

## COMENTARIOS

### La encefalopatía de la prematuridad incluye una anomalía neuronal

En general, se considera que la encefalopatía dominante de los recién nacidos prematuros implica principalmente a la sustancia blanca<sup>1</sup>. La leucomalacia periventricular (LPV) es la principal forma de lesión de la sustancia blanca y consiste clásicamente en lesiones necróticas focales con posterior formación de quistes, y una lesión menos grave pero más difusa de la sustancia blanca cerebral con astrogliosis y microgliosis destacadas, pero sin necrosis franca. La lesión de los oligodendrocitos antes de su mielinización parece ser uno de los aspectos de la lesión difusa<sup>2</sup>, aunque la naturaleza y la extensión de esta lesión celular necesitan mayor estudio. Esta lesión difusa, no quística, de la sustancia blanca sin necrosis focal es mucho más frecuente que la LPV clásica. Así, los resultados de estudios de imagen neonatal indican que la LPV clásica con lesiones necróticas-quísticas focales se produce en cerca del 3-5% de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacimiento (< 1.500 g), mientras que la lesión no quística más difusa se observa, por término medio, entre el 20 y el 50%, según sea la modalidad de imagen y la definición de anomalía. (Véase una revisión en Volpe<sup>1</sup>.)

Pese al duradero énfasis en la sustancia blanca cerebral en los recién nacidos prematuros, en los últimos años numerosos estudios de resonancia magnética (RM) realizados en estos recién nacidos, a término y a edades posteriores, indican que las estructuras neuronales cerebrales suelen ser anormales (véase más adelante). Estas observaciones adquieren especial importancia por la gran incidencia (~50%) de posteriores deficiencias cognitivas *sin* notorias deficiencias evidentes en supervivientes a la prematuridad, combinación clásicamente atribuida en neurología a una anomalía neuronal en lugar de a la sustancia blanca. El actual informe de Huppi, DeVries et al, publicado en este número<sup>3</sup>, se centra en el desarrollo anormal de la sustancia gris, definida mediante RM volumétrica, en recién nacidos prematuros estudiados a los 8 años de edad, y es muy relevante para el tema de la anomalía neuronal de los recién nacidos prematuros. Además, este trabajo aborda el efecto de la administración postnatal de hidrocortisona sobre el posterior desarrollo estructural y funcional del cerebro. A continuación, estudiaremos brevemente el tema de la hidrocortisona y luego, de forma más detallada, los más amplios efectos de la prematuridad sobre las estructuras neuronales del sistema nervioso central (SNC).

#### GLUCOCORTICOIDES POSNATALES Y DESARROLLO POSTERIOR DEL CEREBRO

Es ampliamente conocido que la administración postnatal de glucocorticoides a recién nacidos prematuros desemboca en una disminución de la incidencia de dis-

plasia broncopulmonar y que se relaciona con numerosos efectos sistémicos adversos a corto plazo<sup>4,5</sup>. Y lo que todavía es más preocupante, se han identificado efectos neurológicos adversos a largo plazo<sup>6-8</sup>. De forma congruente con las secuelas neurológicas, un reciente informe sobre un pequeño grupo de recién nacidos prematuros tratados con grandes dosis de dexametasona demostró, al llegar a término, una significativa reducción del volumen de la sustancia gris cortical cerebral, cuantificada mediante RM volumétrica en 3 dimensiones<sup>9</sup>. Como casi todos los estudios de los efectos neurológicos adversos de los glucocorticoides posnatales han utilizado dexametasona, un compuesto del que se ha demostrado experimentalmente su capacidad de alterar el desarrollo neuronal y la posibilidad de fomentar la lesión neuronal<sup>5</sup>, se plantea la posibilidad de la ausencia o la menor neurotoxicidad de la administración de otros glucocorticoides. El informe de Lodygensky et al<sup>3</sup> indica que este agente podría ser la hidrocortisona. Los autores estudiaron a 60 recién nacidos pretérmino a una edad media de 8 años mediante RM cuantitativa. Veinticinco habían recibido tratamiento neonatal con hidrocortisona (edad media al inicio 18 días, dosis 5 mg/kg/día durante 1 semana, duración total tras la retirada gradual 26 días), y 35 no recibieron tratamiento. A los 8 años de edad no hubo diferencias entre los grupos respecto al volumen de la sustancia gris cortical cerebral, la sustancia blanca y el hipocampo, y las puntuaciones WISC también fueron similares.

¿Por qué el tratamiento con hidrocortisona podría no asociarse con deficiencias neurológicas a largo plazo mientras que la dexametasona se asocia con estas deficiencias? Un posible factor sería que, en el cerebro, la hidrocortisona se fija preferentemente al receptor mineralocorticoide, mientras que la dexametasona se fija preferentemente al receptor glucocorticoide<sup>10,11</sup>. La activación del receptor glucocorticoide desemboca en efectos neuronales adversos<sup>12,13</sup>. Los estudios *in vitro* sugieren un papel nocivo mediante los efectos tóxicos de los sulfitos contenidos en el preparado de dexametasona<sup>14</sup>. No obstante, pese a estas interesantes observaciones, los mecanismos de los efectos neurológicos de la dexametasona en el neonato prematuro probablemente son más complejos y aún no han sido aclarados. Aunque es posible que las dosis farmacológicas de hidrocortisona utilizadas en el presente estudio<sup>3</sup> sean preferibles a la dexametasona, será necesario contar con mayor experiencia para garantizar la completa seguridad del anterior régimen corticoide. Además, aunque la hidrocortisona, utilizada con anterioridad y a dosis menores que las del presente estudio, parece provocar efectos pulmonares beneficiosos<sup>15</sup>, las complicaciones gastrointestinales pueden impedir su empleo rutinario<sup>4</sup>.

## PREMATURIDAD Y ANOMALÍAS NEURONALES CEREBRALES

Los estudios de RM cuantitativa de las estructuras de la sustancia gris cerebral de los recién nacidos prematuros, realizados a término y más avanzada la infancia, han ofrecido pruebas sólidas de la alteración neuronal. Además, los hallazgos indican que esta alteración puede ser un aspecto habitual e importante del sustrato neuropatológico de la posterior discapacidad cognitiva de estos recién nacidos.

### Recién nacidos prematuros estudiados durante la infancia y la edad adulta

La aplicación de técnicas avanzadas de RM a niños y adultos que nacieron prematuramente ha desembocado en la crucial observación de claras anomalías de la sustancia gris cerebral<sup>3,16-21</sup>. Con mucha frecuencia se ha demostrado la disminución del volumen de la sustancia gris cortical cerebral<sup>3,16-21</sup>. En el informe de este número de PEDIATRICS, 61 niños nacidos prematuramente, estudiados a los 8 años de edad, mostraron una disminución del volumen de la sustancia gris cortical cerebral del 2-3%<sup>3</sup>. La diferencia siguió siendo "significativa" tras la exclusión de los 12 niños con LPV franca, hemorragia intraventricular grave o ambas circunstancias. Es importante señalar que el déficit de sustancia gris cortical mostró una relación inversa con el peso al nacimiento, es decir, los recién nacidos de menor peso mostraron con posterioridad el mayor déficit volumétrico<sup>3</sup>. Se han demostrado diferencias regionales en el déficit volumétrico cortical cerebral, correspondiendo las disminuciones más pronunciadas a la corteza sensoriomotora, parietooccipital, temporal y del hipocampo<sup>16-18,21</sup>. Un estudio reciente observó un ligero aumento del volumen de la sustancia gris cortical de los lóbulos frontales y parietales<sup>21</sup>, y sus autores plantearon la existencia de una alteración denominada episodio regresivo del desarrollo, como apoptosis o pérdida de procesos neuronales o de sinapsis. Además de la disminución del volumen cortical cerebral, se ha documentado la disminución del volumen de las estructuras nucleares profundas, como los ganglios de la base o el tálamo (por lo general, estudiados conjuntamente)<sup>17,19-22</sup>. Las correlaciones del déficit cortical, del nuclear profundo o de ambas situaciones, con unas mediciones cognitivas anormales, apuntan hacia un significado funcional de estas alteraciones neuronales en los niños nacidos prematuramente<sup>16,17,19,21,23</sup>.

Así, estos informativos estudios de RM, realizados tras el período neonatal, han proporcionado la crucial observación de un déficit volumétrico cortical cerebral y nuclear profundo en una notable proporción de recién nacidos prematuros supervivientes. Estos informes no aclaran si este déficit está relacionado con una lesión directa de las neuronas, la sustancia blanca o ambas estructuras, durante el período neonatal. Los recién nacidos prematuros estudiados años después mediante RM volumétrica habían sido evaluados durante el período neonatal mediante modalidades de imagen, como la ecografía, habitualmente ineficaces en la detección de lesiones neuronales corticales o de lesiones no quísticas de la sustancia blanca. La LPV necrótica-quística franca, de fácil detección, fue un hallazgo muy poco frecuente. Por ello,

este importante trabajo deja sin resolver las cuestiones relacionadas con los mecanismos del déficit volumétrico neuronal, es decir, si es primario o secundario, por destrucción o disgenético, etc. (véase más adelante).

### Recién nacidos prematuros estudiados al llegar a término

Las técnicas avanzadas de RM aplicadas a los recién nacidos prematuros en cuanto llegan a término apoyan la idea, derivada de los estudios a una edad posterior, de que las anomalías neuronales cerebrales constituyen un aspecto importante de la neuropatología de la prematuridad. Además, las deficiencias suelen ser más marcadas en los lactantes que en los niños y en los adultos.

La primera indicación clara de una alteración de la corteza cerebral de los recién nacidos prematuros mediante la RM avanzada dimanó del estudio de Inder et al<sup>24</sup>. En él se observó, comparado con el volumen de la sustancia gris cortical cerebral de recién nacidos a término sanos, una reducción del 28% de la sustancia gris cortical a término en 10 recién nacidos prematuros con evidencia anterior de LPV en la RM, definida como lesiones quísticas (n = 5) o no quísticas (n = 5) de la sustancia blanca. (El pequeño número de recién nacidos con lesiones de la sustancia blanca impidió el análisis comparativo de la reducción de la sustancia gris cortical en relación con las lesiones quísticas, frente a las no quísticas, de la sustancia blanca.) Es notable que en esta pequeña serie los 10 recién nacidos sin LPV no mostrasen déficit del volumen de la sustancia gris cortical cerebral en comparación con los recién nacidos a término sanos. Una pequeña serie (n = 14) posterior de recién nacidos prematuros sin lesiones parenquimatosas evidentes mostró un déficit cuantitativo de la complejidad de las circunvoluciones corticales<sup>25</sup>, lo que plantea la posibilidad de una alteración del desarrollo cortical cerebral en ausencia de lesión mayor de la sustancia blanca. Peterson et al<sup>26</sup> identificaron deficiencias evidentes del volumen de varias regiones corticales cerebrales, especialmente de la corteza parietooccipital, en 10 recién nacidos prematuros estudiados a las 35 semanas de edad posmenstrual. Sólo 2 de estos recién nacidos mostraron LPV en una RM clínica. Sin embargo, este interesante informe comparó a recién nacidos prematuros a las 35 semanas con recién nacidos a término, y confirmó que el período entre las 35 y 40 semanas de gestación es normalmente de rápido aumento del volumen de la sustancia gris cortical cerebral<sup>27</sup>. La demostración más decisiva de una alteración del volumen de la sustancia gris cortical cerebral en los recién nacidos prematuros al llegar a término fue obtenida hace poco en un informe de 119 recién nacidos prematuros estudiados consecutivamente y 21 neonatos normales nacidos a término<sup>28</sup>. Los recién nacidos con lesión de la sustancia blanca definida por RM mostraron una reducción del 33% en el volumen de la sustancia gris cortical cerebral, de forma congruente con los anteriores hallazgos de Inder et al<sup>24</sup> sobre una cohorte mucho menor. Sin embargo, y al contrario que en el informe anterior sobre 10 recién nacidos pretérmino con lesión de la sustancia blanca, en el estudio mayor, sobre 119 recién nacidos, el 80% de los neonatos con lesión de la sustancia blanca mostró una enfermedad *no quística*. Es interesante que los 98 recién

nacidos sin enfermedad de la sustancia blanca en la RM mostrasen una reducción del 20% en el volumen de la sustancia gris cortical cerebral en comparación con los recién nacidos a término, aunque este efecto no alcanzó la significación estadística en el análisis multivariado. Además, el volumen global de las estructuras nucleares profundas en los recién nacidos pretérmino fue un 22% menor que el de los neonatos a término, y este significativo déficit de volumen fue máximo en los recién nacidos más inmaduros. Igualmente, el déficit neuronal tanto de la corteza cerebral como de las estructuras nucleares profundas se correlacionó con una discapacidad moderada-grave del desarrollo neurológico al año de edad<sup>28</sup>.

En conjunto, los hallazgos volumétricos al llegar a término demuestran pronunciadas diferencias del volumen de la sustancia gris cortical cerebral y de los núcleos profundos. Las diferencias son inequívocas en los recién nacidos con enfermedad de la sustancia blanca, no necesariamente grave. Queda por determinar si también existen deficiencias neuronales, menos pronunciadas, en recién nacidos *sin* enfermedad de la sustancia blanca demostrable por RM, aunque los datos disponibles apuntan en esa dirección.

#### **SUSTRATO NEUROPATOLÓGICO DEL MENOR VOLUMEN CORTICAL CEREBRAL Y NUCLEAR PROFUNDO EN LA PREMATURIDAD**

La determinación del sustrato neuropatológico subyacente al déficit de volumen cortical cerebral y nuclear profundo, definido mediante RM cuantitativa al llegar a término y más adelantada la infancia, es crucial para ayudar a definir los mecanismos que conducen a este déficit. Los elementos celulares de particular preocupación son las neuronas corticales cerebrales, las neuronas que subyacen a la subplaca, los axones ascendentes y descendentes en la sustancia blanca y las neuronas nucleares profundas, especialmente las del tálamo. Estos elementos constituyen una unidad de interacción corticotalámica, como describiremos más adelante. La cuestión principal en los recién nacidos prematuros es si uno o más de los componentes de esta unidad neuronal-axonal sufre cambios destructivos, disgenéticos o de ambos tipos.

Los estudios neuropatológicos de las estructuras neuronales corticales cerebrales o talámicas en los recién nacidos prematuros son relativamente escasos. Los trabajos anteriores indicaron que la lesión neuronal puede acompañar a formas graves de LPV<sup>29-33</sup>. Sin embargo, dada la escasa información disponible sobre la población prematura en general, con y sin lesión de la sustancia blanca, nuestro grupo realizó hace poco un detallado análisis de la neuropatología de 41 recién nacidos prematuros sometidos a autopsia en el Children's Hospital, de Boston, entre 1997 y 1999<sup>34</sup>. Aunque la necrosis o la pérdida neuronal fue relativamente frecuente en los recién nacidos con LPV focal necrótica, quística, o de ambos tipos, la lesión neuronal definida fue muy poco frecuente en los recién nacidos con lesión no quística de la sustancia blanca y rara en los que mostraban una sustancia blanca aparentemente normal (en la histología convencional). Esta observación indica que la necrosis y la pérdida neuronal directa no explican el déficit volumé-

trico identificado con posterioridad por la RM en la gran población de recién nacidos prematuros con lesión no quística de la sustancia blanca en la imagen neonatal. Sin embargo, estos hallazgos no descartan la posibilidad de una lesión neuronal subletal, seguida de una alteración del desarrollo neuronal (véase más adelante).

La evidencia neuropatológica de la lesión axonal en los recién nacidos prematuros se limita a los estudios de quienes fallecieron con LPV clásica<sup>35-38</sup>. Las primeras descripciones de LPV incluyeron la observación de axones hinchados o esféricos, indicadores de lesión axonal aguda, en los focos necróticos<sup>29,30</sup>. La tinción inmunohistoquímica de la proteína precursora de  $\beta$ -amiloide, un marcador de la lesión axonal, detectó una lesión axonal más extensa alrededor de los focos necróticos<sup>35-38</sup>. Sin embargo, no se ha realizado la investigación neuropatológica de una posible lesión axonal en la más habitual lesión no quística de la sustancia blanca, característica de la mayor parte de los recién nacidos prematuros vivos estudiados mediante RM volumétrica cuantitativa. Así, el papel de este componente clave de la unidad neuronal-axonal en la génesis del déficit volumétrico cortical, talámico o de ambos tipos, constituye un tema crucial para el futuro trabajo.

El componente neuronal intermediario clave de la unidad corticotalámica es la neurona subplaca, el único elemento neuronal de la sustancia blanca cerebral en desarrollo. Este componente es crucial para el desarrollo cortical y el talámico (véase más adelante). Las alteraciones neuropatológicas de este constituyente neuronal de la sustancia blanca en los recién nacidos prematuros no han sido delimitadas. Las neuronas subplaca contienen receptores de aminoácidos excitadores y hace poco se demostró, en un modelo de animal en desarrollo, que son selectivamente vulnerables a la hipoxia-isquemia<sup>39</sup>. Como la hipoxia-isquemia y la excitotoxicidad se consideran importantes en la patogenia de la lesión de la sustancia blanca<sup>1</sup> y la presencia de una lesión de la sustancia blanca se asocia con el déficit volumétrico cortical y nuclear profundo, se plantea el posible papel de la lesión concomitante de las neuronas subplaca en este marco (véase la siguiente sección).

Así, está claro que falta mucho para definir la neuropatología de los elementos neuronales-axonales en el recién nacido. Los datos actualmente disponibles indican que la lesión neuronal y axonal sólo es relativamente frecuente en la LPV evidente (necrótica-quística). No obstante, para evaluar a la gran proporción de recién nacidos sin LPV grave es necesario aplicar las modernas técnicas inmunocitoquímicas para detectar la lesión subletal de las neuronas, los axones, o ambos, y quizá la consiguiente alteración del desarrollo de estas estructuras.

#### **POSIBLES MECANISMOS SUBYACENTES A LA RELACIÓN ENTRE LA PREMATURIDAD Y EL DÉFICIT NEURONAL**

El déficit neuronal cortical cerebral y nuclear profundo definido mediante la RM podría estar relacionado con una serie de mecanismos, cuya naturaleza básica sería principalmente destructiva, del desarrollo o de ambos tipos. A continuación estudiamos brevemente estos posibles mecanismos.

Excepto en los neonatos que fallecen con una LPV grave, no existe evidencia de enfermedad destructora de las neuronas corticales y talámicas, es decir, necrosis neuronal evidente (véase la sección anterior). Sin embargo, la posibilidad de lesión subletal merece consideración. El mecanismo de esta lesión podría consistir en la acción de los radicales de oxígeno (RO) generados por la isquemia y la inflamación<sup>40</sup>. Además, en recientes estudios neuropatológicos preliminares sobre neonatos prematuros, nuestro grupo ha mostrado un aumento de la capacidad de reacción inmune de los productos indicadores de un ataque por RO a las neuronas corticales que recubren áreas de LPV<sup>41</sup>. Es importante si esta lesión subletal pudiera conducir a una alteración del desarrollo neuronal. El efecto del desarrollo sobre las neuronas corticales y talámicas también podría ser secundario a la interrupción de las conexiones axonales, aferentes o eferentes. Los estudios anatómicos de Marín-Padilla<sup>32</sup>, que demostraron claras alteraciones de la morfología y la organización de las neuronas y los procesos neuronales de la corteza cerebral que recubren a la LPV necrótica-quística grave semanas e incluso meses después del período neonatal, sugirieron este mecanismo en la LPV. No queda claro si este efecto sobre el desarrollo aparentemente secundario podría producirse en recién nacidos vivos con una lesión no quística de la sustancia blanca menos grave.

Las neuronas subplaca son cruciales para el desarrollo neuronal cortical y talámico y, cuando se lesionan, pueden provocar profundas anomalías neurológicas<sup>42-46</sup>. Estas neuronas subplaca alcanzan la máxima abundancia en el neonato durante el período gestacional de la prematuridad humana, especialmente el período de máxima vulnerabilidad a la LPV, es decir, de 22 a 34 semanas<sup>42,44</sup>. Estas células actúan como lugares transitorios de las conexiones "aferentes en espera" a la corteza cerebral en desarrollo (proyecciones axonales talamocorticales y corticocorticales), pueden guiar a los axones hacia objetivos corticales y subcorticales, e intervienen en la maduración estructural y funcional de la corteza cerebral y del tálamo<sup>1,42-55</sup>. Como se indicó anteriormente, en un modelo neonatal de rata, las neuronas subplaca mostraron una selectiva vulnerabilidad a la hipoxia-isquemia<sup>39</sup>. El tema crucial del estado de las neuronas subplaca en el recién nacido prematuro es clave para la futura investigación.

La alteración axonal podría ejercer un profundo impacto sobre el desarrollo neuronal cortical y talámico mediante los efectos retrógrados y anterógrados y, por ello, posiblemente sobre las mediciones volumétricas detectadas mediante RM. No sabemos prácticamente nada sobre el estado de los axones de los neonatos prematuros. Para determinar el desarrollo axonal durante este período, nuestro grupo realizó un estudio de la sustancia blanca cerebral mediante el análisis inmunocitoquímico y de *western blot* en 46 casos normativos a partir de las 20 semanas de edad posconcepcional<sup>56</sup>. Los hallazgos fueron inesperados y espectaculares. Así, aunque los axones eran claramente detectables ya a las 23 semanas, los marcadores específicos indicaron que estos axones eran claramente inmaduros. De forma importante, GAP-43, un marcador del crecimiento y la elongación axonal, mostró grandes valores de expresión (4 o 5 veces mayores que en el adulto). Estos datos pa-

recen definir que estos axones inmaduros están en una fase de desarrollo muy activa. Por tanto, es probable que sean muy vulnerables a agresiones nocivas como la isquemia y la inflamación. Es conocida la vulnerabilidad de los axones maduros a la isquemia<sup>57</sup>. Además, las interacciones oligodendroglía-axón son cruciales para la supervivencia, la maduración y la función axonal<sup>58-61</sup>. Así, en el componente difuso de la LPV, la lesión de los preoligodendrocitos<sup>2</sup> podría contribuir finalmente a la alteración del número de axones, su maduración, o ambos aspectos. Los estudios de RM basados en la difusión que muestran anomalías de la sustancia blanca compatibles con un desarrollo axonal alterado, pero específicas de éste, podrían apoyar la existencia de una alteración del desarrollo axonal en los recién nacidos prematuros<sup>62-65</sup>. Así, el conjunto de estos datos plantea la posibilidad de una alteración axonal en los recién nacidos prematuros, que quizá podría tener una relación causal con las deficiencias del desarrollo neuronal cortical cerebral y nuclear profundo (especialmente talámico).

## CONCLUSIONES

La lesión de la sustancia blanca cerebral se conoce de antiguo como frecuente y grave en los recién nacidos prematuros. Sin embargo, una interesante confluencia de datos nuevos y en evolución centra actualmente nuestra atención sobre la unidad neuronal-axonal de estos recién nacidos. La alteración neuronal-axonal podría subyacer a la variedad más habitual de secuelas neurológicas en esta población, es decir, anomalías de la cognición, la atención y el comportamiento. Esta alteración aparece en su forma más grave en presencia de una lesión evidente de la sustancia blanca cerebral, aunque recientes datos volumétricos de la RM indican que la marcada lesión de la sustancia blanca no es esencial para la anomalía neuronal-axonal. La encefalopatía de la prematuridad parece incluir ahora tanto la lesión de la sustancia blanca como la enfermedad neuronal-axonal, y evidentemente es hora de que obtengamos más datos sobre esta última.

JOSEPH J. VOLPE, MD

Neurologist-in-Chief and Bronson Crothers Professor of Neurology. Children's Hospital and Harvard Medical School. Boston, MA, Estados Unidos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Volpe JJ. Cerebral white matter injury of the premature infant: more common than you think. *Pediatrics*. 2003;112:176-9.
- Haynes RL, Folkerth RD, Keefe R, et al. Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes is accompanied by microglial activation in periventricular leukomalacia in the human premature infant. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62:441-50.
- 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.
- Jobe AH. Postnatal corticosteroids for preterm infants: do what we say, not what we do. *N Engl J Med*. 2004;350:1349-51.
- Baud O. Postnatal steroid treatment and brain development. *Arch Dis Child*. 2004;89:96-100.

6. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med*. 2004;350:1304-13.
7. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr*. 2001;1:1.
8. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics*. 2003;112(5). Disponible en: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/112/5/e359](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/112/5/e359)
9. Murphy BP, Inder TE, Huppi PS, et al. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics*. 2001;107:217-21.
10. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*. 1998;19:269-301.
11. Reul JM, Gesing A, Droste S, et al. The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *Eur J Pharmacol*. 2000;405:235-49.
12. Almeida OF, Conde GL, Crochemore C, et al. Subtle shifts in the ratio between pro- and antiapoptotic molecules after activation of corticosteroid receptors decide neuronal fate. *FASEB J*. 2000;14:779-90.
13. Hassan AH, Von Rosenstiel P, Patchev VK, Holsboer F, Almeida OF. Exacerbation of apoptosis in the dentate gyrus of the aged rat by dexamethasone and the protective role of corticosterone. *Exp Neurol*. 1996;140:43-52.
14. Baud O, Loudenbach V, Evrard P, Gressens P. Neurotoxic effects of fluorinated glucocorticoid preparation on the developing mouse brain: role of preservatives. *Pediatr Res*. 2001;50:706-11.
15. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics*. 1999;104:1258-63.
16. Isaacs E, Lucas A, Chong WK, et al. Hippocampal volume and everyday memory in children of very low birth weight. *Pediatr Res*. 2000;47:713-20.
17. Peterson BS, Vohr B, Staib LH, et al. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA*. 2000;284:1939-47.
18. Nosarti C, Al-Asady MHS, Frangou S, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM. Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes. *Brain*. 2002;125:1616-23.
19. Abernethy LJ, Cooke RW, Foulger-Hughes L. Caudate and hippocampal volumes, intelligence, and motor impairment in 7-year-old children who were born preterm. *Pediatr Res*. 2004;55:884-93.
20. Reiss AL, Kesler SR, Vohr B, et al. Sex differences in cerebral volumes of 8-year-olds born preterm. *J Pediatr*. 2004;145:242-9.
21. Kesler SR, Ment LR, Vohr B, et al. Volumetric analysis of regional cerebral development in preterm children. *Pediatr Neurol*. 2004;31:318-25.
22. Lin Y, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K. Quantitative evaluation of thalami and basal ganglia in infants with periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43:481-5.
23. Peterson BS, Vohr B, Kane MJ, et al. A functional magnetic resonance imaging study of language processing and its cognitive correlates in prematurely born children. *Pediatrics*. 2002;110:1153-62.
24. Inder TE, Huppi PS, Warfield S, et al. Periventricular white matter injury in the premature infant is associated with a reduction in cerebral cortical gray matter volume at term. *Ann Neurol*. 1999;46:755-60.
25. Ajayi-Obe M, Saeed N, Cowan FM, Rutherford MA, Edwards AD. Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants. *Lancet*. 2000;356:1162-3.
26. Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz RA, et al. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. *Pediatrics*. 2003;111:939-48.
27. Huppi PS, Warfield S, Kikinis R, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Ann Neurol*. 1998;43:224-35.
28. Inder TE, Warfield SK, Wang H, Huppi PS, Volpe JJ. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics*. 2005;115:286-94.
29. Kinney HC, Armstrong DL. Perinatal neuropathology. En: Graham DI, Lantos PE, editors. *Greenfield's neuropathology*. 7th ed. London: Arnold; 2002. p. 557-9.
30. Banker BQ, Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy: a form of neonatal anoxic encephalopathy. *Arch Neurol*. 1962;7:386-410.
31. Armstrong DL, Sauls CD, Goddard-Finegold J. Neuropathologic findings in short-term survivors of intraventricular hemorrhage. *Am J Dis Child*. 1987;141:617-21.
32. Marín-Padilla M. Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage, 2: white matter lesions of the neocortex. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997;56:219-35.
33. Paneth N, Rudelli R, Monte W, et al. White matter necrosis in very low birth weight infants: neuropathologic and ultrasonographic findings in infants surviving six days or longer. *J Pediatr*. 1990;116:975-84.
34. Pierson CR, Folkerth RD, Haynes RL, Drinkwater ME, Volpe JJ, Kinney HC. Gray matter injury in premature infants with or without periventricular leukomalacia (PVL). *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62:518.
35. Meng SZ, Arai Y, Deguchi K, Takashima S. Early detection of axonal and neuronal lesions in prenatal-onset periventricular leukomalacia. *Brain Dev*. 1997;19:480-4.
36. Arai Y, Deguchi K, Mizuguchi M, Takashima S. Expression of  $\beta$ -amyloid precursor protein in axons of periventricular leukomalacia brains. *Pediatr Neurol*. 1995;13:161-3.
37. Deguchi K, Oguchi K, Takashima S. Characteristic neuropathology of leukomalacia in extremely low birth weight infants. *Pediatr Neurol*. 1997;16:296-300.
38. Deguchi K, Oguchi K, Matsuura N, Armstrong DD, Takashima S. Periventricular leukomalacia: relation to gestational age and axonal injury. *Pediatr Neurol*. 1999;20:370-4.
39. McQuillen PS, Sheldon RA, Shatz CJ, Ferriero DM. Selective vulnerability of subplate neurons after early neonatal hypoxia-ischemia. *J Neurosci*. 2003;23:3308-15.
40. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res*. 2001;50:553-62.
41. Eksioğlu Y, Haynes RL, Kinney HC, Trachtenberg F, Volpe JJ, Folkerth RD. Markers of oxidative and nitrate injury are increased in the cerebral cortex overlying periventricular leukomalacia (PVL). *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004;63:819.
42. Kostovic I, Lukinovic N, Judas M, et al. Structural basis of the developmental plasticity in the human cerebral cortex: the role of the transient subplate zone. *Metab Brain Dis*. 1989;4:17-23.
43. Kostovic I, Judas M. Correlation between the sequential ingrowth of afferents and transient patterns of cortical lamination in preterm infants. *Anat Rec*. 2002;267:1-6.
44. Kostovic I, Rakic P. Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain. *J Comp Neurol*. 1990;297:441-54.
45. Kanold PO, Kara P, Reid RC, Shatz CJ. Role of subplate neurons in functional maturation of visual cortical columns. *Science*. 2003;301:521-5.
46. Volpe JJ. Subplate neurons: missing link in brain injury of the premature infant? *Pediatrics*. 1996;97:112-113.
47. Friauf E, McConnell SK, Shatz CJ. Functional synaptic circuits in the subplate during fetal and early postnatal development of cat visual cortex. *J Neurosci*. 1990;10:2601-13.
48. Antonini A, Shatz CJ. Relation between putative transmitter phenotypes and connectivity of subplate neurons during cerebral cortical development. *Eur J Neurosci*. 1990;2:744-61.
49. Ghosh A, Antonini A, McConnell SK, Shatz CJ. Requirement for subplate neurons in the formation of thalamocortical connections. *Nature*. 1990;347:179-81.
50. Friauf E, Shatz CJ. Changing patterns of synaptic input to subplate and cortical plate during development of visual cortex. *J Neurophysiol*. 1991;66:2059-71.
51. Ghosh A, Shatz CJ. Involvement of subplate neurons in the formation of ocular dominance columns. *Science*. 1992;255:1441-3.

52. Ghosh A, Shatz CJ. A role for subplate neurons in the patterning of connections from thalamus to neocortex. *Development*. 1993;117:1031-47.
53. Allendoerfer KL, Shatz CJ. The subplate, a transient neocortical structure: its role in the development of connections between thalamus and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1994;17:185-218.
54. O'Leary DDM, Schlagger BL, Tuttle R. Specification of neocortical areas and thalamocortical connections. *Annu Rev Neurosci*. 1994;17:419-39.
55. Braisted JE, Catalano SM, Stimac R, et al. Netrin-1 promotes thalamic axon growth and is required for proper development of the thalamocortical projection. *J Neurosci*. 2000;20:5792-801.
56. Haynes RL, Borenstein NS, DeSilva TM, et al. Axonal development in the cerebral white matter of the human fetus and infant. *J Comp Neurol*. 2005;484:156-7.
57. Tekkok SB, Goldberg MP. AMPA/kainate receptor activation mediates hypoxic oligodendrocyte death and axonal injury in cerebral white matter. *J Neurosci*. 2001;21:4237-48.
58. Bjartmar C, Yin X, Trapp BD. Axonal pathology in myelin disorders. *J Neurocytol*. 1999;28:383-95.
59. Biffiger K, Bartsch S, Montag D, Aguzzi A, Schachner M, Bartsch U. Severe hypomyelination of the murine CNS in the absence of myelin-associated glycoprotein and Fyn tyrosine kinase. *J Neurosci*. 2000;20:7430-37.
60. Gotow T, Leterrier JF, Ohsawa Y, et al. Abnormal expression of neurofilament proteins in dysmyelinating axons located in the central nervous system of jimpy mutant mice. *Eur J Neurosci*. 1999;11:3893-903.
61. Lappe-Siefke C, Goebbels S, Gravel M, et al. Disruption of Cnp1 uncouples oligodendroglial functions in axonal support and myelination. *Nature Genet*. 2003;33:366-74.
62. Counsell SJ, Allsop JM, Harrison MC, et al. Diffusion weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics*. 2003;112:1-7.
63. Miller SP, Vigneron DB, Henry RG, et al. Serial quantitative diffusion tensor MRI of the premature brain: development in newborns with and without injury. *J Magn Reson Imag*. 2002;16:621-32.
64. Huppi PS, Murphy B, Maier SE, et al. Microstructural brain development after perinatal cerebral white matter injury assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatrics*. 2001;107:455-60.
65. Huppi PS, Maier SE, Peled S, et al. Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatr Res*. 1998;44:584-90.