anteparto, lo que supone el 32% de los fetos menores de 24 semanas, muertos intraútero incluidos en la serie. El 21% eran de sexo masculino y el 79% de sexo femenino. La edad media es de 19 semanas (DE 2) con edades gestacionales oscilaron entre 17 y 23 semanas, siendo la semana gestacional 21 la que tiene más casos, un total de seis. El peso medio fue de 219,2 g. (DE 141, 67).

En el 74% se encontró una sola lesión neuropatológica; el 5% tuvo lesiones múltiples y el 21% no tuvo ninguna lesión neuropatológica, Las lesiones fueron **patología hemorrágica aguda** (79%) y **edema** (5%). Las hemorragias se distribuyen

como microhemorragias (68%), hemorragia intraventricular (21%) y hemorragia subaracnoidea (21%).

Los resultados **no difieren del grupo de las gestaciones únicas**. En este último, las lesiones son similares (patología hemorrágica aguda y edema) pero también se ha observado patología hemorrágica crónica, de sustancia blanca y de gris, aunque con escasa frecuencia.

La infección placentaria es la **patología principal** que con más frecuencia (42%) se observó en las autopsias, seguidas de la anoxia placentaria (21%) y la transfusión feto-fetal (16%). En un 10% no se ha detectado patología en la autopsia y esos casos tampoco tienen patología en el SNC. En comparación con las gestaciones únicas se invierte la patología principal, puesto que la más frecuente en ese grupo fue la anoxia de origen placentario y no la infección placentaria.

#### 5.2.2. GESTACIONES MÚLTIPLES, NACIDOS VIVOS <24 S.E.G (GRUPO IB.GM).

De los 126 prematuros provenientes de gestaciones múltiples, 39 casos son <24 s.e.g y nacen vivos, lo que supone el 16% de los prematuros nacidos vivos < 24 s.e.g. incluidos en la serie. La edad gestacional media es de 20,23 semanas (DE 1,36) con edades que oscilan entre 17 y 23 semanas, siendo la más frecuente la semana 20 con 16 casos. El 54% son de sexo femenino y 46% de sexo masculino. El peso medio es de 307,8 g. (DE 104,2) Todos mueren periparto a excepción de un único caso que vive un día.

El 15 % no tienen ningún tipo de lesiones, el 69% sólo tiene una lesión y el 15% tiene más de una lesión. El porcentaje de prematuros con más de una lesión es mayor que el de las gestaciones únicas que sólo era el 9%.

Las lesiones neuropatológicas son similares al grupo correspondiente de gestaciones únicas, aunque en las gestaciones únicas se han observado casos aislados de patología de sustancia blanca focal y gris aguda.

Se identifican principalmente **lesiones hemorrágicas agudas** en forma de microhemorragias parenquimatosas en un 62% y hemorragia intraventricular y subaracnoidea en un 18% respectivamente. El **edema** alcanza una cifra del 26%. Se ha identificado un caso de **patología hemorrágica evolucionada** en forma de excrecencias de la matriz germinal subependimaria, que coincide con el único caso que ha tenido 1 día de vida extrauterina.

La **patología principal de la autopsia** es la infección placentaria que supone el 54% de los casos, frente al 73% de las gestaciones únicas. La segunda causa de muerte es la anoxia placentaria (23%) frente a las gestaciones únicas (15%). La transfusión feto-fetal supone el 8%. Estos datos en las columnas 3 y 4 de la siguiente tabla.

Tabla 19 A y B\*. Comparativa lesiones neuropatológicas entre prematuros <24 semanas, Gestación Única/ Múltiple.

\*Se contabiliza dentro de cada uno de los grupos cuantos presentan una determinada lesión y se establece un porcentaje con respecto al total del grupo. La cifra complementaria es los que no presentan la lesión. Por lo tanto, ni las filas ni las columnas suman 100%.

TABLA 19 A. LESIONES HEMORRAGICAS Y EDEMA	< 24 s.e.g			
	feto +		neonato	
	Gest. U	Gest. M	Gest. U	Gest. M.
HIV	30%	21%	38%	18%
MIP	58%	68%	59%	62%
Excrecencias	3%	0%	2%	3%
Dilatación	3%	0%	1%	0%
Hidrocefalia	0%	0%	0%	0%
HSA	10%	21%	18%	18%
Fibrosis Meningea	0%	0%	0%	0%
Edema	5%	5%	10%	26%

TABLA 19 B. LESIONES PARENQUIMATOSAS.	< 24 s.e.g			
	feto +		neonato	
	Gest. U	Gest. M	Gest. U	Gest. M.
Gliosis S.Blanca	0%	0%	0%	0%
Necrosis S.Blanca	3%	0%	0%	0%
Microcalcificaciones	0%	0%	0%	0%
NNA	3%	0%	1%	0%
EHI	0%	0%	0%	0%
Gliosis S.Gris	0%	0%	0%	0%
Infartos	0%	0%	0%	0%
Sin lesiones	20%	21%	16%	15%

Tabla 20. Comparativa de patología principal de autopsia entre prematuros <24 semanas, Gestación Única/ Múltiple.

TABLA 20. PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA	< 24 s.e.g			
	feto +		Neonato	
	Gest. U.	Gest. M	Gest. U	Gest. M
Anoxia placenta	45%	21%	15%	23%
Infección Placenta	38%	42%	73%	54%
Malformados	5%	0%	2%	0%
Anoxia Neonatal	9%	11%	7%	15%
Infección Neonatal	0%	0%	1%	0%
Transfusión Feto-fetal	0%	16%	0%	8%
Membrana Hialina	0%	0%	1%	0%
Hidrops	3%	0%	1%	0%
Blanca	0%	10%	0%	0%
Otros	0%	0%	0%	0%

### 5.2.3. GESTACIONES MÚLTIPLES, MUERTOS ANTEPARTO $\geq 24$ S.E.G. (GRUPO IIA. GM).

De los 126 prematuros provenientes de gestaciones múltiples, 24 casos son  $\geq 24$  s.e.g. y mueren anteparto, lo que supone el 18% de los prematuros  $\geq 24$  s.e.g. muertos anteparto incluidos en la serie. La edad gestacional media es de 29,6 (DE 4,7) y están comprendidas entre 24 y 36 semanas, siendo la edad gestacional más frecuente 24 semanas con 6 casos. El 58 % son de sexo femenino y 42% son de sexo masculino. El peso medio es de 1155 g. (DE 707,67).

El 21% no tienen lesiones, el 63% sólo tiene una lesión y el 17% tiene más de una lesión. La patología múltiple es más frecuente en las gestaciones únicas (29% frente al 17%).

Las lesiones neuropatológicas principales son la patología hemorrágica aguda (67%) y la patología aguda de sustancia de gris (13%). La **patología hemorrágica aguda** se distribuye como microhemorragias (42%), hemorragias subaracnoidea (21%) y hemorragia intraventricular (13%). No hay lesiones hemorrágicas crónicas. Las **lesiones de la sustancia blanca** son difusas, con gliosis de sustancia blanca en el 8% de los casos y en todos asocian microcalcificaciones. La **patología de la sustancia gris** se

desglosa en un 13% de casos con necrosis neuronal aguda y un 4% de casos con encefalopatía hipóxico-isquémica.

Las lesiones hemorrágicas son más frecuentes en el grupo de GM pero las lesiones parenquimatosas son más frecuentes en el equivalente de gestaciones únicas.

En este grupo la **patología principal de la autopsia** es la **transfusión feto-fetal que supone el 46%**, seguido de la anoxia de origen placentario que es el 38%. Es mucho menor el número de malformados que supone sólo el 4% frente al 18% en las gestaciones únicas.

#### 5.2.4. GESTACIONES MÚLTIPLES, NACIDOS VIVOS $\geq$ 24 S.E.G. (GRUPO IIB. GM).

Entre los 126 prematuros provenientes de gestaciones múltiples, 44 casos son  $\geq$  24 s.e.g y nacen vivos, lo que supone el 18% de este de los prematuros  $\geq$  24 s.e.g. que nacen vivos incluidos en la serie. La edad gestacional media es de 27,4 (DE 3,9) y están comprendidas entre 24 y 36 semanas, correspondiendo la mayor parte de los casos a las semanas 24 con 11 casos y 25 con 12 casos. El 41% son de sexo femenino y el 59% son de sexo masculino. El peso medio es de 1024,9 g. (DE 667,3). De los 44 casos, 8 mueren periparto, lo que supone un 18%. El tiempo de vida extrauterina media es de 11 días (DE 30). De los que tienen vida postparto, el 23% mueren el primer día, el 34% vive una semana y los restantes viven más de una semana con un tiempo máximo de vida extrauterina de 180 días.

**Ninguno está libre de lesiones** y el 66% tiene más de una lesión.

La **patología hemorrágica aguda** es la lesión más frecuente. La hemorragia intraventricular supone un 48%, las microhemorragias un 36% y la hemorragia subaracnoidea un 32%. La **patología hemorrágica evolucionada** es importante en este grupo. Se puede identificar dilatación ventricular en un 20% de los casos (gestación única 13%) con un 2% de casos de hidrocefalia, excrecencias de la matriz germinal en

un 11% y signos de sangrado crónico en la meninge en otro 11%. El **edema** cerebral alcanza un 18%.

La segunda lesión más frecuente es **la patología difusa de sustancia blanca**. Se identifica gliosis en un 34% (en gestación única un 30%). La necrosis de sustancia blanca alcanza un 11% de los casos (en las gestaciones únicas un 7%). La **patología de la sustancia gris** se distribuye de forma totalmente diferente a las gestaciones únicas. La necrosis neuronal aguda es mucho más frecuente en las gestaciones múltiples (23% frente a 11%). Sin embargo pasa lo contrario con la encefalopatía hipóxico-isquémica que es mucho más frecuente en las gestaciones únicas con un 22% frente al 5% de las gestaciones múltiples.

La otra diferencia importante es que la mayor parte de los **infartos** se van a ver en el grupo de las gestaciones múltiples de forma que el 14% de las gestaciones múltiples tienen infartos y sólo el 4% de las gestaciones únicas.

La **patología principal de la autopsia** también difiere bastante entre los dos grupos. La membrana hialina es muchísimo más frecuente en las gestaciones múltiples donde casi la mitad de las autopsias la presentan (48%). La segunda causa de muerte es la malformación que supone el 21 % frente al 35% en las gestaciones únicas. También hay que destacar que la anoxia de origen placentario y la infección de la placenta son también menos frecuentes en las gestaciones múltiples donde sólo suponen un 2% frente al 12% en las gestaciones únicas.

### **5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. GESTACIÓN ÚNICA *versus* GESTACIÓN MÚLTIPLE.**

Las diferencias observadas en las lesiones neuropatológicas entre las gestaciones únicas y las gestaciones múltiples, en su mayor parte, no son los suficientes para mostrar significación estadística en un análisis de ji-cuadrado.

Al comparar los grupos de  $\geq 24$  semanas, nacidos vivos, provenientes de GM, con el grupo similar hemos observado significación estadística en la necrosis neuronal aguda y los infartos parenquimatosos (más frecuentes en las gestaciones múltiples).

Tabla 21 A y B\*. Lesiones neuropatológicas entre gestaciones únicas y múltiples de prematuros  $\geq 24$  s.e.g.

\* Se contabiliza dentro de cada uno de los grupos cuantos presentan una determinada lesión y se establece un porcentaje con respecto al total del grupo. La cifra complementaria es los que no presentan la lesión. Por lo tanto, ni las filas ni las columnas suman 100%.

TABLA 21 A. LESIONES HEMORRAGICAS Y EDEMA	$\geq 24$ s.e.g			
	feto+		neonato	
	Gest. U	Gest.M	Gest. U.	Gest. M.
HIV	3%	13%	<b>36%</b>	<b>48%</b>
MIP	51%	42%	37%	36%
Excrecencias	1%	0%	11%	11%
Dilatación	0%	0%	<b>13%</b>	<b>20%</b>
Hidrocefalia	0%	0%	2%	2%
HSA	15%	21%	26%	32%
Fibrosis Meningea	1%	0%	9%	11%
Edema	9%	4%	20%	18%

TABLA 21 B. LESIONES PARENQUIMATOSAS.	$\geq 24$ s.e.g			
	feto+		neonato	
	Gest. U	Gest.M	Gest. U.	Gest. M.
Gliosis S.Blanca	14%	8%	30%	34%
Necrosis S.Blanca	4%	0%	7%	11%
Microcalcificaciones	4%	8%	8%	0%
NNA	18%	13%	<b>11%</b>	<b>23%</b>
EHI	12%	4%	<b>22%</b>	<b>5%</b>
Gliosis S.Gris	4%	0%	6%	7%
Infartos	1%	0%	<b>4%</b>	<b>14%</b>
Sin lesiones	15%	21%	3%	0%

Tabla 22. Patología principal de la autopsia entre GU/ GM en  $\geq 24$  s.e.g.

TABLA 22. PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA	$\geq 24$ semanas			
	feto +		Neonato	
	Gest.U	Gest. M	Gest. U	Gest. M
Anoxia placenta	<b>59%</b>	<b>38%</b>	13%	2%
Infección Placenta	9%	4%	12%	2%
Malformados	<b>18%</b>	<b>4%</b>	<b>35%</b>	<b>21%</b>
Anoxia Neonatal	11%	4%	7%	7%
Infección Neonatal	0%	0%	9%	11%
Transfusión Feto-fetal	0%	<b>46%</b>	0%	9%
Membrana Hialina	0%	0%	<b>19%</b>	<b>48%</b>
Hidrops	2%	4%	3%	0%
Blanca	0%	0%	0%	0%
Otros	1%	0%	2%	0%

## **6. GRUPOS DE ESTUDIO POR LA PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA.**

Todos los resultados de estos grupos de estudio están resumidos en la tabla 24.

### **6. 1. INFECCIÓN PLACENTARIA.**

En 220 casos se encontró infección placentaria (corioamnionitis, funiculitis o villitis), lo que supone que estuvo presente en un 33% de los casos de la serie. El 43% eran de sexo femenino y el 57% de sexo masculino. La edad gestacional media es de 20,7 semanas (DE 3) y estaba comprendida entre las 13 y las 33 semanas. La mayor parte de los casos se distribuyen entre las semanas 17 y la 25, descendiendo notablemente a partir de ese momento. Son especialmente frecuentes los casos entre la semana 20 y la 23 (mediana 20 semanas) (Ver gráfico 7). Se produjo la muerte periparto o postparto en el 85% de los casos y, muerte intraútero, en 34 casos (15%). La media de peso en este grupo es de 381 g. (DE 281,82).

En el 75% de los casos existía una sola lesión en el SNC y el 23% lesiones múltiples. Un 14% no presenta ningún tipo de patología.

El 76 % mostraron **lesiones hemorrágicas** agudas, siendo la mayor parte microhemorragias (61%), seguido por hemorragia intraventricular (35%). Se han identificado algunos casos con patología hemorrágica evolucionada (3% excrecencias, 1% dilatación). El **edema** estuvo presente en el 14%.

La patología de la **sustancia blanca** o de la **sustancia gris** existió de forma aislada (1% gliosis de SB, 1 % NNA, 1% EHI). No hubo casos de necrosis de la sustancia blanca.

### **6. 2. ANOXIA PLACENTARIA.**

Son 162 casos, lo que supone el 24% de total siendo el 53% son de sexo masculino y el 47% de sexo femenino. La edad gestacional media es de 26,3 (DE 5,9)

con edades que oscilan entre 14 y 36 semanas. La mediana es de 25,5. Las semanas de edad gestacional con más casos de anoxia de origen placentario son la 24 y la 33 s.e.g., ambas con 11 casos (Ver gráfico 7). La mayor parte, el 61%, mueren intraútero, el 27% periparto y el resto tiene vida postnatal. El peso medio es de 858 g. (DE 689,33).

Como se refirió en el material y métodos se han agrupado todas las anoxias placentarias en un solo grupo, pero su distribución queda reflejada en la tabla 23.

TABLA 23. TIPOS DE ANOXIA DE ORIGEN PLACENTARIO	N	%
Hematomas Retro e Intraplacentarios	46	28%
Infartos		
>30%	28	17%
10-30%	11	7%
Endovasculitis Hemorrágica	24	15%
Patología cordón	17	10%
Necrosis decidua	15	9%
Patología vellosidades	11	7%
Pre/eclampsia	8	5%
Vasculopatía trombótica	2	1%
<b>Total</b>	<b>162</b>	<b>100%</b>

El 85% mostraron lesiones neuropatológicas en la autopsia. El 63% tuvo una sola lesión y el 22% lesiones múltiples.

La **patología hemorrágica** aguda fue la más frecuente (70%): microhemorragias (54%), hemorragia subaracnoidea (22%) y hemorragias intraventriculares (15%). La patología hemorrágica crónica sólo supone el 1%. El **edema** alcanza el 11%.

La patología de la **sustancia blanca** fue siempre en forma de gliosis (7%). Entre la patología de la **sustancia gris**, el 9% presentó necrosis neuronal aguda y, en un 7%, hubo encefalopatía hipóxico-isquémica, en distintos estadios evolutivos Gliosis de la sustancia gris existió en el 1%.

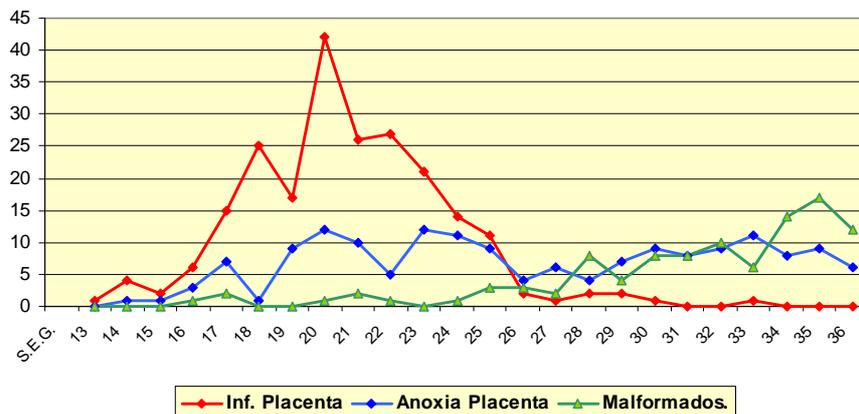
### 6. 3. MALFORMADOS.

Son 103 casos (15% del total), siendo el 55% de sexo masculino y el 45% de sexo femenino. La edad gestacional media es de 30,8 (DE 4,5) con edades gestacionales oscilan entre 16 y 36 semanas, pero la mayor parte de los casos se localizan entre las

semanas 30 y 36 (mediana 32). La edad gestacional más frecuente son 35 semanas con 17 casos. El total de malformados de la serie son 127, pero se han excluidos todos aquellos casos donde la malformación no era la patología principal de la autopsia, sino un hallazgo secundario, tipo polidactilia o agenesia renal unilateral. Las malformaciones que incluye este grupo son muy variadas por lo que no puede realizarse una agrupación similar a la de las anoxias placentarias.

En el gráfico 7 se pueden comparar las distribuciones de edades gestacionales de los tres grupos más frecuentes.

Gráfico 7. Edades gestacionales en las principales patología de la necropsia.



El peso medio es de 1701 g. (DE 957,9). Un 22% mueren intraútero, 19% periparto y por último 59% tienen vida extrauterina con un rango entre 1 y 180 días y una media de 10,86 días (DE 28).

El 92% tienen lesiones neuropatológicas. La **patología hemorrágica aguda** en este grupo supone el 48%. Es principalmente a expensas de microhemorragias (37%), seguido por hemorragia intraventricular (18%) y hemorragia subaracnoidea (16%). Sin embargo la **patología hemorrágica evolucionada** supone el 17%, con presencia de excrecencias en el 10% de los casos, dilataciones ventriculares en el 15% e hidrocefalia en el 2%. Se pueden identificar signos de sangrado evolucionado en la meninge en el 11%. El **edema** cerebral alcanza una cifra del 14%.

La **patología de la sustancia blanca** es fundamentalmente difusa, alcanzando la gliosis un 38% de forma que valorando las lesiones de forma independiente sería la más frecuente del grupo. La necrosis de sustancia blanca supone el 8% y pueden verse microcalcificaciones parenquimatosas en el 7%. En cuanto a **la patología de la sustancia gris**, la necrosis neuronal supone un 10%, la encefalopatía hipóxico-isquémica un 17% y hay gliosis de la sustancia gris en el 9% de los casos. Un 6% tienen infartos parenquimatosos.

### 6.3 .1. CARDIÓPATAS.

Son 16 casos que supone el 2% del total y el 15% de los malformados, siendo el 50% de sexo masculino y el 50% de sexo femenino. La edad gestacional media es de 33 semanas (DE 2,9). Todos menos tres han vivido con una media de vida extrauterina de 21 días (DE 43,9) y un rango de vida extrauterina entre 1 y 180 días. El peso medio es de 2302 g. (DE 1155). En 4 casos hubo intervención quirúrgica para corregir la cardiopatía.

Todos tienen lesiones neuropatológicas y 63% tiene más de una lesión. La **patología hemorrágica aguda** sólo supone un 13%, mientras que la patología crónica o mixta (aguda y crónica) supone el 38%. La distribución detallada sería la siguiente: 13% tienen tanto hemorragia intraventricular como microhemorragias. No se describen casos de hemorragia subaracnoidea. Presentan excrecencias de la matriz germinal un 31%, dilatación posthemorrágica de los ventrículos un 25% y fibrosis o siderosis meníngea un 31%. El **edema cerebral** alcanza una cifra del 18%.

El 56% de los casos tienen **gliosis de sustancia blanca**, que es la lesión neuropatológica más frecuente del grupo. Únicamente se identifica un caso de necrosis de sustancia blanca, lo mismo que de microcalcificaciones. En cuanto a **la patología de sustancia gris**, tampoco se observan lesiones agudas y sin embargo las lesiones es distintos estadios evolutivos y la patología evolucionada son muy frecuentes alcanzando el 50% (encefalopatía hipóxico-isquémica) y el 13% (Gliosis de sustancia gris) respectivamente. Un 6 % tienen infartos. Un hecho a resaltar en los cardiópatas es que un 38% va a presentar **trastornos de la migración neuronal**.

Las lesiones de gliosis y necrosis de sustancia blanca, así como casos de encefalopatía hipóxico-isquémica se han identificado en cardiópatas muertos anteparto y en los fallecen en los dos primeros días. De los 16 casos, 4 han sido intervenidos antes de fallecer y los 4 muestran gliosis de sustancia blanca y sólo un caso EHI.

#### 6. 4. MEMBRANA HIALINA.

Hay 58 casos, lo que supone el 8% del total y el 34% de los que han tenido vida extrauterina. El 38% son de sexo femenino y el 62% de sexo masculino. La edad gestacional media es de 27 semanas (DE 2,8) con edades comprendidas entre 23 y 34 semanas, siendo la edad gestacional más frecuente las 24 semanas con 10 casos. Todos han tenido vida extrauterina con una media de 9 (DE 24), falleciendo 2 periparto y el resto viven entre 1 y 150 días. El peso medio es de 1041 g. (DE 533,6).

El 98% tiene lesiones neuropatológicas y el 67% tienen más de un tipo de lesión. La patología más frecuente es **la hemorrágica aguda** (53%), distribuida de la siguiente forma: hemorragia intraventricular (60%), hemorragia subaracnoidea (43%) y microhemorragias (26%). Es destacable la presencia de **lesiones hemorrágicas evolucionadas**, existiendo dilatación posthemorragia en el 19%, hidrocefalia en el 2%, excrecencias de la matriz germinal en el 14% y signos de sangrado evolucionado en la meninge en un 10%. Es frecuente (22%) que coexistan lesiones hemorrágicas agudas y crónicas.

**La patología de la sustancia blanca** es principalmente difusa, alcanzando la gliosis un 26%. Se observa necrosis de sustancia blanca en un 9% y microcalcificaciones parenquimatosas en un 3%. **La patología de la sustancia gris** es muy frecuente. La necrosis neuronal aguda supone un 24%, la encefalopatía hipóxico-isquémica un 22% y en cambio gliosis de sustancia gris sólo un 3%. Hay 6 casos de infartos parenquimatosos lo que supone un 10%.

#### 6.5. ANOXIA NEONATAL.

Son 56 casos, lo que supone el 8% de los casos. El 59% son fetos de sexo masculino y el 41% de sexo femenino. La edad gestacional media es de 25,12 (DE 6,3)

y oscilan entre 16 y 36 semanas. El 34% mueren intraútero y no se demostró patología en la placenta. El 48% mueren periparto y el 18% restante tiene vida extrauterina con un rango entre 1 y 10 días y una media de 0,625 (DE 1,9). El peso medio es de 871,6 (DE 848,6).

El 91% muestran lesiones. Dominan los que tienen una única lesión (68%) frente al 23% que tienen más de una lesión. La **patología hemorrágica aguda** es la lesión más frecuente (68%), desglosado en forma de microhemorragias (54%), hemorragia intraventricular (25%) y hemorragia subaracnoidea (20%). La **patología hemorrágica crónica** es muy poco frecuente (4%) y es en forma de dilatación ventricular posthemorragia sin haberse identificado casos de excrecencias o de fibrosis meníngea. El **edema** supone el 16%.

En cuanto a la **patología de la sustancia blanca**, es la lesión difusa la más frecuente, identificándose en un 13% de los casos gliosis de sustancia blanca mientras que se identifica necrosis de sustancia blanca en un 5%. La **patología de la sustancia gris** se distribuye en un 7% de casos con necrosis neuronal aguda, un 7% de encefalopatía hipóxico-isquémica y un 2% de gliosis de la gris. No se han descrito infartos.

## 6.6. INFECCIÓN NEONATAL.

Son 23 casos que supone el 3,5% del total. El 36% corresponden a fetos de sexo femenino y 64% de sexo masculino. La edad gestacional media es de 27,3 semanas (DE 3,7) y están comprendidas entre 22 y 35. Todos han nacido vivos. Uno muere periparto y lo 22 restante tiene vida postnatal que oscila entre 1 y 100 días, con una media de 19,6 días (DE 27,8). El peso medio es de 1281 g. (DE 814).

Todos presentan algún tipo de lesión neuropatológica, siendo la **hemorragia intraventricular** la lesión neuropatológica más frecuente con un 70%. El resto de lesiones hemorrágicas agudas son menos frecuentes con un 17% de microhemorragias y un 13 % de hemorragia subaracnoidea. Sin embargo, la **patología hemorrágica evolucionada** es bastante frecuente. Las excrecencias de la matriz alcanzan un 13%, la dilatación posthemorrágica un 22% y se observa hidrocefalia en un 9% de los casos.

Además la meninge presenta fibrosis o siderosis en un 17%. No se ha identificado ningún caso de edema.

En cuanto a **la patología de la sustancia blanca**, el 17% presentan necrosis, el 35% gliosis y un 4% han mostrado microcalcificaciones. La **patología de la sustancia gris**, divide por igual en necrosis neuronal aguda y Encefalopatía hipóxico-isquémica, ambas con un 22%. La gliosis de sustancia gris se observa en el 13 % de los casos. El 9% presenta infartos parenquimatosos.

### **6.7. TRANSFUSIÓN FETO-FETAL.**

Son 21 casos, lo que supone el 3% del total pero el 16 % de las gestaciones múltiples. El 57% son de sexo femenino y 43% de sexo masculino. Las edades gestacionales están comprendidas entre 20 y 36 semanas, con una media de 26,3 semanas (DE 5,6).

El 66% muere anteparto, el 29% periparto los que viven y el 5% restante tiene vida postnatal, aunque sólo sobrevive un día. El peso medio es de 857 g. (DE 836,8).

El 14% no tienen lesiones y tiene patología única o múltiple, el 43% de los casos respectivamente. Las lesiones se van a dividir entre **patología hemorrágica aguda** (76%), principalmente a expensas de microhemorragias (57%) y de hemorragia intraventricular (29%). Prácticamente no se identifica patología hemorrágica evolucionada con sólo un caso excrecencias de la matriz germinal subependimaria. El **edema** que es el más alto de todos los grupos (30%).

En cuanto a la **patología de la sustancia blanca**, la gliosis supone un 10% asociándose a microcalcificaciones en todos los casos. No se ha identificado necrosis de sustancia blanca. La **patología de la sustancia gris** es focal, en forma de necrosis neuronal aguda que alcanza un 10%. No se ha identificado encefalopatía hipóxico-isquémica, ni gliosis de sustancia gris. No se han detectado infartos.

Tabla 24 A y B\*. Patología de la autopsia y lesiones neuropatológicas.

\*A diferencia de la tabla 10, partiendo de la patología principal de la autopsia, se describe el porcentaje que presentan, de cada una de las lesiones neuropatológicas. El porcentaje complementario en cada uno de los grupos, son los que no las presentan. Por lo tanto, ni las filas ni las columnas suman el 100%.

TABLA 24 A. LESIONES HEMORRÁGICAS Y EDEMA	Infección Placenta	Anoxia Placenta	Malfor.	Anoxia Neonatal	Membrana hialina.	Infección Neonatal	Transf. Feto-Fetal
HIV	35%	15%	18%	25%	60%	70%	29%
MIP	61%	54%	37%	54%	26%	17%	57%
Excrecencias	3%	1%	10%	0%	14%	13%	5%
Dilatación	1%	1%	15%	4%	19%	22%	0%
Hidrocefalia	0%	0%	2%	0%	2%	9%	0%
HSA	18%	22%	16%	20%	43%	13%	14%
Fibrosis Meningea	0%	1%	11%	0%	10%	17%	0%
Edema	14%	11%	14%	16%	16%	0%	29%

TABLA 24 B. LESIONES PARENQUIMATOSAS	Infección Placenta	Anoxia Placenta	Malfor.	Anoxia Neonatal	Membrana hialina	Infección Neonatal	Transf. Feto-Fetal
Glios S. Blanca	1%	7%	38%	13%	26%	35%	10%
Necrosis S. Blanca	0%	2%	8%	5%	9%	17%	0%
Microcalcificaciones	1%	3%	7%	5%	3%	4%	10%
NNA	1%	9%	10%	7%	24%	22%	10%
EHI	1%	7%	17%	7%	22%	22%	0%
Glios S. Gris	0%	1%	9%	2%	5%	13%	0%
Infartos	0%	0%	6%	0%	10%	9%	0%
Sin lesiones	14%	15%	8%	9%	2%	0%	14%

## 6.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA *versus* LESIÓN NEUROPATOLÓGICA.

El análisis estadístico que comprara mediante test ji-cuadrado, las diferencias encontradas entre frecuencias de las lesiones neuropatológicas identificadas en los grupos establecidos por patología principal de la autopsia, muestra significación estadística en todos los casos, a excepción de la hidrocefalia por los pocos casos que incluye la serie, la patología hemorrágica en global y el edema por ser las cifras muy similares para ambas lesiones en todos los grupos. En este análisis se comprueba que cada patología favorece distintos tipos de lesiones.

Valorando de forma independiente cada una de las patologías principales de las autopsias con las lesiones neuropatológicas, mediante tablas cruzadas, se observa asociación estadística para:

- La infección placentaria y las lesiones hemorrágicas agudas.

- Las malformaciones y la patología hemorrágica crónica, la gliosis de sustancia blanca, la encefalopatía hipóxico-isquémica, la gliosis de sustancia gris y los infartos parenquimatosos.
- La membrana hialina y la hemorragia intraventricular, la patología hemorrágica crónica, la gliosis de sustancia blanca, la necrosis neuronal aguda, la encefalopatía hipóxico-isquémica y los infartos parenquimatosos.
- Las infecciones neonatales con la hemorragia intraventricular, la dilatación ventricular, la hidrocefalia, la necrosis de sustancia blanca y la gliosis de sustancia blanca, la necrosis neuronal aguda y la encefalopatía hipóxico-isquémica.

Se aceptan significaciones para  $p < 0,05$ .

## **DISCUSIÓN.**

## 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.

### 1.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PREMATUROS.

Las 663 necropsias incluidas en el estudio suponen el 62% de las autopsias pediátricas realizadas entre los años 1994-2001 en el Hospital Universitario de la Paz. A pesar de que se han excluido de la serie los fetos macerados y las grandes malformaciones e infecciones primarias del sistema nervioso central, el porcentaje sujeto a estudio da una idea la morbi-mortalidad en los prematuros y refuerza el interés en estudiar este grupo de niños.

La edad gestacional media en nuestra serie (25,27 semanas) está muy por debajo de la media de las series publicadas ya que éstas se han centrado fundamentalmente en las lesiones neuropatológicas del prematuro en el tercer trimestre o del recién nacido a término (*Iida et al., 1992; Grafe et al., 1994; Burke et al., 1995; Golden et al., 1997; Gilles et al., 1998; Plessis, 1998; de Vries et al., 1998; Inder et al., 1999; Noronha et al., 2001; Becher et al., 2004; Bell et al., 2005; Pierson et al., 2007*). El hecho de que casi la mitad de nuestra serie (293 prematuros) tenga menos de 24 s.e.g. explica la baja edad gestacional media de nuestra serie. Incluir estos prematuros, considerados inviábiles, está justificado porque uno de nuestros principales objetivos es conocer las posibles lesiones neuropatológicas en este grupo de edad. Además hay que destacar que constituye la serie más amplia de prematuros inviábiles de las publicadas hasta el momento. La serie que más prematuros incluye de estas características es la de *Golden et al. 1997*, con 15 casos por debajo de la semana 24, en una serie con 70 casos. En nuestra serie, los prematuros considerados viables ( $\geq 24$  s.e.g.) también están ampliamente representados con 370 casos, de los cuales 1/3 son de menos de 27 semana de edad gestacional.

El predominio del sexo masculino (56%) en nuestra serie es similar al que publican otros autores (*Noronha et al., 2001*) aunque con frecuencia no se especifica el sexo en las revisiones de prematuros.

El peso medio es de 886 g. con un rango de 25 g. a 4270 g. El peso más bajo, pertenece al único caso de 13 semanas (la menor edad gestacional incluida). El peso más alto corresponde a un recién nacido de 36 s.e.g. que presentaba un teratoma sacrococcígeo de 13x10 cm, que justifica que el peso esté muy por encima del esperado en un prematuro.

Aunque en la literatura, son más frecuentes los trabajos donde se selecciona a los recién nacidos por su peso, nuestro criterio de inclusión ha sido la edad gestacional (<37 semanas), que es lo que realmente define el nacimiento pretérmino. Usando el peso como criterio de selección, se mezclan dos conceptos, el de bajo peso al nacer, que puede ser consecuencia o no de la prematuridad, y el de recién nacido prematuro. Por ejemplo, existen recién nacidos a término con bajo peso, debido a un retraso de crecimiento intrauterino (CIR), que al incluirlos en estos estudios hacen difícil discriminar entre las posibles lesiones asociadas al CIR con las lesiones neuropatológicas causadas por la propia prematuridad (*Stanley y Alberman, 1984; Pena et al., 1988; Mc Carton et al., 1996; Wood et al., 2000*).

## **1.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS LESIONES NEUROPATOLÓGICAS.**

La distribución y los tipos de lesiones neuropatológicas encontradas en la presente serie es la siguiente: la mayor parte correspondió a **lesiones hemorrágicas**, con un 75,90% de los casos; en segundo lugar, se situó **la patología de la sustancia gris** con un 18,70%, en tercer lugar **la patología de la sustancia blanca** con un 16,6% y en cuarto lugar el **edema** con 13,60%. Los **infartos parenquimatosos** suponen el 2,1 % del total. Con frecuencia las lesiones se asociaron entre sí, por eso el sumatorio de lesiones supera el 100%.

Estos datos generales confirman que la patología hemorrágica es la lesión neuropatológica más frecuente en los prematuros (*Brouwer et al, 2008*), pero ponen de manifiesto que la patología de la sustancia gris (considerada propia del recién nacido a término) es la segunda lesión neuropatológica en frecuencia, por delante de la patología de la sustancia blanca, considerada propia del prematuro (*Khwaja y Volpe, 2008; Volpe,*

2008). Este hallazgo es la aportación más importante de este trabajo al conocimiento de las lesiones neuropatológicas del prematuro.

En estos primeros apartados de la discusión, prácticamente no estableceremos comparaciones con resultados de otras series de prematuros. Esto se debe a que nuestra serie no se asemeja a ninguna de las publicadas hasta el momento al incluir un elevado número de muertos anteparto y de prematuros <24 s.e.g. Las comparaciones de frecuencias de lesiones neuropatológicas las estableceremos entre nuestros diferentes grupos de estudio y las series de la literatura correspondientes. Parte de los resultados de esta revisión han sido comunicados previamente (*Pérez-Mies y cols., 1999; Pérez-Mies y cols., 2000; Pérez-Mies y cols., 2001; Serrano y cols., 2003; Morales, 2002*).

### 1.2.1. LESIONES HEMORRÁGICAS Y EDEMA.

La microhemorragia parenquimatosa (MIP) es la lesión hemorrágica más frecuente (65% entre las lesiones hemorrágicas; 49% en el total de la serie), seguidas por la hemorragia intraventricular (HIV) (38% de las lesiones hemorrágicas, 29% del total) y por la hemorragia subaracnoidea (HSA) (32% de las lesiones hemorrágicas, 21% del total)). La patología crónica o evolucionada, referida al total de lesiones hemorrágicas, se distribuye: excrecencias/quistes (6%), dilatación ventricular (7%), fibrosis meníngea (5%) e hidrocefalia (1%).

No existen datos para comparar la frecuencia de **microhemorragias parenquimatosas** con otras series. Esta lesión, por su escasa relevancia clínica, no suele estar representada en las series de prematuros, sin embargo su existencia es un dato importante porque indica hipoxia aguda. Se observan por igual en <24 s.e.g o en ≥24 s.e.g. y hay que destacar que la mayor parte (63%) se producen en el periparto, siendo muy poco frecuentes en el postparto (5%).

La **hemorragia de la matriz germinal subependimaria-hemorragia interventricular** es la lesión neuropatológicas más frecuente del neonato y se considera característica del prematuro. Se ha producido un notable descenso de su incidencia a partir de las décadas de los 80-90, por las mejoras en los cuidados neonatales (*Sheth, 1998; Volpe, 2008*). Desde entonces, las cifras de hemorragia intraventricular en

prematuros permanecen estables y oscilan entre el 26% y el 80%, según las series (Morales, 2002; Horbar, 2004; Inder, 2006; Ancel et al., 2006). En la nuestra, que comienza a mediados de los 90, la incidencia global está cerca del límite inferior ya que la encontramos en el 29% de los casos.

La frecuencia de HIV se relaciona de una forma inversamente proporcional a la edad gestacional; es decir, a menor edad mayor es la probabilidad de desarrollarla, siendo muy poco frecuentes a partir de la semana 37 (Sheth et al., 1998; Morales, 2002; Del Bigio, 2004; Volpe, 2008). La serie de Ancel et al., 2006, distribuye la incidencia de HIV por edad gestacional de la siguiente forma: 5% entre 31-32 s.e.g.; 10-15% entre 27-30 s.e.g.; 33% en los de 24-30 s.e.g. En nuestra serie observamos que la mayor parte (72 %) de los casos se encuentran distribuidos entre la semana 17 a la 26, por lo que la edad de riesgo es todavía menor a la estimada por otros autores y es un dato que no está reflejado en la literatura por la falta de series con casos de prematuros <24 s.e.g. De hecho, nuestros resultados demuestran que la presencia de hemorragia intraventricular en prematuros <24 s.e.g. (51%) es prácticamente superponible a la de prematuros  $\geq$ 24 s.e.g. (49%). Por tanto, es una lesión que se puede producir ya en el segundo trimestre de gestación.

Se considera que la HIV, es una lesión que con mayor frecuencia se produce en la vida postnatal, especialmente en los tres primeros días de vida y sobretodo en las primeras 12 horas (Gilles et al., 1983; Larroche 1991; Rorke, 1992; Volpe, 2001; Squier, 2002; Del Bigio, 2004; Volpe, 2008). Nuestra serie cumple estas características ya que el 51% de las HIV se producen periparto y el 38% pasado el primer día de vida. Aunque con menor frecuencia, la HIV se puede producir durante la gestación (Squier, 2002; Del Bigio, 2004; Volpe, 2008). Nuestra serie ha determinado que el 11% de las HIV se producen intraútero.

El mecanismo patogénico por el que una HIV afectaría posteriormente al neurodesarrollo se basa en el daño a la sustancia blanca y en la propia destrucción de la matriz germinal subependimaria. La lesión de la sustancia blanca puede aparecer antes de la HIV o directamente asociada con ella. Por un lado, cómo consecuencia del acúmulo de macrófagos con hierro tras la hemorragia, se produciría un incremento de la liberación de radicales libres. Por la reacción de Fenton, se cataliza el

peróxido de hidrógeno con el hierro acumulado, dando como resultado radicales libres altamente reactivos. Los oligodendrocitos tienen una gran sensibilidad a los radicales libres y por ello se lesionan (*Back et al., 1998; Volpe, 2001; Inder, 2006; Volpe, 2008*). Por otro lado, la matriz germinal subependimaria está constituida, además de por neuroblastos, por los precursores de células de la sustancia blanca que dan lugar a los oligodendrocitos y a los astrocitos. La oligodendroglia tiene un papel fundamental en la mielinización y su alteración tiene como consecuencia daños motores. Al dañarse la matriz, pueden dañarse estos precursores y dificultarse la correcta mielinización. Además, los astrocitos son los encargados de la organización de la corteza cerebral (*Gressens et al., 1992*) de forma que tras una destrucción de la matriz germinal puede producirse un desorden en la organización de la corteza con disminución en el volumen de la misma (*Vasileidais et al., 2004*).

Aunque en la práctica clínica la mayor parte de las HIV corresponden a los grados I-II (*Volpe, 2001; Del Bigio, 2004; Volpe, 2008*), se les ha dado mucha menos importancia que al grado III y al discutido grado IV, que son considerados los principales responsables de las secuelas neuropatológicas. Sin embargo, varios estudios realizados en las últimas décadas demuestran la repercusión de las hemorragias intraventriculares leves en el posterior desarrollo neurológico de los prematuros. El estudio de *Ancel et al.*, del año 2006, es el más amplio con seguimiento de 1954 prematuros con edad gestacional <32 semanas y HIV leve. Tras dos años, la incidencia de parálisis cerebral fue del 5,5%, pero si se incluían los casos que asociaban patología de la sustancia blanca la incidencia de parálisis cerebral ascendía al 8,1% en el grado I y al 12,2% en el grado II.

Los signos de hemorragia evolucionada, como son las rosetas, los quistes o excrecencias de la matriz germinal, la fibrosis y la siderosis meníngea, junto con las complicaciones de la hemorragia intraventricular (la dilatación ventricular y la hidrocefalia), son mucho menos frecuentes que las lesiones hemorrágicas agudas. Como se discutirá de forma más extensa en próximos apartados, estas lesiones las presentan preferentemente aquellos prematuros que tienen vida extrauterina con edad gestacional  $\geq 24$  semanas, aunque también se pueden producir intraútero y en recién nacidos previales.

Aunque algunos autores lo han descrito, (*Skullerud et al., 1986*) en nuestra serie no hemos encontrado asociaciones significativamente estadísticas entre la HIV y la necrosis de la sustancia blanca. Si hemos encontrado asociación estadística entre la presencia de lesiones hemorrágicas en general y patología de sustancia gris considerada globalmente (NNA, EHI y gliosis). Algunos autores han descrito la frecuente asociación entre la HIV y la presencia de necrosis neuronales en prematuros, especialmente localizadas en la protuberancia y en el subiculum del hipocampo (*Skullerud et al., 1986; Armstrong et al., 1987*).

El **edema cerebral**, alcanza, en nuestra serie, la cifra del 13,6%. Pocos trabajos hacen referencia a la incidencia del edema cerebral en el prematuro puesto que es una entidad no aceptada por todos los autores (*Morales, 2002; Volpe, 2008*). El trabajo de *Noronha et al.*, de 2001, una revisión de 1616 autopsias que incluye tanto prematuros como recién nacidos a término nacidos vivos, refleja una incidencia de edema cerebral del 17,14%. El que su incidencia sea algo más elevada que la nuestra se debe, con casi total seguridad, a que nuestra serie incluye recién nacidos muertos anteparto, donde la presencia de edema es poco frecuente, y a que la citada serie de *Noronha et al.* incluye sólo recién nacidos vivos. Así, si nosotros consideramos únicamente los recién nacidos vivos la incidencia de edema cerebral sube hasta el 16%, semejante a la de estos autores. Hay que destacar que el edema cerebral está presente de una forma importante en los prematuros de <24 s.e.g. (el 37% de los casos). Aunque se puede producir intraútero en la mayor parte de los casos sucede en el periparto, en relación a complicaciones agudas. Estos datos se discutirán de forma más amplia en los siguientes apartados.

## 1.2.2 LESIONES PARENQUIMATOSAS: DE LA SUSTANCIA GRIS, DE LA SUSTANCIA BLANCA E INFARTOS PARENQUIMATOSOS.

### 1.2.2.1. SUSTANCIA GRIS.

**Las lesiones de la sustancia gris, son algo más frecuentes (18,70%) que las lesiones de la sustancia blanca (16,60%).** Este hecho tiene una repercusión muy importante porque la patología de la sustancia gris se ha considerado característica del recién nacido a término y no del prematuro (*Kinney et al, 1997; Volpe, 2001; Kinney y*

*Amstrong, 2002; Khwaja et al., 2008*) y porque no hay ningún trabajo publicado hasta el momento con estos resultados. Estas lesiones podrían justificar los déficits cognitivos que presentan algunos prematuros que no muestran alteraciones en los estudios de imagen.

Las lesiones neuronales ya fueron descritas en el año 1962 por *Banker y Larroche*, asociadas a leucomalacia periventricular, aunque no se les dio gran importancia. Clásicamente, se ha considerado que en el prematuro, la sustancia blanca es especialmente vulnerable a la hipoxia-isquemia y que la sustancia gris está afectada con mucha menos frecuencia (*Kinney and Armstrong, 2002*). Por este motivo, casi todos los trabajos que tratan de las lesiones neuropatológicas del pretérmino resaltan la patología de la sustancia blanca, a la que atribuyen todas las secuelas neurológicas (*Squier et al., 2004; Volpe et al., 2003*), pero olvidan la patología de la sustancia gris por considerarla una lesión propia del recién nacido a término.

Sólo muy recientemente algunos de autores, con experiencia en neuropatología neonatal, comienzan a reflejar en sus trabajos la posible importancia de las lesiones de la sustancia gris en las secuelas de los prematuros (*Volpe et al., 2005; Bell et al., 2005, Billiards et al., 2006; Pierson et al., 2007*). Los estudios mediante técnicas de imagen, sobre todo con resonancia nuclear magnética de alta resolución, en niños, en adolescentes y en adultos que nacieron prematuros muestran una disminución en el espesor de la corteza cerebral, especialmente parieto-occipital, temporal e hipocampo, asociándose a menores volúmenes en los núcleos de la base y del tálamo (*Inder et al., 1999; Isaacs et al., 2000; Abernethy et al., 2004; Lodygensky et al., 2008*). Esta distribución es superponible a la descrita para la necrosis neuronal en estudios histopatológicos de los cerebros neonatales de prematuros (*Squier, 2002; Serrano y cols., 2003; Volpe, 2008*).

Serían de gran utilidad los trabajos que relacionen los hallazgos de las técnicas de imagen con las lesiones neuropatológicas, demostradas en el estudio postmortem del sistema nervioso central, en aquellos prematuros que no han logrado sobrevivir. De esta forma se podría esclarecer, de una forma concluyente y definitiva, si lesiones histológicas tienen representación en la técnicas de imagen y a qué corresponden (*Squier et al., 2004*). Existen algunos trabajos con este tipo de correlaciones pero están

centrados en la patología hemorrágica (especialmente en la HIV) y en la patología de la sustancia blanca (principalmente la necrosis), dejando a un lado la patología de la sustancia gris, salvo excepciones (*Serrano y cols., 2003*). Conocer las bases neuroanatómicas de las alteraciones cognitivas de los prematuros es fundamental, puesto que un alto porcentaje van a presentar alteraciones del aprendizaje (20-50%) frente al 10% que presentan parálisis cerebral (*Volpe, 2003*).

Según un reciente estudio de *Pierson et al.*, publicado en el año 2007, existe clara asociación entre la leucomalacia periventricular y la patología de la sustancia gris. Nosotros no hemos encontrado asociación desglosando las diferentes patologías de sustancia blanca o gris (NSB; GSB; NNA; EHI), pero si que hemos encontrado asociación ( $p < 0,05$ ) si consideramos de forma global la patología de la sustancia blanca y la patología de la sustancia gris (observamos 44 casos que asociaban lesiones de la sustancia blanca y de la sustancia gris).

Las lesiones de la sustancia gris se distribuyeron de la siguiente: la encefalopatía hipóxico-isquémica (46%), la necrosis neuronal aguda (44%) y la gliosis de la sustancia gris (15,3%). Esto indica que las patologías focales de la sustancia gris son casi tan frecuentes como las difusas. Observamos que son lesiones que se pueden producir intraútero de forma frecuente, especialmente la necrosis neuronal aguda (44%). La encefalopatía hipóxico-isquémica, aunque se puede producir intraútero (25%), se observa con más frecuencia en los prematuros con vida postnatal (58%). La patología de la sustancia gris, aunque es poco frecuente (1%), puede estar presente en los prematuros previables <24 s.e.g. Se discutirán estos hallazgos en los próximos apartados de la discusión.

#### 1.2.2.2. SUSTANCIA BLANCA.

A pesar de ser considerada como típica de prematuro, **la patología de la sustancia blanca** es la tercera en frecuencia en nuestra serie, ya que la presentó el 16,60% de los casos. Según la mayoría de los autores, el momento de la gestación cuando la sustancia blanca tiene mayor vulnerabilidad es entre la semana 24 y la 36 (*Squier, 2002; Kinney et al, 2004; Folkerth, 2005*), es decir, la parte media de la gestación. De los 110 casos que muestran patología de la sustancia blanca 109, tienen

lugar en prematuros entre las semanas 24-36, con el 80% de casos a partir de la semana 29. No obstante, no es una lesión exclusiva del prematuro, ya que el daño en la sustancia blanca es una lesión conocida en el recién nacido a término que ha sufrido hipoxia (Volpe, 2001; Squier 2002; Golden, 2004; Volpe, 2008).

Todavía no se conoce el porqué de la vulnerabilidad de la sustancia blanca en el prematuro. Durante muchos años se pensó que la anatomía del riego sanguíneo de la sustancia blanca era el factor determinante por considerarse la sustancia blanca profunda un territorio final de drenaje. Sin embargo, estudios anatómicos exhaustivos no demostraron esta teoría (Kuban and Pilles, 1985). Lo que sí se ha comprobado es que existe escasa vascularización y flujo sanguíneo en la sustancia blanca, especialmente entre la semana 28 y 36 (Borch et al., 1998, Miyawaki et al., 1998).

Otro factor que podría influir en el daño de la sustancia blanca es la sensibilidad de la oligodendroglia a la hipoxia. Entre las semanas 24 y 36 de la gestación, tiene lugar una marcada proliferación y migración de oligodendrocitos y es cuando comienza la mielinización. Estudios *in vitro* han demostrado la vulnerabilidad de estas células al glutamato, sustancia que se libera en caso de hipoxia (Mc Donald et al., 1998; Kinney et al. 1998; Folkert et al, 2004). Tampoco debe asumirse que la patología de sustancia blanca sea únicamente el resultado de la hipoxia. Las infecciones maternas o las metabolopatías también pueden causarla puesto que son capaces de producir un aumento de las citocinas dañinas para la sustancia blanca (Kadhim et al., 2001).

Hay que resaltar la importancia de la gliosis de la SB en el prematuro, que hasta el momento ha sido poco estudiada porque se detecta con mucha más dificultad que las necrosis de la SB, con técnicas de imagen. En nuestra serie la gliosis de la SB (81% de las lesiones de sustancia blanca) es más frecuente que la necrosis (22% de las lesiones de sustancia blanca). En el año 1998, Gilles et al., describieron mayor incidencia de gliosis que de necrosis de la SB; hecho que nosotros corroboramos en nuestras comunicacines parciales de los resultados de este estudio sobre 413 prematuros (Pérez Mies y cols., 1999; Pérez-Mies y cols., 2001). Volpe, en un trabajo publicado en 2005, llama la atención sobre la frecuencia de la gliosis de la SB y sus posibles implicaciones en el posterior desarrollo neurológico del prematuro.

Resulta complicado comparar la frecuencia de las lesiones de la SB con otras publicadas en la literatura y esto se debe a la confusión en la nomenclatura y en los conceptos (*Morales, 2002*). Hay autores que hacen sinónimos la gliosis y la necrosis, englobándolos en el término de leucomalacia periventricular, mientras que otros consideran únicamente a la necrosis dentro de ese término.

La patología de la SB, tanto necrosis, como gliosis o microcalcificaciones, la hemos visto en los fallecidos tanto antenatalmente (24% necrosis, 20% gliosis, 30% microcalcificaciones) como en el momento del parto (28%, 37% y 43%, respectivamente). Estos datos son importantes porque, aunque se conoce que las lesiones de la SB se pueden producir anteparto (*Squier y Keeling, 1991; de Vries et al., 1998*), se han relacionado principalmente con los prematuros que tienen vida extrauterina. Estos datos se discutirán de una forma más extensa en los siguientes apartados.

#### 1.2.2.3 INFARTOS PARENQUIMATOSOS

Suponen el 2,1% en el total de la serie. Todos los casos se han producido a partir de la semana 23 de la gestación y en prematuros que han tenido vida extrauterina. Hay que destacar que el 43% de los casos tiene lugar en prematuros que provienen de gestaciones múltiples y que sólo se han asociado con tres tipos de patologías en las autopsias: membranas hialinas, malformaciones e infecciones neonatales. Estos datos se discutirán de una forma más extensa en los siguientes apartados.

### 1.3. PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA.

La infección de la placenta (33,2%) junto con la anoxia de origen placentario (24,4%) son las dos patologías más frecuentes en el estudio autopsico, seguidas por las malformaciones (15,5%). La frecuencia real de la anoxia placentaria es mayor en las autopsias realizadas en ese periodo, puesto que se han excluido del estudio los prematuros macerados que suelen presentar patología de este tipo. Las asociaciones identificadas entre la patología principal de la necropsia y las lesiones neuropatológicas se comentarán en el último apartado de la discusión.

El Hospital la Paz tiene gran experiencia en autopsia infantil y los estudios se hacen de forma exhaustiva y siguiendo un protocolo reglado. De esta forma, en casi todos los casos se llega a conocer el motivo de la muerte. Este dato confirma la importancia de establecer protocolos en el estudio postmortem que aumentan notablemente el rendimiento del estudio. Hay que destacar que sólo en tres casos de la serie no se encontró ningún tipo de patología en la autopsia (autopsia blanca), lo que supone el 0,05% del total. Esta cifra es mejor incluso que la de otros autores que consiguen diagnosticar hasta el 96% de los casos (*Faye-Petersen et al., 1999*).

## **2. LESIONES NEUROPATOLÓGICAS POR EDAD GESTACIONAL Y EL MOMENTO DE LA MUERTE.**

### **2.1. PREMATUROS < 24 S.E.G (GRUPOS IA Y IB).**

Para facilitar la discusión, se han considerado de una forma conjunta los muertos anteparto y los nacidos vivos. Son un total de 293 casos, de los cuales 59 murieron intraútero y 234 nacieron vivos. Resulta difícil establecer comparaciones con otras series. Hasta el momento, los trabajos que tratan de la neuropatología de los grandes prematuros se centran fundamentalmente en recién nacidos entre las semanas 24 y 31 de la gestación, especialmente a partir de la 28 (*Vincer et al., 2006; Dyet et al., 2006*).

Prácticamente no existen publicaciones que incluyan prematuros por debajo de la semana 24 de gestación. Los trabajos más recientes que incluyen prematuros de menores edades gestacionales son: *Wood et al., 2000*, que se centran en la evolución neurológica de prematuros de menos de 25 s.e.g.; *Forsblad et al., 2007*, que tratan de la viabilidad de prematuros en la semana 25, en función de cómo sea su test de apgar al nacimiento y, por último, *Horsch et al., 2007*, que se centran en las lesiones neuropatológicas en prematuros de menos de 27 semanas. En estas dos últimas revisiones no se incluyen, prácticamente, casos por debajo de la semana 24 y se basan en técnicas de imagen, principalmente resonancia nuclear magnética para definir las lesiones sin incluir estudio neuropatológico. Entre las series de autopsias, la única que

existe es la de *Golden et al. 1997*, con 15 prematuros <24 s.e.g., todos con vida extrauterina, dentro de una serie de 70 prematuros.

Por tanto podemos afirmar, que las lesiones neuropatológicas en prematuros por debajo de la semana 24 están prácticamente sin definir. La importancia de conocerlas radica en que cada vez sobreviven prematuros de menor edad gestacional y en el gran porcentaje de secuelas que pueden presentar que, según *Wood et al., 2000*, existen en el 50% de los casos (25 % severas y 25% leves).

La serie de *Golden et al., 1997*, con 15 casos por debajo de la semana 24 de edad gestacional, describe principalmente lesiones hemorrágicas, con una cifra de hemorragia intraventricular del 53%, pero también hace referencia a lesiones de la sustancia blanca, con casos aislados de gliosis o de necrosis. No describe lesiones de la sustancia gris en los <24 s.e.g., aunque sí lo hace en los  $\geq 24$  s.e.g. Nuestros hallazgos son similares a los de este autor. Los prematuros previables tienen principalmente lesiones hemorrágicas y edema cerebral. Sin embargo, aunque la existencia de dos casos con necrosis neuronal aguda y uno de necrosis de la SB indica que los prematuros <24 s.e.g. pueden presentar, aunque de forma poco frecuente, cualquier tipo de lesión parenquimatosa. Esto, probablemente, se debe a que en este periodo de la gestación existe una menor vulnerabilidad de los precursores neuronales y gliales a la hipoxia que en las semanas posteriores (*Folkerth, 2007*). Nuestra cifra global de hemorragia intraventricular es algo menor (33,1%) a lo descrito por *Golden et al., 1997* (53%), y la razón de esta diferencia es el tipo de serie, ya que la de *Golden et al., 1997* sólo incluye casos con vida extrauterina, que es cuando se produce HIV con mayor frecuencia. Independientemente, hay que destacar que en nuestra serie, la hemorragia intraventricular en los prematuros previables es similar a la de prematuros de mayor edad gestacional.

La patología principal de la necropsia en los prematuros <24 s.e.g. es diferente según sean muertos anteparto o recién nacidos vivos. En los primeros, aunque la infección placentaria es la causa más frecuente (39%), existe un porcentaje muy elevado de anoxia de origen placentario (37%). Realmente, esta es una cifra menor de la real, puesto que hay que tener en cuenta que no se han incluido en el trabajo los fetos macerados, que mueren en su gran mayoría por anoxia placentaria. En los segundos, la infección placentaria es con mucha diferencia la patología más frecuente, alcanzando a

un 70% de los casos. No podemos comparar estas cifras, porque la serie de *Golden et al.* (1997) no cita otras patologías fuera del SNC.

## **2.2. NACIDOS VIVOS $\geq$ 24 S.E.G. (GRUPO IIB).**

Las lesiones anteparto se discutirán ampliamente en próximos apartados por lo que este punto se centrará en las lesiones neuropatológicas de los recién nacidos vivos. Es el grupo de prematuros que se ha estudiado de forma preferente en la literatura porque son los que tienen más probabilidades de sobrevivir, por la disminución muy importante de su mortalidad en las últimas décadas gracias al uso de corticoterapia y surfactante pulmonar (*Shima et al., 2000; Jiménez y cols., 2008*). Sin embargo, esta disminución de la mortalidad, se ha visto acompañada de un aumento de la morbilidad. Entre un 10% y un 50% de los casos van a mostrar secuelas (*Wolke, 1998; McIntre et al., 1999; Picot, 2004; Díaz y cols., 2005; Vincer et al., 2006; de Klein et al., 2007; Tommiska et al., 2007; Spittle et al., 2008; Jiménez y cols., 2008*). Conocer el sustrato morfológico de dichas secuelas es fundamental para poder prevenirlas.

En la literatura hay publicados tres tipos de trabajos sobre neuropatología de los prematuros considerados viables. El primer tipo de artículos describen las lesiones neuropatológicas detectadas mediante técnicas de imagen, especialmente ecografía y resonancia nuclear magnética (*Vries et al., 1998; Inder et al., 1999; Kuban et al., 1999; Sie et al., 2000; Horsch et al., 2007; Thompsom et al., 2008; Kesler et al., 2008*). El segundo tipo de artículos valoran las lesiones neuropatológicas en estudio postmortem del sistema nervioso central, con o sin correlación con estudios de imagen (*Skullerud et al., 1986; de Vries et al., 1988; Ellis et al., 1988; Hope et al., 1988; Takashima et al., 1989; Carson et al., 1990; Paneth et al., 1990; Iida, 1992; Grafe, 1994; Burke et al., 1995; Golden et al., 1997; Gilles et al 1998; Noronha et al., 2001; Serrano y cols., 2003; Becher et al., 2004; Bell et al., 2005; Pierson et al., 2007*). El tercer tipo de artículos se centran en cómo es el desarrollo neuropsicológico, motor y sensorial con seguimiento tan amplios como 20 años (*Hack et al., 2003; Penela-Vélez y cols., 2006; Inder, 2006; Patra et al., 2006; Brunsen et al., 2007; Brouwer et al, 2008; Naberhaus et al., 2008; Zeitlin et al., 2008*).

Dentro de las lesiones neuropatológicas, y como se ha comentado, la mayor parte de los trabajos tratan de la hemorragia intraventricular o de la patología de sustancia blanca consideradas, las dos lesiones, como características del prematuro. Los trabajos sobre las lesiones de la sustancia gris son mucho menos frecuentes, aunque en los últimos años se ha observado un aumento en el interés, considerándolas posibles causas de las secuelas observadas en prematuros sin lesión detectable en los estudios de imagen (*Pérez-Mies y cols., 1999; Serrano y cols., 2003; Volpe, 2005; Bell et al., 2005; Billiards et al., 2006; Levinton et al., 2007; Pierson et al., 2007*).

Nuestra serie incluye 233 prematuros  $\geq 24$  semanas, nacidos vivos. Hasta el momento, es la serie de autopsias de prematuros más larga de la literatura, donde están reflejadas todo tipo de lesiones neuropatológicas, tanto hemorrágicas como parenquimatosas, y además la patología principal encontrada en la autopsia. Únicamente la serie de *Noronha et al. 2001* incluye más casos (1247 prematuros), pero se centra únicamente en la hemorragia intraventricular y el edema cerebral, sin tratar la patología de la sustancia blanca ni la de la gris.

La edad gestacional media fue de 29 semanas, con casos desde la 24 a la 36. El mayor número de casos corresponde a las semanas 24, 25 y 35. En esto también se diferencia de las series de autopsias publicadas puesto que muchas mezclan los prematuros con los recién nacidos a término (*Ellis et al., 1988; Iida et al., 1993; Grafe 1994; Burke et al., 1995; Becher et al., 2004; Bell et al., 2005*). Otra diferencia importante con respecto a estas series es que ninguna recoge estudios neuropatológicos tras supervivencias a tan a largo plazo, ni separan los casos según el momento de la muerte.

La lesión neuropatológica más frecuente sigue siendo la patología hemorrágica aguda (53%), a expensas de hemorragia intraventricular (38%) y de microhemorragias (36%) y algo menos de hemorragia subaracnoidea que supone el 27%. Como se ha comentado anteriormente la incidencia de **hemorragia intraventricular** está dentro del rango publicado (26%-80%) (*Morales, 2002; Horbar et al., 2004; Terrier et al., 2006; Ancel et al., 2006*) y está por encima de las cifras aportadas por *Volpe* en la última edición de su libro “Neurology of the Newborn” de 2008, que son del 20%-25% para prematuros de peso <1500 g. La explicación a esta diferencia está en que nuestra serie

incluye muchos prematuros de menor edad gestacional, entre las semanas 24 y 28, que es cuándo mayor riesgo de hemorragia intraventricular existe.

La incidencia de **hemorragia subaracnoidea** no suele estar reflejada en las series de prematuros. Los porcentajes oscilan entre un 45% (*Noronha et al., 2001*) y un 49% (*Golden et al., 1997; Gilles et al., 1998*). Nuestra cifra es menor (27%) y se asemeja más a la publicada por *Volpe* en la última edición de “Neurology of the Newborn” de 2008, que es de un 29%. *Volpe* lo explica por el error de algunos trabajos, que contabilizan la hemorragia intraventricular evolucionada como hemorragia subaracnoidea.

De los cuatro grandes grupos de estudio es el que presenta mayor número de **lesiones hemorrágicas** evolucionadas (excrecencias 11%, dilatación ventricular 15% e hidrocefalia 2%). Estas lesiones no están reflejadas en las otras series por lo que no es posible establecer comparaciones.

En cuanto a la patología de la **sustancia blanca**, la gliosis difusa es la lesión más frecuente con un 31%. Esta cifra está en el rango de las incidencias publicadas (10%-47%) en las series que siguen nuestro mismo criterio para definir la gliosis de la sustancia blanca (*Squier et al., 1992; Golden et al., 1997; Gilles et al., 1998; Becher et al., 2004; Squier et al., 2007*). En todas estas series la gliosis es más frecuente que la necrosis de la SB. Por este motivo, se está resaltando el posible papel de la gliosis en las secuelas neurológicas de los prematuros (*Volpe, 2003; Kinney et al., 2004; Brunssen et al., 2007*). Mientras que la necrosis de la SB se ha relacionado con déficits motores, la gliosis podría ser el sustrato de alteraciones de tipo cognitivo y del comportamiento (*Kinney, 2006*).

La **necrosis de la SB** la encontramos en el 8% de nuestros casos, cerca del rango inferior publicado en la literatura (3%-68%) (*Sims, 1985; Ellis et al., 1988; Paneth et al., 1990; Iida et al., 1993; Burke et al., 1995; Golden et al., 1997; Gilles et al., 1998; Bell et al., 2005*). Este rango tan amplio se debe a que algunos autores mezclan gliosis y necrosis de la SB, considerando ambas lesiones iguales, sin hacer ningún tipo de diferencia entre ellas (*Paneth et al., 1990; Morales, 2002*).

La patología de la **sustancia gris** alcanza en este grupo la mayor importancia y a diferencia de todas las series publicadas anteriormente **es más frecuente que las lesiones de la sustancia blanca**. Se observó necrosis neuronal aguda en el 13% de los casos. La incidencia de necrosis neuronal aguda, en las escasas series que reflejan esta lesión, es de 6%-27% (*Skullerud et al., 1986; Graffe, 1994; Golden et al., 1997; Bell et al., 2005; Pierson et al., 2007*). La incidencia más alta es la de *Bell et al. 2005* con un 27%, pero hay que tener en cuenta que su serie está formada por recién nacidos que sufrieron graves asfixias, por lo que es lógico que sea tan alta. No hemos encontrado en la literatura cifras concretas para la encefalopatía hipóxico-isquémica ni para la gliosis de la SG, que en nuestra serie fue del 18% y del 6%, respectivamente. Hubo infartos parenquimatosos en el 6% de los casos, nuevamente cerca del límite inferior del rango publicado (4%-30%) (*Paneth et al., 1990; Golden et al., 1997; Gilles et al., 1998; Becher et al., 2004*).

Por tanto, se puede concluir que en este grupo de prematuros  $\geq 24$  s.e.g. nacidos vivos, las lesiones neuropatológicas son muy frecuentes (sólo un 2% de los casos no tuvo lesiones) y en un 59% son lesiones múltiples. La patología hemorrágica aguda es la lesión más frecuente, pero la patología de la SG y la gliosis de la SB, que pueden ser las responsables de las secuelas neurológicas no detectables mediante técnicas de imagen, tienen una incidencia mayor que la necrosis de la SB.

En este grupo las malformaciones (32%) y la membrana hialina (25%) son las patologías principales en la autopsia, seguidas a bastante distancia por la anoxia de origen placentario (11%) y la infección placentaria (10%). La importancia de estas patologías a la contribución de las lesiones neuropatológicas se discutirá en el apartado de causa de lesiones neuropatológicas.

### **3. LESIONES NEUROPATOLÓGICAS POR EL MOMENTO DE LA MUERTE.**

Clásicamente se había considerado que la mayor parte de las parálisis cerebrales se producían como consecuencia de complicaciones durante el parto o en las horas inmediatamente posteriores, principalmente por problemas derivados de la inmadurez

pulmonar (*Squier, 2002*). Fue a partir 1986, con los resultado obtenidos del “National Collaborative Perinatal Project” (*Nelson and Ellenberg, 1986*) cuando se comenzó a cuestionar contribución del parto a las lesiones neurológicas. En este estudio, que valora los antecedentes obstétricos de 57000 gestaciones en 12 centros estadounidenses, se concluye que la gestación contribuye en mayor medida a las parálisis cerebrales que el momento del parto o neonatal precoz. A partir de ese momento, comienza a publicarse trabajos que confirman estos datos, primero en recién nacidos a término, donde el 10%-20% de los casos de parálisis cerebral están atribuidos a complicaciones del parto o del periodo neonatal inmediato (*Blair y Stanley, 1988; Nelson y Levinton, 1991*). Posteriormente, se valorar la importancia del parto en la presencia de parálisis cerebral en prematuros (*Murphy et al., 1995; de Vries et al., 1998; Murata et al., 2005; Bloch, 2005; Folkerth, 2007*).

En nuestra revisión, hemos establecido una división de los casos según el momento de la muerte, en anteparto, periparto y postparto. De esta forma, es posible determinar en qué momento se producen las lesiones neuropatológicas.

### **3.1. PREMATUROS MUERTOS ANTEPARTO.**

En la literatura hay dos tipos de trabajos diseñados para demostrar la presencia de lesiones neuropatológicas intraútero, los basados en autopsias y los que se basan en estudios de imagen, ya sean antenatales o perinatales. Prácticamente los correspondientes a los años 80 y principios de los 90, cuando la ecografía cerebral estaba bastante menos desarrollada, son de autopsias (*Terplan, 1967; Levinton and Gilles, 1984; Sims et al., 1985; Ellis et al., 1988; Iida et al., 1993; Grafe, 1994; Burke et al., 1995*), mientras que a partir de mediados de finales de los 80, coexisten ambos tipos, los que se realizan con ecografías durante la gestación y en el periodo neonatal (*Bejar et al., 1988; de Vries et al., 1998; Folkerth, 2007*) y los que se centran en los hallazgos histopatológicos de neonatos (*Becher et al., 2004; Bell et al., 2005*).

El problema que presentan es que prácticamente todos, incluidos los de autopsia, no separan los muertos anteparto de los neonatos, que nacen vivos pero fallecen durante el parto o en el periodo neonatal precoz. Por ejemplo, las serie de *Terplan* en 1967 con 1152 casos, *Sims 1985*, con 433 casos, y *Grafe 1994*, con 98 casos, mezclan muertos

intraútero con nacidos vivos. Los autores determinan que las patologías se han producido intraútero en función de las secuencias temporales conocidas para las diferentes lesiones neuropatológicas, especialmente para las de la sustancia blanca. Se considera que se han producido intraútero cuando están muy evolucionadas y se detectan en el periodo neonatal precoz (*Ellis et al., 1988; Becher et al., 2004; Bell et al., 2005*). La secuencia temporal es válida, pero de esta forma se pueden mezclar lesiones producidas anteparto con otras que tuvieron lugar en las primeras horas de vida. Los únicos autores que reflejan esta problemática, haciendo referencia a anteriores publicaciones son *Levinton y Gilles, 1984; Squier y Keeling, 1991; Burke et al., 1995*, que incluyeron, por los motivos anteriormente expuestos, sólo muertos anteparto. Sin embargo en ambas series, se mezclan prematuros con recién nacidos a término.

Por este motivo nosotros hemos separado los casos que murieron intraútero de los nacidos vivos en una serie exclusiva de prematuros. De esta forma todas las lesiones neuropatológicas que encontramos en los primeros han sido producidas intraútero con total seguridad, sin contribuciones del momento del parto o de las complicaciones que pueden aparecer en el periodo neonatal inmediato. Únicamente estableceremos comparación con los resultados de *Levinton y Gilles, 1984; Grafe, 1994; Squier y Keeling, 1991; Burke et al., 1995*, porque aunque incluyen recién nacidos a término, la mayoría de sus casos corresponden a muertos anteparto.

En nuestra serie hemos encontrado todo tipo de lesiones neuropatológicas intraútero y su frecuencia es alta, ya que sólo un 17% de los casos no mostraron lesiones neuropatológicas. La más frecuente es la **patología hemorrágica aguda** (65% de los casos), en forma de microhemorragias intraparenquimatosas (53%), hemorragia subaracnoidea (15%) y la hemorragia intraventricular (11%). Esta última cifra es igual es algo inferior a la descrita por *Grafe 1994* (15%), probablemente porque su serie incluye recién nacidos a término y vivos de menos de una hora de vida. Aunque de forma poco frecuente, se ha identificado patología hemorrágica evolucionada, siempre con una frecuencia del 1%. Existen casos aislados de excrescencias o rosetas de la matriz germinal subependimaria, dilatación ventricular y fibrosis o siderosis meníngea.

En este grupo, presentaron **edema cerebral** el 7% de los casos, incidencia que es prácticamente la mitad que en el resto de los grupos, periparto (17%) y postparto (15%).

Esto se explica porque el edema se ha relacionado con causas agudas de muerte (Morales, 2002; Volpe, 2008). La principal patología de las autopsias es la anoxia de origen placentario, que suele producir isquemia de una forma progresiva y no aguda.

En cuanto a la patología de la **sustancia blanca**, la gliosis alcanza un 9% y en un 3% se han identificado casos de necrosis. Hubo microcalcificaciones en el 4% de los casos. Desde que la necrosis de la SB fue descrita por *Banker y Larroche 1962*, se ha considerado una lesión que afectaba preferentemente a los prematuros que tenían unos días de vida postnatal, siendo la responsable de las posteriores alteraciones motoras (*Iida et al., 1993*). Sin embargo, tal y como se ha descrito previamente, hay trabajos que confirman la presencia de patología de la SB ya intraútero (*Ellis et al., 1988; Squier y Keeling, 1991; de Vries et al., 1998; Grafe 2002, Becher et al., 2004; Bell et al., 2005*). También en nuestra serie vemos que es algo más frecuente la necrosis de la SB en los muertos anteparto (3%) que en los muertos periparto (1%), siendo ambas inferiores a los postparto (9%). Nuestras cifras de las lesiones de la SB son muy similares a las *Levinton y Gilles (1984)* (16% para la gliosis y un 4% para la gliosis) y a las de *Burke 1995*, (10% para la gliosis y un 3% para la necrosis de la SB) e inferiores a las de *Squier y Keeling (1991)*, que da una cifra global de patología de sustancia blanca del 26%.

También encontramos patología de la **sustancia gris**, que está clásicamente considerada del recién nacido a término con vida extrauterina. Esta es una gran novedad, ya que hay escasos trabajos que traten específicamente de las lesiones de la SG producidas intraútero, exceptuando los casos graves disruptivos como la encefalopatía multiquística, la porencefalía, etc. (*Volpe, 2001; Squier, 2002; Volpe 2008*). El trabajo más reciente que se centra en este tema es el de *Bell 2005*, aunque desde nuestro punto de vista tiene las mismas limitaciones descritas anteriormente y no es comparable al nuestro, ya que sólo incluye recién nacidos vivos. Otro trabajo que trata de la posibilidad de que se produzcan lesiones de la SG intraútero es el de *Lodygensky et al. 2008*, que describe con resonancia nuclear de alta resolución una disminución en el tamaño del hipocampo en recién nacidos con anoxia placentaria durante la gestación. En nuestra serie de muertos anteparto, la necrosis neuronal aguda alcanza una cifra del 12%, la encefalopatía hipóxico isquémica un 7% y la gliosis de la SG supone un 2%. Las cifras globales que manejan *Burke 1995* (4%) y *Grafe et al.*

1994 (6%) son inferiores a las nuestras, posiblemente por tener un número mucho menor de casos. Nuestra incidencia de lesiones de la SG en muertos anteparto es mayor que la que encontramos en los muertos periparto (2% NNA, 1% EHI, 0% gliosis) y confirman, estadísticamente ( $p < 0,05$ ), que las complicaciones durante la gestación contribuyen en mayor medida a producir lesiones de SG, que los problemas derivados del parto o de las primeras horas del periodo neonatal.

### **3.2. PREMATUROS MUERTOS PERIPARTO.**

Gracias a los avances en obstetricia y al meticuloso control que se hace de las gestaciones, las complicaciones en el momento del parto han disminuido notablemente en las últimas décadas. Aunque durante mucho tiempo se ha considerado que dichas complicaciones eran una de las principales causas de parálisis cerebral, recientemente se considera que la contribución del parto no es tan importante (*Nelson y Ellenberg, 1984; Gaffney et al., 1994; Becher et al., 2004*). Esto es especialmente cierto para los prematuros, que por su bajo peso al nacimiento no suelen presentar muchas complicaciones en el momento del parto.

Separar qué lesiones se han producido anteparto y qué lesiones son intra o postparto tiene una enorme importancia médico legal y clínica (*Sims, 1985; Squier 2002*). Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura ningún trabajo reciente que esté específicamente diseñado para determinar qué porcentaje de lesiones se producen en el momento del parto o neonatal precoz. Los que versan sobre el tema son de finales de los 80 o principios de los 90 (*Nelson et al., 1986; Blair y Stanley., 1988; Nelson et al., 1991*), atribuyendo al parto el 13% de las parálisis cerebrales. Por otro lado, la mayor parte de las revisiones de neuropatología neonatal mezclan los resultados obtenidos en recién nacidos de pocas horas de vida con los que viven más tiempo y en series de autopsia lo equiparan en muchas ocasiones con los muertos intraútero (*Paneth et al., 1990, Iida et al., 1993; Golden et al., 1997; Gilles et al., 1999; Noronha et al., 2001*).

Para solventar este problema, hemos separado de la serie a todos aquellos prematuros nacidos vivos que fallecen en el momento del parto o en las horas inmediatas tras el parto, sin llegar en ningún caso a superar las primeras 24 horas de

vida extrauterina. De esta forma queremos determinar cuál es la contribución real del momento del parto y del periodo neonatal precoz en la incidencia de lesiones neuropatológicas.

Estudiamos 294 casos, el 44% del total de la serie. Las edades gestacionales oscilaron entre 13 y 36 s.e.g. El 13% no tuvieron lesiones, el 68% tiene lesiones únicas y el 18% asocian más de una lesión neuropatológica.

La **patología hemorrágica** aguda es con mucho la lesión neuropatológicas más frecuente, ya que la presentaron el 79%. Se distribuye de la siguiente forma: lo más frecuente es encontrar microhemorragias parenquimatosas (59%), seguido por la hemorragia intraventricular (33%) y por último por la hemorragia subaracnoidea (21%). Estas cifras son más elevadas que las encontradas en lo muertos anteparto y es lógico puesto que las lesiones hemorrágicas son muy comunes en las primeras horas de vida. Fue muy infrecuente encontrar patología hemorrágica crónica, identificándose únicamente excrecencias en el 2% de los casos y un caso de dilatación ventricular y otro de hidrocefalia que suponen un porcentaje muy bajo con respecto al total (0,3%) Si tenemos en cuenta la secuencia temporal de la evolución de las lesiones hemorrágicas (*Becher et al., 2004*), con total seguridad éstas se produjeron intraútero. El 17 % de los casos presentan edema cerebral, la cifra más elevada en los grupos establecidos según el momento de la muerte.

La patología de la **sustancia blanca** es mucho menos frecuente que la patología hemorrágica y es más frecuente observarla en forma de gliosis (5%) que de necrosis (1%). Las microcalcificaciones se observaron en el 2% de los casos. Estas lesiones de la SB son menos frecuentes que las encontradas en los muertos anteparto, y por la secuencia temporal previamente descrita, probablemente, sean todas antenatales, especialmente la gliosis y las microcalcificaciones.

En cuanto a la patología de **sustancia gris**, observamos necrosis neuronal aguda en el 2% de los casos y encefalopatía hipóxico-isquémica únicamente en el 1% de los casos. Para poder ver necrosis neuronal aguda o encefalopatía hipóxico-isquémica han debido transcurrir al menos 6 horas desde el suceso. Pueden ser achacables al momento del parto sólo si han vivido 6 horas o el parto fue muy prolongado. La gliosis de la SG

es muy infrecuente, ya que sólo hemos encontrado un caso aislado. Si comparamos con las lesiones anteparto, la patología de la SG es mucho menos frecuente en el periparto, de forma que las complicaciones durante la gestación son mucho más importantes para desarrollar lesiones en la SG, que las complicaciones surgidas en el periodo periparto y esta diferencia es estadísticamente significativa.

Por tanto, podemos concluir que en el periparto se produce básicamente dos tipos de lesiones, hemorrágicas agudas, principalmente en forma de microhemorragias, y edema cerebral y que el periparto tiene menor contribución en la aparición de lesiones parenquimatosas que la propia gestación. Todas las diferencias encontradas son estadísticamente significativas, si comparamos las lesiones neuropatológicas según el momento de la muerte con  $p < 0,05$ .

### **3.3. PREMATUROS MUERTOS POSTPARTO. TIEMPO DE VIDA EXTRAUTERINA.**

Como se ha referido anteriormente, muchos de los trabajos sobre prematuros mezclan las lesiones en los recién nacidos de pocas horas de vida con las de aquellos que sobreviven más tiempo, llegando a equiparar los que mueren en las primeras horas con los que lo hacen al mes (*Paneth et al., 1990; Iida et al., 1993; Golden et al., 1997; Gilles et al., 1999; Noronha et al., 2001*). Otros no especifican cuánto tiempo han vivido (*Becher et al., 2004; Bell et al., 2005*). En este apartado se discutirán también las lesiones que observamos según el tiempo de vida extrauterina.

Este grupo incluyó 173 casos (el 26% del total de autopsias estudiadas), que tenían edades gestacionales comprendidas entre 21 y 36 s.e.g. El tiempo vivido osciló entre 1 día (70 casos; 41%) y un máximo de 180 días. De los tres grupos estudiados según el momento de la muerte, éste es el que presenta la mayor cantidad de lesiones neuropatológicas. Sólo un 2% no mostraron ningún tipo de lesión, mientras que el 36 % presentaron lesión única frente a un 62% que asoció más de una lesión.

También aquí la **patología hemorrágica** aguda es la lesión neuropatológica más frecuente aunque lo es en menor cuantía que en los dos grupos anteriores y variando su patrón. El 42% presentó hemorragia intraventricular, que es una cifra mucho mayor a la

observada anteparto (11%) o periparto (33%). Estos datos están en concordancia con las series publicadas y además cuadran con las características de hemorragia intraventricular, que se produce con mayor frecuencia en prematuros, tras 12 horas de vida. (*Paneth et al., 1990; Iida et al., 1993; Golden et al., 1997; Gilles et al., 1999; Noronha et al., 2001; Becher et al., 2004; Bell et al., 2005*). La mayor parte de la patología hemorrágica evolucionada es muy importante en este grupo, donde un 13% mostraron excrescencias de la matriz germinal, un 20% dilatación ventricular posthemorrágica e hidrocefalia un 2%. La fibrosis o siderosis meníngea fue un 13%. Lógicamente, estos datos se explican por el tiempo de supervivencia, que permite que las lesiones hemorrágicas evolucionen (*Morales, 2002; Becher et al., 2004; Volpe, 2008*). No hay datos en la bibliografía sobre lesiones evolucionadas. El edema cerebral estuvo presente en el 15%, cifra similar a la de los muertos periparto. Si desglosamos el edema, según el tiempo de vida extrauterina, la mayor parte de los casos se concentran en el primer día de vida donde el 24% de los casos lo presentaron.

De los tres grupos este es el que tiene más **patología en la SB**, principalmente en forma de gliosis (34%) seguida en frecuencia por la necrosis de la SB (9%) y la presencia de microcalcificaciones (6%). Comparando esta incidencia con la de los muertos anteparto o periparto, se constata que es mucho más alta y que tiene significación estadística ( $p < 0,05$ ). Por tanto, aunque existe una contribución antenatal a las lesiones de la SB, la mayor parte se van a producir en el periodo neonatal, principalmente en forma de gliosis, y podrían ser el sustrato de alteraciones de tipo cognitivo y del comportamiento (*Kinney et al., 2006*). Las frecuencias están dentro de las publicadas en otras series (*Sims, 1985; Ellis et al., 1988; Paneth et al., 1990; Iida et al., 1993; Burke et al., 1995; Golden et al., 1997; Gilles et al., 1998; Bell et al., 2005*).

La patología de la **sustancia gris** es también muy relevante ya que la presentó el 44%. La distribución de las lesiones fue la siguiente: necrosis neuronal aguda (15%), encefalopatía hipóxico-isquémica (23%) y gliosis de sustancia gris (8%). Las cifras entre dentro de lo publicado en la literatura (*Skullerud et al., 1986; Graffe, 1994; Golden et al., 1997; Bell et al., 2005; Pierson et al., 2007*). Comparando este grupo, con los dos grupos anteriormente expuestos podemos ver que el momento de parto prácticamente no contribuye a las lesiones de la SG y que se pueden producir lesiones durante la gestación pero de forma limitada. Es en la vida postnatal cuando se van a

producir más lesiones la SG. Estas diferencias son también estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Así mismo, es en este grupo donde se observa el mayor número de infartos con 12 casos, que supone un 7%.

Por último, si comparamos las lesiones en función del **tiempo de vida postnatal**, observamos que las lesiones hemorrágicas agudas, especialmente la hemorragia intraventricular, se van producir dentro de las primeras 48 horas de vida, lo mismo que la patología de la SG. Sin embargo las lesiones hemorrágicas crónicas y la patología de la SB son más frecuentes en aquellos prematuros que sobrepasan la semana de vida. Hay que destacar que la mayor parte de las necrosis de sustancia blanca se producen en los prematuros que viven más de una semana y en cambio la gliosis de SB se produce por igual, independientemente del tiempo de vida extrauterina. La patología de sustancia gris, tanto la NNA, EHI y Gliosis de SG, son más frecuentes a partir del segundo día de vida extrauterina. Las diferencias observadas entre los grupos establecidos según el tiempo de vida son estadísticamente significativas.

Por tanto, aunque existe contribución del periodo antenatal y, en menor medida, del momento de parto, es a partir del primer día de vida de vida cuando se van a producir el mayor número de lesiones neuropatológicas siendo, por tanto, éste el momento de poder prevenir las y tratarlas (*Gunn y Benner, 2008*).

La patología principal asociada en los prematuros con vida postnatal, son las malformaciones que suponen el 35% casos, la membrana hialina que es el 32% y, en tercer lugar, las infecciones en los recién nacidos, con 22 casos, que suponen un 13%. La contribución de estas patologías en el desarrollo de lesiones neuropatológicas se comentará en el siguiente apartado.

#### **4. GESTACIONES MÚLTIPLES *versus* GESTACIONES ÚNICAS.**

El número de gestaciones múltiples ha aumentado significativamente en los últimos años, principalmente por el empleo de técnicas de reproducción asistida. (*Callahan et al., 1994, Jiménez y cols., 2008*). Los recién nacidos pretérmino procedentes de gestaciones múltiples tienen mayor morbi-mortalidad y, especialmente,

un mayor riesgo neurológico (*Perlman et al., 1997; Hemming et al., 2008*). Sin embargo, el aumento de la morbilidad neurológica no siempre se explica por la prematuridad y el bajo peso al nacimiento (*Grether et al., 1993*). Las teorías que existen para explicarlo apuntan a cambios hemodinámicos asociados al síndrome de transfusión feto-fetal o a la muerte intraútero de uno de los gemelos, de forma que los gemelos monocigotos tienen peores cifras de supervivencia que los gemelos dicigóticos (*Pharaoh y Cooke, 1996*).

La gran mayoría de trabajos recogen mayor morbilidad neurológica en los prematuros provenientes de gestaciones múltiples (*Forsbald et al., 2007; Hayes et al., 2007*) aunque algunas series recientes que comparan clínicamente prematuros provenientes de gestaciones únicas (GU) y múltiples (GM), no encuentran diferencias en la evolución (*Qiu et al., 2008*).

Este trabajo incluye un elevado número de prematuros de gestaciones múltiples (126 GM, 537 GU) lo que permite tipificar cuales son sus lesiones neuropatológicas características y, a la vez, establecer una comparación con un grupo similar de gestaciones únicas. Ambos grupos son prácticamente superponibles, con una semana de diferencia en la media de edad gestacional, a favor de las gestaciones únicas, 100 g de diferencia en el peso medio, el mismo porcentaje de sexos y, aproximadamente, con el mismo tiempo medio de vida postnatal. Por tanto, los dos grupos de estudio son muy similares, por lo que las diferencias encontradas en las lesiones neuropatológicas pueden ser atribuidas a la gemelaridad.

Se ha realizado la comparación grupo a grupo en función de la edad gestacional y del momento de la muerte y las principales diferencias encontradas corresponden al grupo de  $\geq 24$  semanas, especialmente en los nacidos vivos. En el resto de grupos no hay diferencias significativamente estadísticas para ninguna de las lesiones neuropatológicas estudiadas.

Centrándonos en el grupo de  $\geq 24$  s.e.g. nacidos vivos provenientes de GM y comparando con el grupo similar de GU, observamos que la hemorragia intraventricular, además de ser más frecuente, es más severa con un porcentaje bastante más alto de dilatación ventricular posthemorrágica (20% en GM frente a 13% en GU). Este dato es acorde a lo publicado en otras series (*Hayes et al., 2007*). Las

microhemorragias y las excrecencias de la matriz germinal son similares y la hemorragia subaracnoidea, la fibrosis/siderosis meníngea es algo mayor en los  $\geq 24$  semanas, nacidos vivos, provenientes de GM. Las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas.

La frecuencia de necrosis neuronal aguda es mayor en las GM (23% versus 11% en GU) y los infartos parenquimatosos son mucho más comunes en los gemelos (14% versus 4% en GU). Las diferencias entre NNA e infartos entre las GU y GM son estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

No se han sido posible establecer comparaciones de estos hallazgos con las series publicadas de gemelos porque la mayor parte se centran en el síndrome de transfusión feto-fetal, que se discutirá posteriormente, o se centran en un único tipo de lesión, principalmente hemorrágica (*Hayes et al., 2007*) o de la sustancia blanca (*Resh et al., 2004*).

Por tanto, podemos concluir que las gestaciones múltiples conllevan un mayor riesgo neurológico que las gestaciones únicas, especialmente en los prematuros de 24 o más semanas de edad gestacional, con lesiones más frecuentes y más severas. El síndrome de transfusión feto-fetal se discutirá con las causas de lesión neuropatológica.

## **5. LESIONES NEUROPATOLÓGICAS Y PATOLOGÍA PRINCIPAL DE LA AUTOPSIA.**

### **5.1. INFECCIÓN PLACENTARIA.**

La corioamnionitis es una causa conocida de parto prematuro (*Hillier et al., 1995*). La exposición *in útero* a la inflamación aguda también se ha relacionado con el desarrollo de lesiones neuropatológicas en el neonato, principalmente hemorragia intraventricular y patología de la sustancia blanca (*Nelson y ElleMBERG, 1986; Grafe, 1994; Dammann y Levinton, 1997; Grether y Nelson, 1997; Redline et al., 1998; Barshiri et al., 2006; Andrews et al., 2008*). El mecanismo por el que una infección de la placenta podría ocasionar lesión neuropatológicas ha sido descrito por varios autores

(*Levinton et al., 1993; Damman et al., 1997; Adinolfi, 1993; Andrews et al., 2008*). La infección placentaria produciría una liberación de citoquinas, interleukinas y prostaglandinas que favorecen las contracciones uterinas y, por tanto, el desencadenamiento de un parto prematuro. Además, estas mismas sustancias son capaces de producir daño cerebral, especialmente en la sustancia blanca. Las citoquinas, a través de la liberación de interleukinas, especialmente IL-6, activarían los astrocitos, produciendo gliosis y su vez resultarían dañados, favoreciendo su necrosis (*Squier, 2002*). También se ha considerado la posibilidad de embolias sépticas desde la placenta, para justificar las lesiones de sustancia blanca (*Volpe, 2001*).

Aunque se ha demostrado la elevación de estas sustancias en el líquido amniótico (*Yoon et al., 1997*), la existencia de una asociación entre una infección materna durante la gestación y la presencia de parálisis cerebral es un hecho que no ha sido probado hasta el momento. Varios estudios epidemiológicos han demostrado asociación mientras que otros todo lo contrario. Entre los primeros están los de *Gilles et al., 1988; Sims et al., 1985; Ellis et al., 1988* y *Squier et al., 1992*. donde una proporción de las gestaciones afectadas de corioamnionitis, que terminan en muerte fetal intrauterina o neonatal precoz, muestran en el estudio postmortem del sistema nervioso central lesiones en la SB, describiendo necrosis de la SB en un 8%-20% de los casos. Sin embargo trabajos que relacionaron los antecedentes clínicos y los obstétricos de los recién nacidos con patología de la SB no encontraron ningún tipo de asociación (*Gaffney et al., 1994*).

En cuanto a la hemorragia intraventricular, trabajos, como los de *Levinton et al., 1999; Vergani et al., 2000* y *Linder et al., 2003*, encuentran asociación entre la corioamnionitis y la HIV, mientras que *Vergani et al., 2004*, en un estudio posterior al previamente citado, no encuentra asociación. *Rocha et al., 2007*, encuentra asociación con la necrosis de la SB, pero no con la hemorragia intraventricular. *Andrews et al., 2008* hacen una valoración neurológica de 241 niños de 6 años, que fueron prematuros por una infección intrauterina, sin encontrar relación entre la infección y la presencia de parálisis cerebral. Ese mismo año, *Reiman et al. 2008*, tampoco encontraron asociación cuando estudiaron todas las placentas de los prematuros con lesiones cerebrales en resonancia.

De todo esto se deduce que no ha sido demostrada de una forma concluyente la asociación entre una infección intrauterina y la presencia de posteriores lesiones neuropatológicas.

En nuestra revisión, los prematuros que mostraron infección placentaria al nacimiento son muy numerosos (220 casos, lo que supone un 33% del total), con ambos sexos representados por igual. La mayor parte de los casos se distribuyeron entre las semanas 17 y la 25, descendiendo notablemente a partir de ese momento. Se produjo muerte intraútero sólo en 34 casos (15%).

Estos prematuros presentan fundamentalmente patología hemorrágica aguda (76%), siendo la mayor parte microhemorragias (61%), seguido de la hemorragia intraventricular (35%). Sin embargo, la patología de la SB o de la SG es muy poco frecuente con aislados casos (como máximo el 1%). Estas cifras de lesiones de la SB están muy por debajo de las anteriormente publicadas en series de autopsia (*Gilles et al., 1983, Sims et al., 1985, Ellis et al., 1988, Squier et al., 1992*). La discrepancia entre nuestros resultados y otras revisiones probablemente se deba a la baja edad gestacional que presentan nuestros prematuros. La mayor parte de los fetos de nuestra serie con corioamnionitis están en torno a la semana 20-25 y es conocido que la mayor vulnerabilidad de la SB es a partir de la semana 24 y especialmente a partir de la 28 (*Squier, 2002; Folkerth, 2005*). En nuestra serie, de los 220 casos de corioamnionitis, 186 están eran <24 s.e.g. y las series publicadas incluyen prematuros de mayor edad gestacional.

Por tanto, en nuestra serie sólo observamos relación entre la infección placentaria y la patología hemorrágica aguda, siendo la asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

## **5.2. ANOXIA PLACENTARIA.**

Es la segunda patología en frecuencia en los prematuros de nuestra serie y la principal responsable de las muertes intraútero. Estudiamos 162 casos, que suponen el 24% de total. La edad gestacional osciló entre 14 y 36 semanas. La frecuencia de anoxia de origen placentario en el total de autopsias realizadas en esos años es mayor, pero

debido al grado de maceración de los fetos no han sido incluidos en este estudio. Esto hace que las lesiones neuropatológicas puedan estar infravaloradas, especialmente las de tipo parenquimatoso.

Por el elevado número de casos y para facilitar el trabajo se han agrupado todas las posibles causas de anoxia de origen placentario en un solo grupo y se incluyen lesiones placentarias como infartos, estenosis y nudos de cordón, hematomas placentarios (Ver Material y Métodos). El desglose consta en los resultados (tabla 23).

En la literatura, la anoxia de origen placentario, principalmente los infartos en la placenta, se ha relacionado con la presencia de lesiones neuropatológicas principalmente de la SB y hemorragia intraventricular (*Sims et al., 1985, Gaffney et al., 1994; Burke et al., 1995*). Estudios experimentales realizados con crías de oveja, reflejan estos mismos resultados, pero poniendo de manifiesto que también se producen lesiones de sustancia gris ya que la anoxia induce apoptosis en las células neuronales en desarrollo (*Ress et al., 1999; Burke et al., 2006*).

En nuestra serie hemos encontrado todo tipo de lesiones. La patología hemorrágica aguda es la lesión más frecuente (70%), distribuidas entre microhemorragias (54%), hemorragia subaracnoidea (22%) y con menor frecuencia hemorragia intraventricular (15%). Sin embargo, en este grupo, la patología de la SB, aunque es más frecuente que en los casos de infección placentaria, no es demasiado elevada (un 7% de los casos mostraron gliosis y un 2% necrosis).

El dato más importante que encontramos en el grupo es que la anoxia de origen placentario contribuye a la patología de la SG. Se observaron casos de necrosis neuronal aguda (el 9%) y encefalopatía hipóxico-isquémica (8%). Aunque esta relación está poco descrita, hay algunas publicaciones que si resaltan la contribución de la anoxia placentaria a lesiones en la sustancia gris (*Ress et al., 1999, Lodygensky et al., 2008*).

Por tanto, podemos concluir que la anoxia de origen placentario causa fundamentalmente lesiones hemorrágicas, aunque puede contribuir a la aparición de lesiones parenquimatosas, especialmente en la SG producidas antenatalmente. No obstante, no hemos demostrado significación estadística en ninguno de los dos casos.

### 5.3. MALFORMADOS.

Hasta el momento existen pocos artículos que relacionen malformaciones congénitas con lesiones cerebrales pero a juzgar por las fechas de los artículos publicados hay un creciente interés por este tema (*Blair et al., 2007; Pharoah, 2007; Garne et al., 2007*). Se conoce la asociación entre las cardiopatías congénitas y la parálisis cerebral (*Miller et al., 2007; Johnston, 2007*) pero no está aclarada la relación con otras malformaciones fuera del SNC (*Nelson y Chang., 2008*).

En nuestra serie hay 127 prematuros que asocian malformaciones, excluidas las del SNC. Como se han incluido sólo aquellas malformaciones que son consideradas suficientemente graves como para generar complicaciones en el periodo neonatal, el grupo final de prematuros malformados lo forman 103 casos, donde la malformación constituye la patología principal de la autopsia, lo que supone el 15% del total de la muestra. La edad gestacional osciló entre 16 y 36 semanas, pero la mayor parte de los casos se localizan entre las semanas 30 y 36, con un peso medio de 1701 g. La mayoría tuvieron vida postnatal (59%).

El grupo presenta, de forma frecuente, lesiones neuropatológicas y asociación de más de una lesión (el 56% tuvo más de una lesión, el 36% una lesión y sólo un 8% no presentó lesiones).

Hay que destacar, considerando las lesiones neuropatológicas de forma independiente, que la **gliosis de la SB** es lesión más frecuente en el grupo (38%), por encima de las la hemorragia intraventricular (18%), las microhemorragias parenquimatosas (37%) o la hemorragia subaracnoidea (16%). La **patología hemorrágica crónica** también es frecuente en este grupo, supone el 17%, con presencia de excrecencias en el 10% de los casos, dilataciones ventriculares en el 15% e hidrocefalia en el 2%. Se pudo identificar signos de sangrado evolucionado en la meninge en el 11%. La patología de la SG, también alcanzó cifras elevadas en este grupo (necrosis neuronal aguda 10%, encefalopatía hipóxico-isquémica 17%, gliosis de la SG 9%).

Resumiendo los datos expuestos, hay que destacar que **predominan las lesiones evolucionadas y difusas sobre las agudas o focales**, lo que indicaría que la malformación comienza a afectar al feto durante la gestación y posteriormente le predispone a mayores complicaciones perinatales que incrementan sus lesiones neuropatológicas. Existe asociación estadísticamente significativa entre la presencia de malformaciones y patología hemorrágica crónica, la gliosis de sustancia blanca, la encefalopatía hipóxico-isquémica, la gliosis de sustancia gris y los infartos parenquimatosos ( $p < 0,05$ ).

No hemos podido comparar estos resultados porque no hemos encontrado ningún artículo similar en la literatura. Sin embargo, está descrita la asociación de malformaciones craneales o atresia intestinales con mayor incidencia de parálisis cerebral (*Blair et al., 2007; Pharoah, 2007; Garne et al., 2007*).

#### 5.3.1. CARDIÓPATAS.

Los **cardiópatas** prematuros de la serie son 16 (el 2% del total y el 15% de los malformados) y presentaron la patología más severa de todos los malformados. Todos menos tres, tuvieron vida extrauterina, con una media de 21 días y un rango entre 1 y 180 días. Todos ellos presentaron lesiones neuropatológicas y el 63% tuvo más de una lesión, con un patrón muy característico.

La patología **hemorrágica crónica** predominó sobre la aguda (38% frente a 13%). La distribución detallada sería la siguiente: 13% tuvo tanto hemorragia intraventricular como microhemorragias. No se encontraron casos de hemorragia subaracnoidea. Presentaron excrescencias de la matriz germinal un 31%, dilatación posthemorrágica de los ventrículos un 25% y fibrosis o siderosis meníngea un 31%. El edema alcanza una cifra del 18%.

Existe un predominio claro de la **patología difusa de la sustancia blanca**. El 56% de los casos tienen gliosis de la SB, que es la lesión neuropatológica más frecuente del grupo, muy por encima de la necrosis la SB con sólo un caso. En cuanto a la patología de la SG, no se observaron lesiones focales pero, sin embargo, las lesiones

más difusas y evolucionadas fueron muy frecuentes (encefalopatía hipóxico-isquémica 50% y gliosis de la SG 13%). Un 6 % tuvo infartos intraparenquimatosos.

Un hecho a resaltar en los cardiópatas es que un 38% presentó **trastornos de la migración neuronal**. Este hecho se puede relacionar con la importante incidencia de gliosis de la SB. Las neuronas durante la gestación migran desde la matriz germinal subependimaria hasta la corteza, su lugar de destino final. La sustancia blanca tiene la función de guiar a esas neuronas y, por tanto, si la guía está dañada, muchas de las neuronas no alcanzan su destino (*Squier, 2002; Kinney et al., 2004*).

Muchos de los artículos publicados achacan el daño cerebral que presentan los cardiópatas a la cirugía cardíaca realizada en edades muy tempranas, con técnicas quirúrgicas agresivas que incluyen circulación extracorpórea. Sin embargo, la mayor parte de los casos recogidos en esta serie no han sido sometidos a cirugía y ya mostraban extensas y severas lesiones neuropatológicas que pueden atribuirse a los problemas circulatorios derivados de la malformación cardíaca que pueden originar isquemia, intraútero y durante la vida postnatal, agravando las lesiones. Nuestros hallazgos son similares a los comunicados por *Ortega y cols. 1996*. Sin embargo, hasta el momento, no se ha reconocido la capacidad de las malformaciones cardíacas para causar daño cerebral intraútero, pero nuestros datos avalan esta teoría, puesto que los prematuros cardiópatas muertos intraútero o a los pocos días de vida, muestran lesiones severas y muy evolucionadas que tienen que haberse producido por fuerza intraútero.

#### **5.4. MEMBRANA HIALINA.**

La enfermedad de la membrana hialina es la patología pulmonar típica del recién nacido prematuro. Es muy raro que la presenten niños por encima de los 2500 g de peso y es más frecuente en varones. Factores que predisponen a su aparición son la diabetes gestacional, las gestaciones múltiples y el nacimiento por cesárea. Las membranas hialinas están formadas por el revestimiento alveolar necrosado, mezclado con restos de aspiración de líquido amniótico y de fibrina y puede verse a las pocas horas de nacer. La lesión evoluciona hasta llegar a una última fase fibroproliferativa (*Gilbert-Barness 2007*). El uso antenatal de corticoides y el empleo de surfactante ha disminuido mucho la incidencia (*Dammann et al., 2007; Halliday, 2008*).

En nuestra serie hay 58 casos con membrana hialina, con un predominio claro de los varones (62% frente a 38%) y con un número elevado de prematuros que provienen de gestaciones múltiples (36%). La edad gestacional estaba comprendida entre 23 y 34 semanas, siendo la edad gestacional más frecuente las 24 semanas, con 10 casos. Todos tuvieron lesiones severas en el SNC, siendo frecuente la asociación entre ellas.

La serie más amplia de prematuros con membrana hialina es la de *Lenoir et al. 1994*, con 1157 casos procedentes de un estudio multicéntrico. Los autores describen lesiones neuropatológicas severas en el 19,5% de los casos, aunque no especifican la distribución de las lesiones.

La enfermedad de la membrana hialina se ha relacionado con la presencia de hemorragia intraventricular, independientemente de la edad gestacional (*Nakamura et al., 1990*). Nuestros hallazgos corroboran estos datos puesto que la incidencia de hemorragia intraventricular en nuestros casos es del 60%. También encontramos lesiones hemorrágicas evolucionadas, ya que hubo dilatación posthemorrágica en el 19%, hidrocefalia en el 2%, excrecencias de la matriz germinal en el 14% y signos de sangrado evolucionado en la meninge en un 10%. Es frecuente (22%) que coexistan lesiones hemorrágicas agudas y crónicas. Fue estadísticamente significativa la asociación entre enfermedad de las membranas hialinas y la HIV y la patología hemorrágica evolucionada ( $p < 0,05$ ). No hemos encontrado publicaciones que hagan referencia a la patología hemorrágica evolucionada.

La enfermedad de la membrana hialina también se ha relacionado con la leukomalacia periventricular (*Martí-Bonmatí y cols., 2001*). En nuestra serie es más frecuente la gliosis que la necrosis de la SB (26% frente a 9%), pero posiblemente se deba a que en la mayor parte de los artículos no se tiene en cuenta la gliosis o la equiparan a la necrosis. La asociación con la gliosis fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

No hemos encontrado reflejada en la literatura la importancia de las lesiones de la SG en la membrana hialina. La enfermedad de la membrana hialina es, de todas las

patologías antenatales y postnatales no malformativas, la que más lesiones de la SG asocia en nuestra serie: necrosis neuronal aguda supone (24%), encefalopatía hipóxico-isquémica (22%) y la gliosis de la SB (3%). Hubo 6 casos de infartos parenquimatosos. Hemos encontrado asociación estadísticamente significativa con todas estas lesiones ( $p < 0,05$ ).

Por tanto, la membrana hialina sigue siendo una causa muy importante de las secuelas neurológicas en los prematuros, que tienen una incidencia muy alta de hemorragia intraventricular, de lesiones de la SG, de gliosis de la SB y de infartos parenquimatosos. La primera de ellas es fácilmente detectable mediante técnicas de imagen pero las otras dos, no lo son y pueden constituir el sustrato morfológico de las secuelas neurológicas de los prematuros que desarrollan en su vida postnatal enfermedad de membranas hialinas. Nuestra serie, por de ser de autopsias, recoge los casos más severos, pero no hay duda de la importancia la enfermedad de la membrana hialina en el desarrollo de lesiones neuropatológicas en los prematuros.

## **5. 5. ANOXIA NEONATAL.**

Los accidentes hipóxico-isquémicos están considerados como la principal causa de lesión neuropatológica. La isquemia es un déficit en el flujo sanguíneo y la anoxia un déficit en el aporte de oxígeno (*Squier, 2002*). Normalmente se consideran de forma conjunta porque se asocian en muchas ocasiones. No obstante algunos trabajos experimentales demuestran que la isquemia juega un papel más importante que la anoxia a la hora de producir lesiones (*García Alix y cols., 1995*).

Este grupo recoge 56 casos, lo que supone el 8% de los casos. De ellos, 33 (59%) son de sexo masculino y 23 (41%) de sexo femenino. En 19 casos (34%) se produjo la muerte intraútero y no hubo causa de muerte en la placenta. El 48% murieron periparto y el 18% restante vivieron postnatalmente entre 1 y 10 días.

En este grupo predominaron los que presentaron una única lesión (68%) frente al 23% que tuvo más de una lesión. Sólo el 9% no mostraron lesiones.

La patología anóxica neonatal causa fundamentalmente lesiones hemorrágicas agudas, especialmente microhemorragias (54%), hemorragia intraventricular (25%) y hemorragia subaracnoidea (20%). La anoxia neonatal se ha relacionado con la presencia de hemorragia intraventricular (*Nakamura et al., 1990*) y la anoxia aguda durante el momento del parto con la hemorragia subaracnoidea (*Squier, 2002*). En nuestra serie se confirman estos patrones ya que existe en este grupo un elevado número de prematuros que mueren periparto y la hemorragia subaracnoidea es la tercera más alta de la serie. La patología hemorrágica crónica es muy poco frecuente (4%) y es en forma de dilatación ventricular posthemorrágica. No se han identificado casos de excrecencias o de fibrosis meníngea. El edema cerebral supuso el 16%.

En cuanto a la patología de la SB, la lesión difusa es la más frecuente, (gliosis de la SB 13% y necrosis de la SB 5%). Comparando con el resto de patologías de la vida extrauterina, es la que menos lesiones de la sustancia blanca produce y lo mismo sucede con las de la sustancia gris (7% con necrosis neuronal aguda, 7% con encefalopatía hipóxico-isquémica y un 2% de gliosis de la SG). No se han encontrado infartos.

Por tanto, la anoxia neonatal puede producir cualquier tipo de lesión neuropatológica, aunque principalmente se relaciona con patología hemorrágica aguda. La anoxia neonatal también puede producir lesiones de la SB y de la SG, aunque de todas las complicaciones de la vida postnatal descritas en este trabajo es la que menos lesiones produce y la que causa un mayor número de muertes intraparto.

## **5.6. INFECCIÓN NEONATAL.**

La infección perinatal o postnatal puede dar lugar a severas lesiones neuropatológicas. En el recién nacido prematuro se ha encontrado asociación entre la sepsis neonatal y la parálisis cerebral (*Murphy et al., 1997*). Nuestra serie incluye 23 casos con infección fetal, que suponen el 3,5% del total con una edad gestacional media de 27,5 semanas. Predominaron los prematuros de sexo masculino (64%). El peso medio fue de 1281 g. Todos nacieron vivos. Uno murió periparto y los 22 restantes vivieron entre 1 y 100 días, con una media de 19,6 días.

A pesar de que se han excluido los casos con afectación infecciosa directa del SNC, la presencia de lesiones neuropatológicas en este grupo es muy importante siendo, junto con la membrana hialina y las cardiopatías, lo que más afecta al SNC del prematuro.

La hemorragia intraventricular fue la lesión neuropatológica más detectada (70%). Con frecuencia asociaba patología hemorrágica evolucionada o complicaciones severas. Las excrecencias de la matriz alcanzan un 13%, la dilatación posthemorrágica un 22% e hidrocefalia en un 9% de los casos. Además, la meninge presentó fibrosis o siderosis en el 17%. Existe asociación estadísticamente significativa entre la infección neonatal y la presencia de HIV, dilatación ventricular e hidrocefalia ( $p < 0,05$ ).

No se ha identificado ningún caso de edema cerebral. El mecanismo de actuación de una infección que no produce una muerte aguda sino que va deteriorando el organismo de forma progresiva hasta producir un fracaso multiorgánico con shock hipovolémico (Anderson, 2007).

En cuanto a la **patología de la SB**, es la complicación perinatal que más contribuye a la **necrosis de la sustancia blanca** (el 17% presentó necrosis de la SB). Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) y se pone en relación con las citocinas, interleukinas y demás mediadores de la inflamación que se liberan en este tipo de procesos y que son capaces de dañar los astrocitos e inducirlos a producir más mediadores que contribuyen a incrementar el daño de la SB (Kinney *et al*, 2004). Corrobora esta teoría el que la gliosis de la SB alcanzó una cifra muy alta (35%) siendo después de las malformaciones la causa más frecuente de gliosis de la SB.

La infección neonatal es la segunda patología principal de la autopsia que asocia más lesiones de la SG, tras la enfermedad de las membranas hialinas. Un 22% de los casos mostraron lesiones focales con necrosis neuronal aguda. Las lesiones difusas en forma de encefalopatía hipóxico isquémica también fue del 22% y la gliosis de la SG se observó en el 13 % de los casos, siendo estadísticamente significativa en ambos casos. Estas cifras son similares a las encontradas en la enfermedad de las membranas hialinas, aunque el mecanismo patogénico es completamente diferente. En las membranas hialinas la dificultad respiratoria origina anoxia y por tanto daño cerebral. En el caso de

las infecciones neonatales es la hipoperfusión tisular secundaria al shock hipovolémico causado por sepsis la que juega el papel más relevante. Esto apoya la teoría de que la isquemia es igual o más dañina que la propia anoxia a la hora de producir lesiones neuropatológicas (*García Alix y cols., 1995*). Recientemente algunos artículos señalan que la presencia de factor de necrosis tumoral, molécula implicada en los mecanismos de la inflamación tisular, tiene la capacidad de dañar a las neuronas en desarrollo (*Bernardino et al., 2008*).

La infección perinatal en el prematuro es la complicación que contribuye en mayor medida a la presencia de lesiones neuropatológicas severas, tanto hemorrágicas, como de la SB y de la SG. Por ello, es de vital importancia prevenir las infecciones en todos los prematuros.

### **5.7. TRANSFUSIÓN FETO-FETAL.**

Las gestaciones monocoriales suponen el 1% de todas las gestaciones múltiples y, de éstas, un 15% van a desarrollar comunicaciones vasculares anómalas que darán lugar al síndrome de transfusión feto-fetal (*Nicolaidis et al., 1994*). La existencia de las comunicaciones lleva a posibles complicaciones para ambos fetos, donante y receptor. Los distintos tipos de comunicaciones se pueden poner de manifiesto mediante la inyección de un contraste o por Eco-Doppler siendo la más común, la anastomosis arterio-arterial pero también existen arterio-venosa o veno-venosa. Es importante detectar la presencia y el tipo de comunicación porque algunas conllevan un mayor riesgo para los fetos mientras que otras no suponen peligro (*Pharaoh, 2000*).

El feto donante será anémico y mostrará un retraso importante del crecimiento mientras que el receptor será poliglobúlico y presentará ascitis. Si la transfusión no se detecta a tiempo y no se trata rápidamente con existe un riesgo muy elevado de muerte de ambos fetos, especialmente del donante.

La incidencia de morbilidad neurológica como consecuencia del síndrome de transfusión feto-fetal es difícil de cuantificar y en las series de seguimiento prospectivo no encuentran un número elevado de gemelos que desarrollen parálisis cerebral (*Squier, 2002*).

Nuestra serie recoge 21 casos de transfusión feto-fetal, lo que supone el 3% del total pero el 16 % de las gestaciones múltiples. El 66% murió anteparto, el 29% periparto y el 5% restante sólo sobrevivió un día. En el 14% de los casos no se encontraron lesiones.

Las lesiones encontradas fueron **patología hemorrágica aguda** (76%), principalmente a expensas de microhemorragias (57%) y de hemorragia intraventricular (29%). Prácticamente no se identificó patología hemorrágica evolucionada ya que sólo un caso tuvo excrecencias de la matriz germinal subependimaria. El **edema cerebral** es el más alto de todos los grupos (30%). Este hecho se relaciona con muerte aguda que puede deberse a una caída brusca en el flujo sanguíneo, como consecuencia del shunt vascular que define este síndrome (*Pharoah, 2000*). En cuanto a la patología de la SB, un 10% presentó gliosis con microcalcificaciones en todos los casos. No se ha identificado necrosis de la SB. La patología de la SG fue de tipo agudo, en forma de necrosis neuronal aguda en el 10%. No se ha identificado encefalopatía hipóxico isquémica, ni gliosis de sustancia gris. Tampoco se han detectado infartos.

Si comparamos con la literatura, nuestros hallazgos no son tan relevantes como los descritos. Esta diferencia se debe principalmente a el gemelo que sobrevive es el que tiene mayor riesgo neurológico y nuestra muestra estudia mayoritariamente fetos muertos intraútero. Son los fetos supervivientes, los que están más representados en la literatura, puesto que los muertos intraútero suelen ser fetos muy macerados o papiraceos en los que resulta imposible estudiar el SNC (*Szymonowicz et al., 1986; Fusi et al 1990; Pharoah, 2000*). Sin embargo las cifras encontradas de hemorragia intraventricular, gliosis de la SB y de necrosis neuronal aguda son altas y mayores a las descritas en otras complicaciones antenatales.

Se puede concluir que el síndrome de transfusión feto-fetal contribuye de una forma importante en producir lesiones neuropatológicas en las gestaciones múltiples.

## **CONCLUSIONES.**

1. En nuestra serie, al contrario de lo publicado, es más frecuente la patología de la sustancia gris que la de sustancia blanca y las lesiones difusas de la sustancia blanca (gliosis) son más frecuentes que las lesiones focales (necrosis).
2. Los recién nacidos prematuros previables (<24 semanas de edad gestacional), presentan principalmente lesiones hemorrágicas agudas, aunque pueden asociar lesiones parenquimatosas.
3. Cualquier tipo de lesión neuropatológica (hemorrágicas, de la sustancia blanca, de la sustancia gris o edema cerebral) puede desarrollarse intraútero.
4. En los recién nacidos prematuros, las complicaciones del parto y periparto contribuyen menos a la producción de lesiones neuropatológicas que las surgidas durante la gestación o en los primeros días y semanas de vida.
5. Los prematuros gemelos presentan las mismas lesiones que los provenientes de gestaciones únicas, pero son más frecuentes y de mayor intensidad.
6. La corioamnionitis se asocia fundamentalmente con lesiones hemorrágicas agudas y edema y, con muy poca frecuencia, con lesiones parenquimatosas.
7. La anoxia de origen placentario se asocia con lesiones de la sustancia blanca y de la gris producidas durante la gestación.
8. La infección neonatal es la patología que se asocia con un mayor porcentaje de necrosis de sustancia blanca.
9. La membrana hialina y la infección neonatal son las dos complicaciones perinatales que más patología de la sustancia gris asocian.
10. Las malformaciones (especialmente las cardiopatías) muestran lesiones evolucionadas, hemorrágicas, de la sustancia gris y difusas de la sustancia blanca. Todas ellas se puede producir anteparto, sin relacionarse con complicaciones perinatales o con la corrección quirúrgica de la cardiopatía.
11. Las lesiones hemorrágicas agudas se asocian a episodios hipóxico-isquémicos agudos en todos los grupos estudiados.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Abernethy LJ, Cooke RW, Foulder-Hughes L. Caudate and hippocampal volumes, intelligence and motor impairment in 7-year-old children who were born preterm. *Pediatr Res.* 2004; 55:884-893.
- Adams JH and Jennet WB. Acute Necrotizing Encephalitis: a problem in diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967; 30(3): 248-260.
- Adinolfi M. Infectious diseases in pregnancy, cytokines and neurological handicap: a hypothesis. *Develop Med Child Neurol* 1998; 40: 571-3.
- American College of Obstetrics and Gynaecology. ACOG practice bulletin. Perinatal care at threshold of viability. Number 38, September 2002. American College of Obstetrics and Gynaecology. *Int J Gynecolo Obstet.* 2002; 79:181-8.
- Ancel PY, Livines F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierral V et al. Cerebral Palsy among Very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE Cohort Study. *Pediatrics* 2006; 117: 828-835.
- Anderson VM. (2007) Infectious Diseases. In *Potter's pathology of the Fetus and Infant.* Gilbert-Barness E, Kapur R, Oligny LL, Siebert JS (Editors). Mosby Elsevier.
- Andrews WW, Cliver SP, Biasini F, Peralta-Carcelem M, Rector R, Alriksson AI et al. Early Preterm Birth: Association Between in utero exposure to Acute Inflammation and Severe Neurodevelopmental Disability at 6 Years of Age. *Am J Obst Gynecol* 2008; 198(4):466.e1-466.e11.
- Armstrong DL, Sauls DL, Goddard-Finegold JG. Neuropathologic Findings in Short Term Survivors of Intraventricular Hemorrhage. *AJDC* 1987; 141:617-621.
- Arpino C, D'Argenzio L, Ticconi C, Di Paolo A, Stellin V, López I, Curatolo P. Brain damage in preterm infants: etiological pathways. *Ann Ist Super Sanita* 2005; 41(2): 229-237.
- Back SA, Gan X, Li Y, Rosenberg PA, Volpe J.J. Maturation-dependant vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion. *J Neurosci* 1998; 18:621-53.
- Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late Oligodendrocyte Progenitors Coincide with Developmental Window of Vulnerability for Human Perinatal White Matter Injury. *J Neurosci.* 2001. February 15; 21 (4): 1302-1312.
- Back SA, Rivkees SA. Emerging concepts in periventricular white matter injury. *Semin Perinatol* 2004; 28 (6):505-14.
- Banker BQ and Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy: a form of neonatal anoxic encephalopathy. *Arch Neurol* 1962; 7: 386-410.
- Barshiri A, Burstein E, Moshe M. Cerebral palsy and the fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinat Med* 2006; 34:5-12.
- Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernick E, Houn C et al. Antenatal Glucocorticoid Treatment and Cystic Periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med.* 1999; 341:1190-1196.

- Barkovich AJ. MR and CT evaluation of profound neonatal and infantile asphyxia. *Am J Neuroradiol* 1992; 13:959-72.
- Becher JC, Bell JE, Keeling JW, McIntosh N and Wyatt B. The Scottish perinatal neuropathology study: clinicopathological correlation in early neonatal deaths. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: F399-407.
- Bell JE, Becher JC, Wyatt B, Keeling JW, McIntosh N. Brain damage and axonal injury in a Scottish cohort of neonatal deaths. *Brain* 2005; 128:1070-1081.
- Bejar R, Wozniak P, Allard M et al. Antenatal Origin of neurologic damage in newborn infants.I. Preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:357-63.
- Berger R, Bender S, Sefkow S, Klingmuller V, Kenzel W, Jensen A. Peri/intraventricular haemorrhage: a cranial ultrasound study on 5286 neonates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 75:191-193.
- Bernardino C, Agasse F, Siwa B, Ferreira R, Grade S, Malva JO. Tumor Necrosis Factor-alpha Modulates Survival, proliferation and Neuronal Differentiation in neonatal subventricular zone cell cultures. *Stem cells* 2008. June 26 (Epus ahead of publication).
- Billiards SS, Pierson CR, Haynes RL, Folkerth RD, Kinney HC. Is the late preterm infant more vulnerable to grey matter injury than the term infant? *Clin Perinatol.* 2006; 33 (4):915-33.
- Blair E, Stanley FJ. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J Pediatr* 1988; 112:515-19.
- Blair E, Al Asedy F, Badawi N, Bower C. Is cerebral palsy associated with birth defects other than cerebral defects? *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 252-58.
- Bloch JR. Antenatal events causing neonatal brain injury in premature infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005; 34 (3):358-66.
- Bottoms SF, Paul RH, Iams JD, Mercer BM, Thom EA, Roberts JM. Obstetric determinants of willingness to perform caesarean delivery on survival of extremely low birth weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 960-66.
- Borch K, Greisen G. Blood flow distribution in the normal human preterm brain. *Pediatric Research* 1998; 43: 28-33.
- Braun A, Xu H, Hu F, Kocherlakota P, Siegel O, Chander P, Ungvari Z, Csiszar A, Nedergaard M, Ballabh P. Paucity of pericytes in germinal matrix vasculature of premature infants. *J Neurosci.* 2007; 27(44):12012-24.
- Brouwer A, Groenendaal F, Van Haastert I-L, Rademaker K, Hanlo P, de Vries L. Neurodevelopment Outcome of Preterm Infants with Severe Intraventricular Hemorrhage and Therapy for Post-Hemorrhagic Ventricular Dilatation. *J Pediatr* 2008; 152:648-54.
- Brown KJ, Killbride HW, Turnbull W, Lemanek K. Functional outcome at adolescence for infants less than 801g birth weight. Perceptions of children and parents. *J Perinatol.* 2003; 23:41-7.
- Brussen SH and Harry GJ. Diffuse white matter injury and neurologic outcomes of infants born very preterm in the 1990s. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2007; 36(4):386-95.

- Burke CJ and Tannenbergs AE. Prenatal Brain Damage and Placental Infarction- An autopsy study. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1995; 37:555-562.
- Burke C, Sinclair K, Cowin G, Rose S, Pat B, Gobe G, Colditz P. Intrauterine growth restriction due to uteroplacental vascular insufficiency leads to increased hypoxia-induced cerebral apoptosis in newborn piglets. *Brain Res*. 2006; 1098(1):19-25.
- Cabañas F, Pellicer A, Morales C, García-Alix A, Stiris TA, Quero J. The pattern of Hyperechogenicity in Thalamus and Basal Ganglia Studies by Color Doppler Flow Imaging. *Pediatr Neurol* 1994; 10:109-116.
- Cabañas F, Pellicer A, Valverde E, Morales C y Quero J. Lesión Cerebral en el niño prematuro. *RELAN* 1999; Supl 1: 203-9.
- Callahan TL, Hall JE, Ettner SL, Christiansen CL, Greene MF and Crowley WF: The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted reproduction Techniques to their incidence. *New England J Med* 1994; 331: 244-49.
- Carson SC, Hetzberg BS, Bowie JD, Burger PC. Value of Sonography in the diagnosis of intracranial Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia: a post-mortem study of 35 cases. *Am J Radiol* 1990; 155:595-601.
- Dammann O and Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines and brain damage in the preterm infant. *Pediatric Research* 1997; 42: 1-8.
- Dammann O, Allred E, Van Marter LJ, Dammann CEL, Levinton A. Bronchopulmonary Dysplasia is not Associated with Ultrasound-Defined Cerebral White Matter Damage in Preterm Newborns. *Pediatr Res* 2007, 55: 319-325.
- Del Bigio MR. Hemorrhagic Lesions. (2004). White matter lesions in the perinatal period. In: Golden JA, Harding BN (eds.). *Pathology and Genetics. Developmental neuropathology*, ISN Neuropath press, Basel. pp. 150-155.
- Denbow ML, Battin MR, Cowan F, Azzopardi D, Edwards AD and Fisk NM. Neonatal cranial ultrasonographic finding in preterm twins complicated by severe fetofetal transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:479-83.
- De Vries LS, Wigglesworth JS, Regev R, Dubowitz LM. Evolution of periventricular leukomalacia during the neonatal period and infancy: correlation of Imaging and postmortem findings. *Early Hum Dev*. 1988; 17(2-3):205-19.
- De Vries LS, Eken P, Groenendaal F et al. Antenatal Onset of haemorrhagic and/or ischaemic lesions in preterm infants: prevalence and associated obstetric variables. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998; 78: 51-56.
- De Vries LS, Rademaker KJ, Groenendaal F, Rademaker KJ, Hoogervorst B, Bruinse HW. Correlation between neonatal cranial ultrasound, MRI in infancy and neurodevelopmental outcome in infants with large intraventricular haemorrhage with or without unilateral parenchymal involvement. *Neuropediatrics* 1998; 29: 180-188.
- Díaz V, Berzosa J, Alonso E. Mortalidad y morbilidad inmediata y factores de riesgo en recién nacidos con extremado bajo peso al nacimiento. *Prog Obstet Ginecol* 2005; 48(4): 165-71.
- Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Duggan PJ et al. Natural History of Brain lesions in Extremely Preterm Infants Studied With Serial

- Magnetic Resonance Imaging From Birth and Neurodevelopmental Assessment. *Pediatrics* 2006; 118 (2): 536-548.
- Esiri MM and Oppenheimer DR. (1989) Neuropathology of the very young in *Diagnostic Neuropathology*, pp. 320-332, Blackwell Sci. publ. Oxford.
  - Ellis WG, Goetzman BW, Lindenberg JA. Neuropathologic Documentation of Prenatal Brain Damage. *AJDS* 1988; 142:856-866.
  - Faye-Petersen OM, Guinn DA, Wenstrom KD. Value of Perinatal Autopsy. *Obstet Gynecol* 1999; 94:915-20.
  - Folkerth RD, Keefe RJ, Haynes RL, Trachtenberg FL, Volpe JJ, Kinney HC. Interferon-gamma expresión in periventricular leukomalacia in the Human Brain. *Brain Pathol* 2004; 14:265-274.
  - Folkerth RD. Neuropathologic substrate of cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2005; 20(12):940-9.
  - Folkerth RD. Periventricular leukomalacia: overview and recent findings. *Pediatr Dev Pathol.* 2006; 9 (1): 2-13.
  - Folkerth RD. The neuropathology of acquired pre and perinatal brain injuries. *Semin Diagn Pathol.* 2007; 24(1): 48-57.
  - Friede RL (1989) *Developmental Neuropathology*, 2<sup>a</sup> ed. Springer-Verlag: Berlin.
  - Fusi L, Mc Parlan P, Fisk N, Nicilini U and Wigglesworth J. Acute Twin-Twin Transfusion: A posible mechanism for Brain damage Survivors after Intrauterine Death of Monochorionic Twin. *Obstet Gynecol* 1991; 78:517-520.
  - Gaffney G, Sellers S, Flavell V, Squier M, Johnson A. Case-control study of intrapartum care, cerebral palsy and perinatal death. *BMJ* 1994; 308: 743-50.
  - Gaffney G, Squier MV, Sellers S, Flavell V, Johnson A. Clinical associations of prenatal ischemic white matter damage. *Arch Diseases Childhood* 1994; 70: F101-6.
  - Galea P, Scott JM and Goel KM. Feto-Fetal Transfusion syndrome. *Arch Diseases Childhood* 1982; 57:781-794.
  - Gardosi J, Kadi SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ.* 2005; 331(7525):1113-7.
  - Garne E, Dolk H, Krageloh-Mann I. SPCE Collaborative Group. Cerebral palsy and congenital malformations. *Eur J Pediatr Neurol* 2007; 17 September (Epub ahead of print).
  - García Alix A, Stiris TA, Morales C, Hernández R, Valcarce M. Newborn piglet models to study perinatal brain damage. *Pediatr Research* 1995; 38:3, Abstract 67.
  - Gilbert-Barnes E. (2007). Respiratory System. In *Potter's pathology of the Fetus and Infant*. Gilbert-Barnes E, Kapur R, Oligny LL, Siebert JS (Editors). Mosby Elsevier. London.
  - Gilles FH and Murphy SF. Perinatal telencephalic leucoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969; 32 (5); 404-13.
  - Gilles FH, Leviton A, Dooling ED. *The developing human brain, growth and epidemiologic neuropathology*. Boston: John Wright, 1983.

- Gilles FH. (1997) Perinatal Neuropathology: Textbook of Neuropathology, cap. 9, 3ª ed., Davis R.L. y Robertson, D.M. (Eds.), pp. 331-185, Williams & Wilkins: Baltimore.
- Gilles FH, Leviton A, Golden J, Paneth N, Rudelli R. Groups of Histopathologic Abnormalities in Brains in very Low Birth weight Infants. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1998; 57: 1026-1034.
- Golden JA, Gilles FH, Rudelli R and Leviton A. Frecuency of Neuropathological Abnormalities in Very Low Birth Weight Infants. 1997 *J Neuropathol Exp Neurol* 56: 472-78.
- Golden JA. Neonatal White matter disease: new thoughts on an old problem. *Brain Pathol* 2000; 10: 791 (abstract).
- Goldenberg RL and Rouse DJ. Prevention of Premature Birth. *N Engl J Med* 1998; 339(5): 313-320.
- González González NL. Base de datos Perinatales Nacionales del año 2002. *Prog Obstet Ginecol* 2002; 45:510-516.
- González González NL, Medina V, Jiménez A, Gómez Arias J, Ruano A, Perales A, Pérez-Mendaña JM, Melchor JC. Bases de datos perinatales nacionales 2004. *Prog Obstet Ginecol*. 2006; 49(11):645-655.
- Goñi-de-Cerio F, Álvarez A, Caballero A, Mielgo VE, Álvarez FJ y cols. Early cell deaths in the brain of fetal preterms lambs alter hypoxic-ischemic injury. *Brain Res*. 2007; 1151:161-71.
- Grafe MR. The correlation of Prenatal Brain Damage with Placental Pathology. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53 (4): 407-15.
- Grafe MR, Kinney HC. Neuropathology associated with stillbirth. *Semin Perinatol*. 2002; 26(1):83-8.
- Gressens P, Richelme C, Kadhim HJ, Gadisseux JF, Evrard P. The germinative zone produces the most cortical astrocytes after neuronal migration in the developing mamalian brain. *Biol Neonate* 1992; 62: 4-24.
- Grether JK, Nelson KB, Cummins SK. Twinning and Cerebral Palsy: Experience in Four Northern California Counties, Births 1983 Through 1985. 1993. *Pediatrics*; 92:854-858.
- Grether JK, Nelson KB. Maternal Infection and cerebral palsy in infants of normal birthweight. *JAMA* 1997; 278:207-11.
- Gunn AJ, Bennet L. Timming injury of the fetus and Neonate. *Curr Opin Obst Gynecol*. 2008; 20(2):175-81.
- Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, and Klein N. Outcomes in Young Adulthood for Very-Low-Birth Weight Infants. *N Engl J Med* 2002; 246:149-157.
- Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of Very Low Birth Weight Infants to Age 20 years. *Pediatrics* 2003; 112(1): e30-38.
- Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol* 2008; 28 Suppl 1:S47-56.

- Hayes EJ, Paul D, Ness A, Mackley A, Berghella V. Very-low-birthweight neonates: do outcomes differ in multiple compared with singleton gestations? *Am J Perinatol.* 2007; 24 (6):373-6.
- Haynes RL, Billiards SS, Borenstein NS, Volpe JJ, Kinney HC. Diffuse axonal injury in periventricular leukomalacia as determined by apoptotic marker fractin. *Pediatr Res.* 2008; 63(6):656-61.
- Hemming K, Volver A, Hutton JL, Kurinczuk JJ, Aproa PO. The Influence of Gestational Age on Severity of Impairment in Spastic Cerebral Palsy. *J Pediatr* 2008 xx, xx. Article in Press.
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA et al. Association between Bacterial Vaginosis and preterm delivery of Low Birth-Weight Infant. *N Engl J Med* 1995; 333:1737-42.
- Hope PL, Gould SJ, Howard S, Hamilton PA, Costello AM, Reynolds EO. Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesions in the brains of very preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30 (4):457-71.
- Horbar J. *Vermont Oxford Network Database. Summary 2004.*
- Horsch S, Hallberg B, Leifsdottir K et al. Brain abnormalities in extremely low gestational age infants: a Swedish population based MRI study. *Acta Paediatr* 2007; 96(7): 979-84.
- Iida K, Takashima S, Takeuchi Y. Etiologies and Distribution on Neonatal Leukomalacia. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 205-9.
- Inder TE, Huppi PS, Zientara GP, Maier SE, Jolesz FA, Di Salvo D, Robertson R, Barnes PD and Volpe JJ. Early detection of periventricular leukomalacia by diffusion-weight magnetic resonance imaging techniques. *J Pediatr* 1999; 134: 631-634.
- Inder TE. Neurodevelopmental impact of low-grade intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *J Pediatrics* 2006; 149: 152-4. ed.
- Isaacs E, Lucas A, Chong WK et al. Hippocampal volumen and every day memory in children of very low Barth weight. *Pediatr Res.* 2000; 47:713-720.
- Jain L. Morbidity and Mortality in Late-Preterm Infants: More than just Transient Tachypnea! *J Pediatr* 2007; 151: 445-6.
- Jiménez Martín AM, Severa Ginard C, Roca Jaume A, Frontera Juan G y Pérez Rodríguez J. Seguimiento de recién nacidos de peso menor o igual 1000 g durante los tres primeros años de vida. *Ann Pediatr (Barc).* 2008; 68 (4):320-8.
- Johnston MV. Congenital heart disease and Brain Injury. *N Engl J Med* 2007; 357 (19):1971-3.
- Jung JH, Graham JM, Schultz N and Smith DW. Congenital Hydranencephaly/Porencephaly Due to Vascular Disruption in Monozygotic Twins. *Pediatrics* 1984; 73 (4): 467-469.
- Kadhim H, Tabarki B, Verellem G, De-Prez C, Rona AM, Sebire G. Inflammatory citokines in the patogenesis of periventricular leukomalacia. *Neurology* 2001; 56: 1278-84.
- Keeling JW (Ed.). The perinatal necropsy. En: *Fetal and Neonatal Pathology*, Springer-Verlag, Berlin, 1987, p.4 y p.26.

- Kendall BE and Damaerel P. Imaging of pediatric and congenital brain disease. *Current Opinion in Radiology*. 1992; 4: 28-37.
- Kesler SR, Reiss AL, Vohr B, Watson C, Scheinder KC, Katz KH, Maller-Kesselman J, Silbereis J, Constable T, Makuch RW, Ment LR. Brain Volume Reductions within Multiple Cognitive Systems in Male Preterm Children at the Age Twelve. *J Pediatr* 2008; 152: 513-20.
- Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93 (2): F153-61.
- Kinney HC, Back SA. Human oligodendroglial development: relationship to periventricular leukomalacia. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5: 180-9.
- Kinney H.C, Amstrong D. (2002). Perinatal neuropathology Greenfield's neuropathology, 7<sup>th</sup> ed. Graham D.I, Lantos P.L. (eds.) Arnold, London, pp 543-551.
- Kinney H.C, Haynes R.L, Folkerth R.D. (2004). White matter lesions in the perinatal period. In: Golden JA, Harding BN (eds.). *Pathology and Genetics. Developmental neuropathology*, ISN Neuropath press, Basel. p 156-170.
- Kinney HC. The Near-Term (Late Preterm) Human Brain and Risk for Periventricular Leukomalacia: A Review. *Semin Perinatol*. 2006; 30:81-88.
- Klein MJ, den Ouden AL, Kollée LA, Ilsen A, van Wassenaer AG, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. Lower mortality but higher neonatal morbidity over a decade in very preterm infants. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007; 21(1):15-25.
- Kuban KC, Gilles FH. Human telencephalic angiogenesis. *Annals of Neurology* 1985; 17: 539-48.
- Kuban KC and Leviton A. Cerebral palsy. *N Engl J Med*. 1994; 330:188-95.
- Kuban KC, Sanocka U, Levinton A et al. White matter disorders of prematurity: association with intraventricular hemorrhage and ventriculomegaly *J Pediatr* 1999; 134:539-46.
- Larroche JC and Harding BN. 1985. Perinatal brain damage. *Greenfield's Neuropathology*, 4<sup>a</sup> ed, Adams J.H. Duchen L.W. (Eds), pp.639-709, Edward Arnold: London
- Larroche JC. Hémorragies cérébrales intra-ventriculaires chez le prématuré. Le partie: anatomie at physiopathologie. *Biol Neonat* 1991:26-56.
- Larroche JC and Encha-Razavi F (1991) *The Central Nervous System*, cap 21 in *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*. Wigglesworth J.S y Singer D.B. (Eds) Blackwell Sci.Publ., Oxford.
- Lenoir S, Grandjean H, Leloup M, Claris O, Hascoet JM. Short and mid-term outcome of a cohort of 1157 newborn infants with respiratory distress syndrome. *Arch Pediatr*. 1994; 1(11):1004-10.
- Leviton A, Gilles FH, Dooling EC (1983). The epidemiology of subarachnoid hemorrhages en: *The Developing Human Brain. Growth and Epidemiologic Neuropathology*. Gilles FH, Leviton A, Dooling Ec (eds.). John Wright Inc.: Boston. Pp217.226.
- Leviton A, Gilles F. Acquired perinatal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 1984; 16:1-8.

- Leviton A. Preterm Birth and cerebral palsy: is tumor necrosis factor the Missing link? *Develop Med Child Neurol.* 1993; 35:553-8.
- Leviton A, Paneth N. White matter damage in preterm newborns: an epidemiological prespective. *Early Human development* 1990; 24: 1-22.
- Levinton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Damman O et al. Maternal Infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low weight infants. *Developmental Epidemiology Network Investigators. Pediatr Res* 1999; 46: 566-75.
- Leviton A and Gressens P. Neuronal damage accompanies perinatal white-matter damage. *Trenes Neurosci.* 2007; 30(9): 473-478.
- Linder N, Haskin O, Levit O, Kingler G, Prince T, Naor N, Turner P, Karmazyn B and Sirota L. Risk Factors for Intraventricular Hemorrhage in very low Birth Weight Premature Infants: A retrospective Case-Control Study. *Pediatrics* 2003; 111: e590-e595.
- Lodygensky GA, Rademaker K, Zimine S et al. Structural and functional brain development after hydrocortisone treatment for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2005; 116:1-7.
- Lodygensky GA, Saghier ML, Warfield SK, Tolsa CB, Sizonenko S, Lazeyras F, Hüppi PS. Intrauterine growth restriction affects the preterm infant's hippocampus. *Pediatr Res.* 2008; 63(4): 438-43.
- Magee JF. Investigation of Stillbirths. 2001. *Pediatr Develop Pathol* 4: 1-22.
- Mahony K. and Petterson H. Fetal Therapy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynaecology* 1994; 6:486-491.
- Martí-Bonamti L, Rodrigo C, Torregosa A, Menor F, Dosdá R, Poyatos C. The relation between the clinical symptoms and the findings on magnetic resonance in children with periventricular leukomalacia. *Rev Neurol.* 2001; 33(1):22-6.
- McCarton CM, Wallace IF, Divon M, Vaughan HG. Cognitive and neurological development of the premature, small for gestational age infant through age 6: comparison bu birth weight and gestational age. *Pediatrics* 1996; 98:1167-78.
- McIntre DD, Bloom SL, Casey BM y Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340:1234-8.
- McQuillen PS, Ferriero DM. Selective Vulnerability in the Developing Central Nervous System. *Pediatr Neurol* 2004; 30:227-235.
- Meier PR, Manchester DK, Shikes RH, Clewell WH, Stewart M. Perinatal Autopsy: Its Clinical value. *Obstet Gynecol* 1986; 67:349-351.
- Miller Sp, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N y cols. Abnormal Brain Development in Newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1928-38.
- Miyawaki T, Matsui K, Takashima S. Developmental characteristics of vessel density in the human fetal and infant brains. *Early Human Development* 1998; 53: 65-72.
- Morales C. Lesiones hipóxico-isquémicas del sistema nervioso central en el periodo neonatal. *Rev Esp Patol* 2002; 35(1): 5-20.

- Murata Y, Itakura A, Matsuzawa K, Okumura A, Wakai K and Mizutani S. Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev.* 2005; 27 (1):17-21.
- Murphy DJ, Sellers S, Mackenzie IZ, Yudkin P, Johnson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factor of cerebral palsy in very preterm Singleton babies. *Lancet* 1995; 346:1449-53.
- Murphy DJ, Squier MV, Hope PL, Sellers S, Jonshon AM. Clinical associations and time of onset of cerebral white matter damage in very preterm babies. *Arch Dis Child* 1996; 75:F27-F32.
- Murphy DJ, Hope PL, Jonhson A. Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies: case-control study. *BMJ.* 1997 Feb 8; 314(7078):404-8.
- Naberhaus A, Segarra-Castells MD, Pueyo-Benito R, Botet-Mussons F, Junque C. Disfunciones cognitivas a largo plazo en sujetos prematuros con hemorragia intraventricular. *Rev Neurol* 2008; 47(2):57-60.
- Nakamura Y, Harada K, Hashimoto T, Fukuda S, Okudera T, Maruyama H. A statistical study autopsied cases of neonatal intraventricular hemorrhage. *Archo Pathol Lab Med*, 1990; 114:966-9.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy. Univariate analysis of risk. *Am J Dis Child* 1985; 139: 1031-8.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedentes of cerebral palsy. Multivariable analysis of risk. *New England J Med.* 1986; 315: 81-6.
- Nelson KB, Leviton A. How much encephalopathy is due to birth asfixia? *Am J Dis Child* 1991; 88: 1325-31.
- Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, Grether JK. Uncertain Value of Electronic Fetal Monitoring in Predicting Cerebral Palsy. *N Engl J Med* 1996,334613-8.
- Nelson KB and Chang T. Is cerebral palsy preventable? *Curr Opin Neurol* 21:129-135.
- Nicolaidis K, Petterson H. Fetal Therapy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1994; 6: 486-91.
- Norman RM. 1963. Malformations of the Nervous System, birth injury and Diseases Early in life. *Greenfield's Neuropathology*, 2ª ed, Blackwood W, McHenemey WH, Meyer A, Norman RM and Duchon L.W. (Eds), pp.324-440, Edward Arnold: London
- Noronha L, Medeiros F, Martins VDM, Nones RS, Sepulcri RP, Prevedello LMS, Sampaio GA, Serapiao Mj, Bleggi Torres LF. A Neuropatologia no período neonatal. Analise de 1616 casos de necropsia. *Arq Neuropsiquatr* 2001; 59(2-B):411-416.
- Ortega L, Morales C, de la Rosa P, Hernández R, Valverde E, Cabañas F. Lesiones neuropatológicas asociadas a cardiopatía congénita. *Neurología* 1996; 11:488 (abstract).
- Paneth N. Classifying Brain Damage in preterm Infants. Editorials. *J Pediatr* 1999; 134:527-529.

- Paneth N, Rudelli R, Monte W, Rodriguez E, Pinto J, Kairan R and Razam E. White matter necrosis in very low weight infants: Neuropatologic and Ultrasonographic findings in infants surviving six days or longer. *J Pediatr* 1990; 116: 975-984.
- Parrot J. Etude sur le ramollissement de l'encephale chez le nouveau-né. *Arch Physiol Norm* 1873 ; 5 : 59-73.
- Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG; Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I to II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatric* 2006; 149:169-73.
- Pena IC, Teberg AJ, Finello KM. The Premature small-for-gestational age infant Turing the first year of life: comparision by Barth weight and gestacional age. *J pediatr* 1988; 113:1066-73.
- Penela-Vélez de Guevara MT, Gil-López SB, Martín Puerto MJ, Romero Escós MD, Herrera-Martín M, Urbón Artero A. Estudio Descriptivo de la asfixia perinatal y sus secuelas. *Rev Neurol* 2006; 43 (1):3-6.
- Perlman JM, Broyles RS qnd Rogers CG. Neonatal Neurologic Charcateristics of Preterm Twin Infants < 1250 grs. Birth Weight. *Pediatr Neurol* 1997; 17:322-26.
- Pérez-Mies B, Morales C, Esteban I, Pérez Alonso P, Martínez M, Rodríguez JI. Neuropatología del recién nacido pretérmino: revisión de 417 autopsias. *Neurología* 1999; 14:142-143 (abstract).
- Pérez-Mies B. Morales C, Esteban I, Rodríguez JI. Neuropatología del recién nacido pretérmino en las gestaciones múltiples: revisión de 74 autopsias. *Neurología* 2000; 15:588 (abstract).
- Pérez-Mies B, Morales C, Esteban I, Salinas S, Rodríguez JI. Neuropatología del Recién nacido pretérmino: revisión de 417 autopsias (74 gestaciones múltiples). *IV-CVHAP* 2001. [www.conganat.org](http://www.conganat.org).
- Petterson B, Nelson KB, Watson L, Stanley FJ. Twins, triplets an cerebral palsy in births in western Australia in the 1980s. *BMJ* 1993; 307:239-43.
- Pharoah PO, Cooke T. Cerebral palsy and multiple births. *Archives of Disease in Chilhood, Fetal Neonatal Edition*. 1996; 75: F174-7.
- Pharoah PO, Adi Y. Consequences of in-utero death in twin Prenancy. *Lancet* 2000; 335:1597-1602.
- Pharoah PO. Prevalence and pathogenesis of congenital anomalies in cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92:F489-F493.
- Picot Castro M. Amenaza de parto pretérmino. *Matronas Profesión* 2004; 5 (17): 30-36
- Pierson CR, Folkerth RD, Billiards SS, Trachtenberg FL, Drinkwater ME, Volpe J.J., Kinney H.C. Gray matter injury associated with periventricular leukomalacia in the premature infant. *Act. Neuropathol* 2007. 114:619-631.
- Plessis AJ. Posthemorrhagic Hydrocephalus and Brain Injury in Preterm Infant: Dilemmas in Diagnosis and Manandement. *Seminars in Pediatric Neurology* 1998; 5(3):161-179.
- Porter HJ, Keeling JW. Value of perinatal necropsy examination. *J Clin Pathol* 1987; 40:180-184.

- Qiu X, Lee SK, Tan K, Piedboeuf B, Canning R. Canadian Neonatal Network. Comparison of singleton and multiple-birth outcomes of infants born at or before 32 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(5):1217.
- Ress S, Breen S, Loeliger M, McCrabb G, Harding R. Hypoxemia near mid-gestation has long-term effects on fetal brain development. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999; 58(9):932-945.
- Ress S, Inder T. Fetal and neonatal origins of altered brain development. *Early Hum Dev.* 2005; 81(9):753-61.
- Redline RW, Wilson-Costello D, Boraswski E, Fanaroff AA, Hack M. Placental lesions associated with neurological impairment and cerebral palsy in very low-weight infants. *Arch Pathol Lab Mes* 1998; 122:1091-1098.
- Reiman M, Kujary H, Maunu J, Parkkola R, Rikalainen H, Lapinleimu H, Lehtonen L, Ataja. Does Placental Inflammation relate to Brain lesions and Volume in Preterm Infants? *J Pediatr* 2008; 152: 642-47.
- Resch B., Jammernegg A, Vollaard e.et al. Preterm Twin gestation and cystic periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: 315-320.
- Rhyberg E. Cerebral injury in newborn children, consequent on birth trauma: with an inquiry into the normal and pathological anatomy of the neuroglia. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl* 19; 1932.
- Rhydstrom H, Ingermarsson I. Prognosis and long-term follow up of a twin after antenatal death of the co-twin. *J Repro Med.* 1993; 38:142-6.
- Rodríguez JJ. Autopsia Pediátrica y Fetal: Perspectiva histórica y problemática actual. <http://www.conganat.org/icongreso/>. ICVHAP 1997, Consultado 12/01/07.
- Rocha G, Proenca E, Quintas C, Rodrigues T, Guimarães H. Chorioamnionitis and brain damage in the preterm newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20(10): 745-9.
- Rorke LB (1982). *Pathology of perinatal Brain Injury*, Raven Press: New York.
- Rorke LB (1992). Perinatal brain damage. *Greenfield's Neuropathology*, 5<sup>a</sup> ed, Adams JH, Duchon LW (Eds), pp.639-709, Edward Arnold: London
- Rorke LB (1992) Anatomical features of the developing brain implicated in pathogenesis of hypoxic-ischemic injury. *Brain Pathol.*2: 211-221
- Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med.* 2002; 346 (10): 731-7.
- SEGO. Prematuridad. Documentos de consenso, 1997. Disponible en: [http://www.schering.es/varios/publicaciones/documentos\\_de\\_consenso\\_SEGO/html/consenso97/](http://www.schering.es/varios/publicaciones/documentos_de_consenso_SEGO/html/consenso97/). Consultada el 15/12/07.
- Serrano M, Esteban I, Morales C, Pellicer A, Valverde E, Madero R, Quero J, Cabañas F. Where brain injury is located in very low birth weight (VLBW) infants? *Pediatrics Research.* 2003; 54 (4): 558 (Abstract).
- Schwartz P. *Birth injuries of the newborn: Morphology, Pathogenesis, Clinical Pathology and Prevention*, New York: 1961, Hafner Publishing.
- Sheth RD. Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage. *J Child Neurol* 1998; 13:261-264.

- Shima Y, Takemura T, Akamatsu H, Kawamaki T, and Yoda, H. Clinicopathological Analysis of Premature Infants Treated with Artificial Surfactant. *J Nippon Med Sch* 2000; 67:330-334.
- Sie LT, Van der Knapp MS, van Wezel-Meijler, Taets AHM, Van Amerongen, Lafeber HN, Valk Jacob. Early MR Features of Hypoxic-ischemic Brain Injury in Neonates with Periventricular Densities on Sonograms. *Am J Neuroradiol* 2000; 21:852-861.
- Sims ME. Brain injury and intrauterine death. *Am J Obstr Gynecol.* 1985; 151: 721-723.
- Skullerud K, Westre B. Frequency and prognostic significance of germinal matrix hemorrhage, periventricular leukomalacia, and pontosubicular necrosis in preterm neonates, *Acta Neuropathol.* 1986; 70(3-4):257-261.
- Skullerud K, Skjaeraasen J. Clinicopathological study of germinal matrix hemorrhage, pontosubicular necrosis and periventricular leukomalacia in stillborns. *Child Nerv Syst.* 1988; 4(2):88-91.
- Smith J.F. (1974) *Pediatric Neuropathology*, McGraw-Hill, New York
- Spittle A.J., Brown N.C, Doyle L.W., Boyd R.N., Hunt R.W, Bear M., Inder T.E. Quality of General Movements is related to White Matter Pathology in Very Preterm Infants. *Pediatrics.* 2008; 121(5):e1183-1188.
- Squier M, Keeling JW. The incidence of prenatal brain injury. *Neuropathol Neurobiol* 1991; 17:29-38.
- Squier W. *Acquired Damage to the Developing brain: Timing and causation.* 2002. Arnold. ISBN 0340759305 Arnold publishers.
- Squier W. Gray matter lesions. (2004). White matter lesions in the perinatal period. In: Golden JA, Harding BN (eds.). *Pathology and Genetics. Developmental neuropathology*, ISN Neuropath press, Basel. p 171-175.
- Squier W, Cowan FM. The value of autopsy in determining the cause of failure to respond to resuscitation at birth. *Seminars Neonatology.* 2004; 9:331-345.
- Stanley FJ, Alberman E. Birthweight, gestational age and the cerebral palsies. In: *The epidemiology of the cerebral palsies.* Philadelphia: JB Lippincott, 1984: 57-69.
- Stanley F. Epidemiology of neonatal white matter disease. *Brain Pathol* 2000; 10: 790 (abstract).
- Szymonowicz W, Preston H and Yu VYH. The Surviving Monozygotic Twin. *Arch Dis Child* 1986; 61:454-458.
- Takashima S, Mito T, Houdou S, Ando Y. Relationship between periventricular hemorrhage, leukomalacia and brain stem lesions in prematurely born infants. *Brain Dev.* 1989, 11 (2):121-4.
- Tan KL, Tan R, Tan SH and Tan AM. The twin Transfusion Syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1979; 18: 111-4.
- Terplan K. Histopathologic brain changes in 1152 cases of perinatal and early infancy period. *Biol Neonate* 1967; 11:348-66.
- Thompson DK, Wood SJ, Doyle LW, Warfield SK, Lodygensky GA, Anderson PJ, Egan GF, Inder TE. Neonate hippocampal volumes: prematurity, perinatal predictors, and 2-year outcome. *Ann Neurol.* 2008; 63(5):642-51.

- Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, Renlund M, Saarela T, Tammela O, Virtanen M, Fellman V. No improvement in outcome of Nation wide extremely low Barth weight infant population between 1996-1997 and 1999-2000. *Pediatrics*. 2007; 119 (1):29-36.
- Toti P, De-Felice C, Palmeri ML, Villanova M, Martin JJ, Buonocore G. Inflammatory patogénesis of cortical polymicrogiria: an autopsy study. *Pediatric Research* 1998; 44: 291-296.
- Urich H. (1976). Malformations of the Nervous System, Perinatal Damage and Related Conditions in Early Life. *Greenfield's Neuropathology*, 3<sup>a</sup> ed., Blackwood W and Corsellis JA. (Eds.), pp.361-470, Edward Arnold: London
- Van Heteren CF, Nijhuis JG, Semmekorot BA, Mulders LGM and Den Berg PP. Risk for Surviving Twin After fetal Death of Co-Twin Transfusion Syndrome. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 215-9.
- Vasileiadis GT, Gelman N, Han VK, Williams NA, Mann R, Bureau Y, Thompson RT. Uncomplicated intraventricular hemorrhage if followed by reduced cortical volume at near-term age. *Pediatrics* 2004; 114:e367-372.
- Vergani P, Patané L, Doria P, Borroni C, Cappellini A, Pezzullo JC et al. Risks factors for neonatal intraventricular hemorrhage in spontaneous prematurity at 32 weeks of gestation or less. *Placenta* 2000; 21:402-7.
- Vergani P, Locatelli A, Doria V, Assi F, Paterlini G, Pezzullo JC et al. Intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in preterm infants. *Obst Gynecol* 2004; 104:225-31.
- Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population based study. *Pediatrics*. 2006; 118(6): e1621-6. Epub 2006 Oct 30.
- Virchow R. Zur pathologischen anatomie des Gehirns I congenitale encephalitis und myelitis. *Virchows Arch Pathol Anat* 1867; 38:129-142.
- Volpe JJ (1981). *Neurology of the Newborn*, 2<sup>a</sup> ed. W.B. Saunders, Philadelphia
- Volpe JJ (1995). *Neurology of the Newborn*, 3<sup>a</sup> ed. W.B. Saunders, Philadelphia.
- Volpe JJ. Brain Injury in the premature infant. *Neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention*. *Clin Perinatol*. 1997; 24(3):567-87.
- Volpe JJ. (2001). *Neurology of the Newborn*, 4<sup>th</sup> ed. WB Saunders, Philadelphia.
- Volpe JJ Cerebral white matter injury of the premature-infant more common than you think. *Pediatrics* 2003; 112:176-180.
- Volpe JJ Encephalopathy of Prematurity Includes Neuronal Abnormalities. *Pediatrics* 2005 Jul; 116(1):221-5.
- Volpe JJ. (2008). *Neurology of the Newborn*, 5<sup>th</sup> ed. WB Saunders, Philadelphia
- Wigglesworth JS. Monitoring perinatal mortality. A pathophysiological approach. *Lancet*. 1980; 2(8196):684-6.
- Williams K, Hennessey E, Alberman E. Cerebral Palsy effects of twinning, birthweight and gestational age. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal edition*. 1996; 75: F178-82.

- Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA et al. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990's. *Pediatrics* 115: 997-1003.
- Wolke D. Psychological development of prematurely born children. 1998. *Arch Dis Child* 78: 567-570.
- Wood NS, Marlow NM; Costeloe K, Chir B, Gibson AT and Wilkinson A. Neurologic and Developmental Disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2000; 343:378-384.
- Wu Wen S, Kramer MS, Liu S, Dzakpasu S and Sauve R. Infant Mortality by Gestational age and Birth Weight in Canadian provinces and Territories 1990-1994 Births. *N Engl J Med* 2000. 21 (1): 124-136.
- Yoon BH, Jun JK, Romero R. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha) neonatal brain white matter lesion and cerebral palsy. *American J Obstet and Gynecol* 1997; 177:19-26.
- Yue X, Mehemt H, Penrice J. Apoptosis and Necrosis in the newborn piglet brain following transient cerebral hypoxia-ischaemia. *Neuropathol and Applied Neurobiology* 1997; 23: 16-25.
- Zeitlin J, Draper ES, Kollé L et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics* 2008; 121(4): e936-44.

**ANEXO I**

Caso	Edad	Días de vida	Peso (G)	Sexo	Momento Muerte	Gestación múltiple	HIV	MIP	Excrecencias	Dilatación	Hidrocefalia	HSA	Fibrosis/Sidrosis	Patología Hemorrágica	Edema	NSB	GSG	MicroCal	Patología Sustancia Blanca	NNA	EHI	GSG	Patología Sustancia Gris	Infartos	P. Autopsia				
Caso1	24	0	240	H	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta			
Caso2	25	0	1.150	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	Infección placenta			
Caso3	20	0	275	V	Feto+	Si	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal		
Caso4	20	0	330	V	Feto+	Si	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Autop-blanca		
Caso5	16	0	185	H	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta		
Caso6	18	0	240	H	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta		
Caso7	20	0	310	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal		
Caso8	20	0	210	H	Vivo	Si	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta		
Caso9	20	0	175	V	Vivo	Si	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta		
Caso10	32	0	1.125	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	Anoxia Placenta		
Caso11	23	0	425	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta		
Caso12	33	0	1.480	V	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	Anoxia Placenta		
Caso13	28	100	N.a.	H	Vivo	Si	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3	0	1	0	2	0	0	Infección Neonatal		
Caso14	25	0	590	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta		
Caso15	26	0	830	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado		
Caso16	24	0	650	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal		
Caso17	19	0	255	H	Vivo	Si	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta		
Caso18	19	0	250	V	Vivo	Si	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta		
Caso19	19	0	240	V	Vivo	Si	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta		
Caso20	19	0	260	H	Vivo	Si	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta		
Caso21	22	0	680	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta		
Caso22	17	0	280	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia		
Caso23	33	0	2.380	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado		
Caso24	32	1	2.440	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	Malformado		
Caso25	28	1	1.360	H	Vivo	No	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	Malformado		
Caso26	28	1	1.100	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado		
Caso27	34	150	1.800	H	Vivo	No	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado		
Caso28	20	0	310	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta		
Caso29	24	0	550	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta		
Caso30	24	0	450	H	Feto+	Si	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado		
Caso31	22	0	540	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso32	30	3	930	V	Vivo	No	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	Malformado		
Caso33	25	0	450	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso34	18	0	170	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso35	18	0	240	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso36	34	1	2.490	V	Vivo	Si	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1	0	1	3	0	0	0	Membr. Hialina	
Caso37	29	0	1.030	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia	
Caso38	35	0	2.300	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	Anoxia Neonatal	
Caso39	28	1	1.000	V	Vivo	Si	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado	
Caso40	17	0	400	H	Vivo	No	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso41	30	0	1.000	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal	
Caso42	28	150	N.a.	V	Vivo	No	0	0	1	0	0	1	1	0	2	0	0	1	0	2	1	0	0	1	1	0	0	1	Membr. Hialina
Caso43	13	0	73	H	Vivo	No	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso44	22	0	400	H	Vivo	No	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso45	32	60	2.750	H	Vivo	No	0	1	0	0	1	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección Neonatal
Caso46	26	5	829	V	Vivo	Si	1	1	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina
Caso47	26	10	N.a.	V	Vivo	Si	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal
Caso48	23	0	470	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta
Caso49	22	0	290	H	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección Neonatal
Caso50	17	0	45	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso51	21	0	350	V	Vivo	No	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso52	36	18	2.550	H	Vivo	Si	0	0	1	0	0	0	0	2	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso53	36	18	2.270	H	Vivo	Si	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	Malformado
Caso54	21	0	390	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso55	24	0	670	H	Feto+	No	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta
Caso56	17	0	113	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal
Caso57	22	0	340	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso58	19	0	235	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso59	25	0	780	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso60	29	1	1.870	V	Vivo	No	0	1	0	0	1	1	0	3	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso61	20	0	210	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso62	31	10	1.050	V	Vivo	No	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	Metabolopatía
Caso63	24	0	560	V	Vivo	No	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso64	25	2	820	V	Vivo	No	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	Membr. Hialina
Caso65	25	0	780	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta
Caso66	22	0	370	H	Feto+	No																							

Caso	Edad	Días de vida	Peso (G)	Sexo	Momento Muerte	Gestación múltiple	HIV	MIP	Excrecencias	Dilatación	Hidrocefalia	HSA	Fibrosis/Sidrosis	Patología Hemorrágica	Edema	NSB	GSB	MicroCal	Patología Sustancia Blanca	NNA	EHI	GSG	Patología Sustancia Gris	Infartos	P. Autopsia		
Caso73	30	1	1.200	H	Vivo	No	0	1	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado	
Caso74	20	0	220	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso75	27	9	1.250	V	Vivo	No	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	Infección Neonatal	
Caso76	20	0	240	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso77	21	0	440	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso78	33	0	1.280	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Hidrops inmunológico	
Caso79	34	1	1.860	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado	
Caso80	25	1	880	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado	
Caso81	16	0	127	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal	
Caso82	31	0	1.720	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado	
Caso83	20	0	430	H	Vivo	No	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso84	31	0	1.950	V	Vivo	Si	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	3	1	Malformado	
Caso85	24	0	650	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso86	18	0	290	V	Vivo	No	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal	
Caso87	35	180	N.a.	H	Vivo	Si	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	Malformado	
Caso88	25	0	560	V	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal	
Caso89	21	1	400	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso90	35	0	2.200	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso91	35	0	2.090	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3	1	0	0	1	0	Anoxia Neonatal	
Caso92	28	2	1.400	H	Vivo	No	1	0	1	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	Membr. Hialina	
Caso93	25	2	630	V	Vivo	Si	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	Membr. Hialina	
Caso94	25	6	660	V	Vivo	Si	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	Membr. Hialina
Caso95	27	0	670	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal	
Caso96	26	0	770	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso97	34	0	1.190	H	Feto+	Si	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso98	35	9	1.730	H	Vivo	Si	0	0	1	0	1	1	1	2	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso99	17	0	167	H	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso100	20	0	280	V	Vivo	No	0	1	1	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso101	20	0	215	H	Vivo	No	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso102	27	1	670	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado	
Caso103	20	0	375	V	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso104	32	0	660	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso105	26	8	1.050	V	Vivo	No	1	1	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal	
Caso106	36	1	1.650	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	Malformado	
Caso107	17	0	80	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado	
Caso108	25	0	510	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso109	28	0	550	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	Anoxia Placenta	
Caso110	24	1	500	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso111	33	0	1.540	V	Feto+	Si	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal	
Caso112	30	8	1.580	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	3	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina
Caso113	31	1	1.870	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Hidrops inmunológico
Caso114	25	0	750	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso115	32	3	2.100	H	Vivo	Si	0	1	0	1	0	1	1	3	0	0	1	0	0	2	0	0	1	2	0	Malformado	
Caso116	20	0	330	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso117	25	0	700	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso118	31	6	1.325	V	Vivo	No	0	0	1	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1	Membr. Hialina
Caso119	20	0	380	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso120	25	0	800	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso121	34	0	1.700	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	Anoxia Placenta	
Caso122	20	0	240	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Hidrops inmunológico
Caso123	34	0	800	V	Feto+	Si	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	Transfusión feto-fetal
Caso124	36	0	2.130	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso125	23	1	505	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso126	31	0	2.080	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Hidrops no inmunológico
Caso127	31	0	2.190	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta
Caso128	27	1	700	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	Infección Neonatal
Caso129	24	0	650	V	Feto+	No	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso130	27	0	660	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso131	35	0	2.250	H	Vivo	No	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta
Caso132	26	1	870	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina
Caso133	33	2	2.180	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0	1	0	2	0	0	Infección placenta
Caso134	29	0	1.200	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta
Caso135	32	0	1.100	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso136	25	0	510	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta
Caso137	31	1	2.300	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso138	26	1	680	V	Vivo	No	1	1	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso139	31	0	900	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta
Caso140	28	3	680	V	Vivo	No	1	1	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal
Caso141	28	0																									



Caso	Edad	Días de vida	Peso (G)	Sexo	Momento Muerte	Gestación múltiple	HIV	MIP	Excrecencias	Dilatacion	Hidrocefalia	HSA	Fibrosis/Sidrosis	Patología Hemorrágica	Edema	NSB	GSB	MicroCat	Patología Sustancia Blanca	NNA	EHI	GSG	Patología Sustancia Gris	Infartos	P. Autopsia		
Caso217	19	0	160	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso218	20	0	210	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso219	24	0	720	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso220	17	0	70	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso221	30	0	720	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso222	21	0	280	H	Vivo	Si	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso223	21	0	210	H	Vivo	Si	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso224	24	2	700	H	Vivo	Si	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	Membr. Hialina	
Caso225	21	0	440	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso226	20	0	330	H	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso227	18	0	210	V	Vivo	Si	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso228	18	0	224	H	Vivo	Si	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso229	30	0	700	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	Malformado	
Caso230	20	0	250	H	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso231	35	90	N.a.	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	1	1	3	0	0	1	0	2	0	0	1	2	0	0	Malformado	
Caso232	26	0	520	V	Feto+	No	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso233	24	3	960	H	Vivo	Si	1	0	0	1	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección Neonatal	
Caso234	23	0	400	H	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia placenta	
Caso235	16	0	160	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia placenta	
Caso236	27	0	590	V	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	Anoxia placenta	
Caso237	28	1	1.200	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado	
Caso238	21	0	370	H	Vivo	No	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso239	26	0	800	H	Vivo	No	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal	
Caso240	27	1	500	H	Vivo	No	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso241	34	15	2.740	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	Malformado	
Caso242	35	1	800	H	Vivo	No	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado	
Caso243	16	0	50	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso244	20	0	290	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso245	25	1	450	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso246	33	1	1.950	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	Malformado	
Caso247	36	1	1.970	H	Vivo	Si	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	3	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal	
Caso248	31	0	1.660	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	Anoxia Neonatal	
Caso249	35	1	2.500	H	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	Infección Neonatal	
Caso250	25	3	410	H	Vivo	Si	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina	
Caso251	34	0	N.a.	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	Malformado	
Caso252	25	7	640	V	Vivo	Si	1	0	0	1	0	1	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	Infección Neonatal	
Caso253	25	14	483	V	Vivo	Si	1	0	0	1	0	1	1	3	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina	
Caso254	24	1	650	V	Vivo	Si	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina	
Caso255	36	0	2.890	H	Feto+	Si	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	Transfusión feto-fetal	
Caso256	36	0	1.820	H	Feto+	Si	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	Transfusión feto-fetal	
Caso257	24	3	520	H	Vivo	Si	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina	
Caso258	30	3	1.680	H	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	Membr. Hialina	
Caso259	19	0	320	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso260	23	0	640	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso261	20	0	250	H	Vivo	No	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso262	26	3	1.860	V	Vivo	No	1	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección Neonatal
Caso263	24	1	1.100	V	Vivo	No	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal
Caso264	31	1	1.150	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso265	26	2	800	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	Membr. Hialina
Caso266	34	1	2.600	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	0	0	1	0	Infección Neonatal	
Caso267	34	0	N.a.	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta
Caso268	22	0	400	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso269	36	0	2.780	H	Feto+	Si	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	Transfusión feto-fetal
Caso270	36	0	2.270	H	Feto+	Si	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Transfusión feto-fetal
Caso271	32	0	1.900	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	Malformado
Caso272	23	0	480	V	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso273	18	0	150	V	Vivo	No	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso274	28	0	600	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta
Caso275	24	0	450	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso276	30	3	N.a.	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	Anoxia Neonatal
Caso277	32	2	N.a.	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	Malformado
Caso278	24	15	950	V	Vivo	No	1	0	1	0	0	1	1	3	0	0	1	1	3	0	1	0	0	2	0	0	Membr. Hialina
Caso279	21	0	350	H	Feto+	No	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso280	36	15	N.a.	H	Vivo	No	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso281	18	0	150	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso282	27	0	570	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	Anoxia Placenta
Caso283	36	0	2.430	V	Feto+	No	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia placenta
Caso284	15	0	65	H	Feto+	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia placenta
Caso285	33	0	1.850	V																							

Caso	Edad	Días de vida	Peso (G)	Sexo	Momento Muerte	Gestación múltiple	HIV	MIP	Excrecencias	Dilatación	Hidrocefalia	HSA	Fibrosis/Sidrosis	Patología Hemorrágica	Edema	NSB	GSG	MicroCal	Patología Sustancia Blanca	NNA	EHI	GSG	Patología Sustancia Gris	Infartos	P. Autopsia													
Caso289	24	0	300	H	Feto+	Si	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Transfusión feto-fetal												
Caso290	29	0	730	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado											
Caso291	36	0	2.650	V	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal											
Caso292	35	0	920	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	Malformado											
Caso293	23	0	550	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta											
Caso294	30	0	1.500	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta											
Caso295	35	0	3.430	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	Malformado											
Caso296	25	0	770	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta											
Caso297	28	1	1.200	V	Vivo	No	1	0	0	0	0	1	0	1	3	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina										
Caso298	19	0	240	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta										
Caso299	24	0	600	V	Feto+	Si	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta										
Caso300	24	0	480	V	Feto+	Si	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta										
Caso301	25	14	660	V	Vivo	Si	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección Neonatal										
Caso302	31	1	1.850	H	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina									
Caso303	32	0	1.850	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta									
Caso304	23	0	690	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta									
Caso305	24	8	700	H	Vivo	No	1	0	0	1	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina								
Caso306	20	0	315	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta								
Caso307	31	0	1.130	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado								
Caso308	22	0	361	H	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta								
Caso309	16	0	90	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta								
Caso310	17	0	110	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta							
Caso311	20	0	390	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta							
Caso312	16	0	140	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta							
Caso313	36	0	1.750	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta							
Caso314	16	0	100	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta							
Caso315	35	45	3.700	H	Vivo	No	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	1	0	2	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	Malformado						
Caso316	24	1	580	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal						
Caso317	31	0	700	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta						
Caso318	25	0	800	H	Vivo	No	0	1	1	0	0	0	0	0	3	1	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta					
Caso319	16	0	36	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado					
Caso320	19	0	230	V	Vivo	Si	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta					
Caso321	22	0	220	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta					
Caso322	25	0	600	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta				
Caso323	29	3	1.240	V	Vivo	No	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta				
Caso324	29	2	730	H	Vivo	No	1	0	0	1	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta				
Caso325	20	0	470	V	Vivo	No	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta				
Caso326	32	0	1.550	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta				
Caso327	20	0	96	V	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia placenta				
Caso328	20	0	340	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta			
Caso329	20	0	390	H	Vivo	Si	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta			
Caso330	20	0	155	H	Vivo	Si	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta			
Caso331	24	4	750	H	Vivo	Si	1	0	0	1	0	1	0	0	3	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina		
Caso332	19	0	194	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta			
Caso333	22	0	240	H	Feto+	No	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia placenta		
Caso334	23	0	558	V	Vivo	Si	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta		
Caso335	23	0	520	V	Vivo	Si	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta		
Caso336	23	0	500	H	Vivo	Si	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta		
Caso337	16	0	110	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal		
Caso338	17	0	105	V	Feto+	Si	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta		
Caso339	17	0	160	V	Feto+	Si	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Autop-blanca	
Caso340	29	0	650	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta		
Caso341	21	0	370	V	Vivo	No	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal		
Caso342	20	0	350	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso343	23	0	640	H	Feto+	Si	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta	
Caso344	34	2	3.200	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso345	18	0	160	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta	
Caso346	30																																					

Caso	Edad	Días de vida	Peso (G)	Sexo	Momento Muerte	Gestación múltiple	HIV	MIP	Excrecencias	Dilatación	Hidrocefalia	HSA	Fibrosis/Sidrosis	Patología Hemorrágica	Edema	NSB	GSB	MicroCal	Patología Sustancia Blanca	NNA	EHI	GSG	Patología Sustancia Gris	Infartos	P. Autopsia	
Caso361	28	2	1.350	H	Vivo	Si	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina
Caso362	33	0	2.870	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal
Caso363	20	0	150	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso364	17	0	100	V	Feto+	Si	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso365	17	0	150	V	Feto+	Si	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso366	21	0	430	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso367	27	0	650	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placentaria
Caso368	28	1	800	H	Vivo	No	1	0	0	1	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina
Caso369	21	0	300	H	Feto+	No	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placentaria
Caso370	25	0	800	V	Feto+	No	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placentaria
Caso371	22	0	440	V	Vivo	No	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso372	31	0	1.100	V	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	Anoxia Placentaria
Caso373	24	0	470	H	Vivo	No	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso374	35	3	2.870	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	Anoxia Placentaria
Caso375	24	0	550	V	Vivo	No	1	0	1	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso376	23	0	720	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Hidrosis no inmunológico
Caso377	33	0	1.900	V	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	Anoxia placentaria
Caso378	36	0	2.260	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso379	31	0	850	V	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso380	20	0	240	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso381	20	0	320	H	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso382	29	1	1.140	V	Vivo	Si	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina
Caso383	29	0	1.100	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia placentaria
Caso384	14	0	47	H	Vivo	No	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placentaria
Caso385	25	0	500	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placentaria
Caso386	19	0	255	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso387	25	0	650	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso388	22	0	360	H	Vivo	No	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso389	17	0	90	H	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso390	23	0	470	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placentaria
Caso391	23	0	440	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso392	31	1	2.800	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	Hidrosis no inmunológico
Caso393	24	0	490	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placentaria
Caso394	36	0	2.100	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placentaria
Caso395	23	0	550	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso396	35	3	2.150	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0	2	0	0	Anoxia Neonatal
Caso397	23	0	460	H	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placentaria
Caso398	19	0	340	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal
Caso399	31	0	1.350	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placentaria
Caso400	34	2	2.250	V	Vivo	No	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	1	0	1	3	0	0	Malformado
Caso401	26	0	810	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso402	22	0	450	V	Feto+	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placentaria
Caso403	27	1	850	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina
Caso404	23	0	460	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placentaria
Caso405	29	13	1.450	H	Vivo	No	1	0	1	1	1	1	1	3	1	0	1	0	2	0	0	1	2	0	0	Malformado
Caso406	24	0	550	H	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placentaria
Caso407	23	0	630	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso408	19	0	200	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso409	32	2	2.470	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	Membr. Hialina
Caso410	22	0	470	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso411	24	0	360	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso412	26	0	1.060	V	Vivo	No	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	Membr. Hialina
Caso413	20	0	320	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placentaria
Caso414	29	1	900	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso415	33	1	2.110	V	Vivo	No	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso416	21	0	220	H	Feto+	Si	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Transfusión feto-fetal
Caso417	35	80	3.360	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	3	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso418	21	0	350	H	Feto+	Si	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Transfusión feto-fetal
Caso419	19	0	150	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso420	25	0	790	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Malformado
Caso421	30	57	2.200	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	1	1	2	0	1	1	0	3	0	0	1	2	0	0	Malformado
Caso422	21	0	350	H	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placentaria
Caso423	26	0	2.480	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso424	28	0	1.140	V	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placentaria
Caso425	21	0	240	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia placentaria
Caso426	30	39	1.830	H	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	Infección Neonatal
Caso427	36	62	3.400	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	Malformado
Caso428	21	0	260	V	Feto+	Si	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placentaria
Caso429	21	0	320	V	Feto+	Si	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0							







Caso	Edad	Días de vida	Peso (G)	Sexo	Momento Muerte	Gestación múltiple	HIV	MIP	Excrecencias	Dilatación	Hidrocefalia	HSA	Fibrosis/Sidrosis	Patología Hemorrágica	Edema	NSB	GSB	MicroCal	Patología Sustancia Blanca	NNA	EHI	GSG	Patología Sustancia Gris	Infartos	P. Autopsia
Caso649	27	10	750	V	Vivo	Si	1	0	0	1	0	0	0	3	0	1	1	0	3	1	0	0	1	1	Membr. Hialina
Caso650	25	8	680	H	Vivo	Si	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina
Caso651	33	0	1.200	H	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta
Caso652	19	0	240	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta
Caso653	30	0	1.100	V	Vivo	No	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta
Caso654	21	0	400	V	Vivo	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso655	18	0	165	H	Vivo	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso656	35	30	2.900	H	Vivo	No	0	0	1	1	0	1	1	2	0	0	1	0	2	0	0	1	2	0	Malformado
Caso657	20	0	200	V	Feto+	No	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta
Caso658	21	0	340	V	Vivo	No	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Infección placenta
Caso659	35	0	2.150	V	Feto+	No	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta
Caso660	27	0	460	H	Feto+	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Placenta
Caso661	22	0	430	V	Vivo	No	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Anoxia Neonatal
Caso662	24	1	700	H	Vivo	No	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Membr. Hialina
Caso663	30	0	600	V	Vivo	Si	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	Membr. Hialina