



11237  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO 201

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR. REVISION  
DE LA LITERATURA, CON ENFASIS EN LAS  
SECUELAS NEUROLOGICAS

TRABAJO DE FIN DE CURSO  
QUE PRESENTA:  
DR. ENRIQUE PEREZ GARCIA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA



MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**

**Tesis Digitales**

**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR. REVISIÓN DE LA LITERATURA, CON  
ÉNFASIS EN LAS SECUELAS NEUROLÓGICAS**



**CARTA DE APROBACIÓN**


DR. PEDRO A SÁNCHEZ MARQUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI  
JEFE DEL DEPARTAMENTO  
DE PRE Y POSGRADO

DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI  
MÉDICO ADCRITO DIRECCIÓN GENERAL  
TUTOR DEL TRABAJO FINAL

  
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Hemorragia Intraventricular. Revisión de la literatura, con énfasis en las secuelas neurológicas**

<b>CONTENIDO</b>	<b>Página</b>
<b>I. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>II. Fisiopatología</b>	<b>2</b>
<b>III. Factores de Riesgo</b>	<b>4</b>
<b>IV. Historia</b>	<b>5</b>
<b>V. Clasificación</b>	<b>8</b>
<b>VI. Secuelas Neurológicas</b>	<b>8</b>
<b>VII. Prevención</b>	<b>14</b>
<b>VIII. Perspectivas</b>	<b>15</b>
<b>IX. Bibliografía</b>	<b>17</b>

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Autoriza a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAN a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo intelectual.

NOMBRE: BAJME ENRIQUE

PEREZ CANZIAN

FECHA: 30-09-2003

FIRMA: [Firma]

# **HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR. REVISIÓN DE LA LITERATURA, CON ÉNFASIS EN LAS SECUELAS NEUROLÓGICAS**

Enrique Pérez-García<sup>1</sup>, Carlos López Candiani<sup>2</sup>.

## **INTRODUCCIÓN**

La Hemorragia subependimaria y la intraventricular son las formas más habituales de enfermedad cerebrovascular en el recién nacido prematuro (1). La hemorragia se produce inicialmente en la matriz germinal subependimaria, y la sangre puede abrirse camino después hacia los ventrículos laterales y al parénquima cerebral en desarrollo, atribuible a alteraciones del flujo sanguíneo cerebral o aumento de la presión venosa cerebral, anomalías de las plaquetas y la coagulación, al lecho capilar lesionado de la matriz germinal, o por deficiencia de soporte vascular y de la actividad fibrinolítica (1). La frecuencia estimada de Hemorragia Intraventricular (HV) y matriz germinal, es entre 50 y 75 % para los infantes recién nacidos menores de 26 semanas de edad gestacional, con una rápida declinación después de las 30 semanas de gestación y un decremento a menos de 5 % entre los infantes de término (1). Presentan infarto hemorrágico de la sustancia blanca periventricular el 15% de los neonatos con HV(2). En aproximadamente 80 % de los casos de matriz germinal sangrante, ocurre hemorragia en el sistema ventricular. La incidencia de HV de origen en el plexo coroideo en la población prematura probablemente es menor del 10 % (2).

En neonatos de término la causa más frecuente de hemorragia intracraneal es el traumatismo del parto. Las lesiones son típicamente graves y comprenden desgarros de la hoz cerebral y la tienda del cerebelo. La fuerza de cizallamiento puede producir laceraciones cerebrales y desgarros de las venas corticales.

---

<sup>1</sup>.Médico Residente de Pediatría de Tercer Año. Instituto Nacional de Pediatría.

<sup>2</sup>.Médico Neonatólogo Adscrito Dirección General. Instituto Nacional de Pediatría.

Estas lesiones son más frecuentes en los partos con fórceps, y en las presentaciones pélvicas. También se han descrito hemorragias intracraneales en niños sin evidencia de parto complicado o traumatismo obstétrico (2). La HV en neonatos de término, el plexo coroideo es el sitio usual de origen de el sangrado de la matriz germinal residual, y en una pequeña minoría de los casos la HV es causada por extensión de sangre de un infarto hemorrágico mayor, tal como la hemorragia talámica, o es consecuencia de una lesión vascular (malformaciones arteriovenosas, isquemia focal, aneurismas, coagulopatías o tumores) [1,2]

### **FISIOPATOLOGÍA**

Los neuroblastos se originan entre la semana 10 y 20 de la gestación y los glioblastos se originan en el tercer trimestre. La matriz germinal esta localizada en la región subependimaria periventricular, esta ricamente provista por una malla capilar pobremente soportada por músculo, colágena (3) y es particularmente vulnerable a sufrir cambios hemodinámicos, los cuales pueden causar que aquellos se rompan. La matriz germinal esta sujeta a procesos de remodelación durante la embriogénesis, modulado por un sistema proteolítico que incluye al factor activador del plasminógeno, el plasminógeno y la plasmina, los cuales son presumiblemente responsables por la alta actividad fibrinolítica demostrada en esta región, la cual puede facilitar la progresión de una pequeña hemorragia capilar en una gran lesión característica de la HV (2). Del segundo al quinto mes de gestación, los neuroblastos en la matriz germinal, migran a la corteza cerebral, quedando aquellos vasos además sin soporte y vulnerables a un insulto. Los astrocitos se desarrollan de la semana 27 hasta la 31 (3), consecuentemente, las células gliales no pueden jugar una mayor participación en la estabilización de los capilares de la matriz germinal antes de esa edad. Después de la migración neuronal, la matriz germinal comienza a adelgazarse en dirección caudal rostral, llegando de 2.5 mm a las 23-24 semanas a 1.4 mm a las 32 semanas de gestación y sufriendo completa involución por la semana 36 (3). Así es porque la HV esta estrechamente relacionada a la edad gestacional y relativamente poco común

después de las 32 semanas de gestación (3). Desde que la HV es una lesión que es predominantemente ligada con la prematuros, nosotros debemos enfocarnos en la HV de la matriz germinal del infante prematuro y sus complicaciones. Diversas condiciones patológicas actúan en la frágil matriz germinal que son responsables de la génesis de la HV en neonatos pretermino, con un factor común reconocible en muchos de los casos, principalmente cambios hemodinámicas cerebrales, los cuales son especialmente peligrosos cuando la autorregulación cerebral esta comprometida. Condiciones fuertemente relacionadas a la HV en prematuros, tal como la asfixia perinatal y el síndrome de diestres respiratorio, causando importantes variaciones en el flujo sanguíneo cerebral (3).

El daño hipóxico causado por asfixia perinatal, a los capilares de la pared endotelial de la matriz germinal, es aun más vulnerable a los cambios hemodinámicos cerebrales que pueden pasivamente seguir a variaciones en la presión sanguínea sistémica cuando la autorregulación es afectada por la asfixia. La hipoxia, acidosis e hipercapnia, son bien conocidos como factores vasodilatadores cerebrales, que actúan incrementando el flujo sanguíneo cerebral, induciendo HIV después de reperusión (3).

La hipoxia, acidosis e hipercapnia, comúnmente se observan durante Síndrome de Diestres Respiratorio (SDR), pudiendo causar HV por incremento del flujo sanguíneo cerebral, y una correlación positiva entre hipercapnia y HV ha sido demostrada (3). Tales factores como la succión traqueal, un alto pico de presión durante la ventilación mecánica, y ocurrencia de neumotórax fue demostrado para incrementar la presión arterial, la presión venosa cerebral, y la velocidad del flujo sanguíneo cerebral en bebes pretérminos, así teóricamente predisponiendo a HV (3). Más aun, fluctuaciones en la presión sanguínea y la velocidad del flujo sanguíneo cerebral observado en bebes no adaptados al ventilador fueron relacionados a un riesgo incrementado de desarrollar HV (3). Un incremento en el riesgo de HV fue además reportado después de ventilación de alta frecuencia

(VAF) (4), el mecanismo surge de mantener constante la presión media de la vía aérea usada durante la VAF, la cuál causa congestión venosa intracraneal, y restringiendo el retorno venoso. La importancia del incremento de la presión venosa esta relacionada a la anatomía venosa en la región de la matriz germinal, donde la dirección del flujo venoso profundo toma un peculiar retorno en U en la unión entre la vena terminal, colectando medularmente, las venas coroidal, tálamo estriada y la vena cerebral interna. Además la VAF puede inducir hipocapnia, seguida por incremento sostenido del flujo sanguíneo cerebral después de normalizar los valores del CO<sub>2</sub>. La VAF y la ventilación convencional no muestran incremento del riesgo de HV cuando solamente se utiliza VAF con alta estrategia de volumen (4). Las modalidades de ventilación de soporte, entonces, deben ser consideradas y tomadas en cuenta como factores de riesgo para HV.

#### **FACTORES DE RIESGO**

Perinatales: a) sangrado materno, especialmente placenta previa o algún otro sangrado mayor del tercer trimestre, b) diestress fetal, c) operación cesárea de emergencia, d) labor prolongada, e) presentación anormal, f) resucitación que requirió de intubación y respiración con PPI al nacimiento, g) Calificación de APGAR de menos de 6 a los cinco minutos (2,5).

Neonatales: PaO<sub>2</sub> arterial o capilar menor de 30 torr; PaCO<sub>2</sub> mayor de 65 torr y HCO<sub>3</sub> menor de 16 mEq/Lt por al menos una hora, b) bilirrubina indirecta sérica mayor de 15 mg/dl, independientemente del peso al nacimiento o de la edad de gestación, c) exanguíneo transfusión que fue realizada cuando la concentración de bilirrubina indirecta excedió los niveles de seguridad, d) convulsiones (5).

La interacción de diversos factores patogénicos es obvia. El compromiso de la vaso reactividad cerebral, entonces, puede ser un factor importante determinante de una respuesta individual a eventos potenciales que dirijan a HV en infantes pretermino. Disturbios de la coagulación y función de plaquetas pueden contribuir



a la patogénesis de la HV, pero una falta de uniformidad en los resultados obtenidos en estos tópicos sugieren que su rol patogénico párese ser meramente contributivo (1).

En años recientes sé a hecho evidente que la lesión cerebral puede ocurrir durante la vida fetal con las mismas características como en neonatos pretermino. Un inicio antenatal de HV puede ser observado en asociación con enfermedad materna, tal como púrpura trombocitopenica idiopática o trombocitopenia inmunogénica. En muchos casos, como quiera, la HV prenatal ocurre sin algún evento patológico identificable, y como los coágulos de sangre intraventricular son difíciles de distinguir prenatalmente del plexo coroides ellos son usualmente reconocidos al nacimiento. Fragmentos de coágulos residuales dentro de los ventrículos o dentro de una cavidad parcial porencefálica en comunicación con el ventrículo son usualmente encontrados, a menudo en bebés con diagnostico prenatal de ventriculomegalia (6). Tan pronto como la HV es reconocida, debe considerarse un inicio antenatal cuando la HV unilateral es asociada con envolvimiento del parénquima presente a las 6 horas de vida o con quiste porencefálico unilateral diagnosticado en los primeros 3 días de vida (6).

## **HISTORIA**

Aunque se ha descrito un deterioro rápido catastrófico y un curso lento saltatorio por Volpe en bebés pretermino afectados de HV, la HV es clínicamente silenciosa en alrededor del 50% de los casos y la falta de signos específicos en muchos otros (2), con excepción en algunos casos de una falla inexplicable en el hematocrito. No es sorprendente, entonces, que la HV fue grandemente subestimada en el pasado y a menudo considerada como un hallazgo postmortem antes de los avances en la tecnología de imágenes cerebrales dándonos la oportunidad de investigación de rutina del cerebro neonatal en infantes vivos. Papille (7) fue el primero en describir los resultados de imagen cerebral, usando tomografía axial computarizada (TAC) en un ejemplo seleccionado de infantes de muy bajo peso al nacimiento. Esto hizo

claro que la HV fue frecuentemente descubierta en edad gestacional baja y que es caracterizada por un espectro de lesiones capaces de clasificar por grados de severidad. La primera clasificación fue provista por Papille et al., y esta es aun usada en la mayoría de las unidades de neonatología, igual a través de neuroimagen de los cerebros prematuros es ahora sustancialmente representada por ultrasonido (USG) y no mas adelante por la TAC (7). Los cuatro tipos de HV fueron reconocidos numerados de leve a severo:

- Grado I : Hemorragia subependimaria ( matriz germinal)
- Grado II : HV sin dilatación ventricular
- Grado III: HV con dilatación ventricular
- Grado IV: HV con dilatación ventricular y extensión a parénquima

El mérito de la clasificación de Papille es que puso la primera piedra en nuestra comprensión de la incidencia y la evolución de la más frecuente lesión cerebral encontrada en bebes pretermino, dando las bases para la formulación de la evaluación y pronostico de las secuelas a largo plazo basadas en el grado de HV. En efecto, esto fue rápidamente evidente que la HV leve (grados I y II) es benigna si no es progresiva o complicada (8), mientras que el grado III y particularmente el grado IV puede estar relacionado a complicaciones tempranas (hidrocefalia post-hemorrágica HPH) y discapacidad del neurodesarrollo, estas parecen ser esperadas en la presencia de extensión intraparenquimatosa (9). Una nueva era ha comenzado, pero un nuevo punto se ha encontrado con la aparición en escena del USG, las cuales ofrecen una mejor correlación con los hallazgos de necropsia tanto como con la TAC y permiten repetir re-examinaciones sin riesgo para el infante (9). Los factores de riesgo para la HV los cuales se han contado en los datos de necropsia con todas las limitaciones obvias que trae consigo, pueden entonces ser analizadas secuencialmente en bebes en vida (10). El primer estudio de USG que se adapto al plano axial fue a través del hueso temporal (11), pero pronto se evidencio que la fontanela anterior es la ventana natural para la investigación del cerebro neonatal (12). Una importante evaluación de secuencias de USG

examinados fue la consideración que la evaluación del tamaño ventricular era tanto relacionado con otros factores como a la extensión de la hemorragia y a la variedad de la edad gestacional. Por lo tanto, por consentimiento unánime no se logro la definición de agrandamiento ventricular, como método para medir el tamaño ventricular fue entonces adaptado (13,14,15). Se estima que la definición de ventriculomegalia debe probablemente incluir perdida menor del tejido cerebral causado por halo hipóxico-isquémico y además obstrucción parcial del liquido cefalorraquídeo (LCR). Mas aun, la clasificación de Papille considera los grados de HV como acumulativos, cada uno incluye la entidad anterior, y así deja severas lesiones, como hemorragia asilada del parénquima, no clasificado. El concepto que la hemorragia del parénquima es una extensión del sangrado originado de la matriz germinal el cual en consecuencia puede romperse dentro del ventrículo y si la hemorragia continua puede romperse dentro del parénquima, como se ha reportado en soportes patológicos. Un concepto corriente, enfatizado por estudios microscópicos postmortem, es que la hemorragia del parénquima se complica en aproximadamente 15% de los casos de HV debe probablemente ser considerada como un infarto venoso secundario a obstrucción de la vena terminal por coagulo Intraventricular y de la matriz germinal (16, 2). Esta área de necrosis hemorrágica esta característicamente encontrada dorsal y lateral al ángulo externo del ventrículo lateral. Siguiendo la forma de distribución de la vena medular en la sustancia blanca periventricular, donde estas venas se hacen confluentes unidas a la vena terminal que corre a través de la matriz germinal hacia la vena cerebral interna. La hemorragia parenquimatosa es encontrada en factores observados en aproximadamente 80 % de los casos en asociación con y en el mismo lado con HV de la matriz germinal, y el pico de ocurrencia es al 4º día postnatal, cuando el 90 % de los casos de HV ha ocurrido (17). El grado IV de hemorragia no se ha incluido en la clasificación de HV de Volpe (2) pero es considerada como consecuencia neuropatologica de la HV (3).

## **CLASIFICACION**

Grado de severidad de la hemorragia intraventricular-matriz germinal por ultrasonografía. Clasificación de Volpe (vista parasagital):

- Gdo I : Hemorragia de matriz germinal sin o con mínima HV < 10% área ventricular.
- Gdo II : HV con 10-50% del área ventricular.
- Gdo III: HV > 50% del área ventricular; usualmente distiende el ventrículo lateral.
- Gdo IV: HV con extensión al parénquima cerebral.

## **SECUELAS NEUROLÓGICAS**

La incidencia de la HV es diferente en los infantes de término que aquel que ocurre en los infantes prematuros. Consecuentemente, las complicaciones son para la mayor parte diferentes (19). Distintos ejemplos se describen del tipo de hemorragia ocurrida superficial o profunda en el parénquima cerebral. El evento del sangrado agudo puede volverse subagudo, complicado por virtud de su oposición o por su extensión (20). Esto ocurre como parte del proceso natural o como resultado de intervención imprudente (21,22,23). Las complicaciones crónicas observadas son: hidrocefalia, parálisis cerebral, déficit intelectual y convulsiones los cuales permanecen por toda la vida del paciente (24,25).

Hidrocefalia Post-hemorrágica (HPH) .- La ocurrencia progresiva de dilatación ventricular es directamente relacionada a la cantidad de sangre Intraventricular, encontrándose en aproximadamente 5-20% de los casos después de HV leve o moderada pero en el 55% de los casos después de HV severa, y en mas del 80% cuando la hemorragia parenquimatosa esta presente. La dilatación ventricular puede ocurrir después de HV como resultado de leucomalasia periventricular o infarto hemorrágico periventricular o ambos, la distinción clínica entre ventriculomegalia secundaria a atrofia cerebral periventricular y ventriculomegalia hipertensiva causada por deterioro dinámico del flujo sanguíneo cerebral es obligatorio. La vigilancia secuencial del USG permite el reconocimiento de las lesiones cerebrales iniciales y después una lenta evolución durante varias semanas

en ausencia de signos de hipertensión intracraneal o un rápido incremento en el tamaño ventricular seguido por los cambios en el Doppler cerebral de la velocidad del flujo sanguíneo y entonces con signos clínicos de hipertensión intracraneal. El tiempo usual de inicio de la ventriculomegalia hipertensiva progresiva es de 1-3 semanas después de la hemorragia. La hidrocefalia aguda, la cual es menos frecuentemente encontrada, es causada por un deterioro del flujo sanguíneo cerebral como resultado de coágulos sanguíneos, y la hidrocefalia de inicio tardío se piensa sea causada por aracnoiditis obliterativa. La obstrucción a nivel del acueducto ocurre menos comúnmente, así que muchos casos de HPH son del tipo comunicante. La dilatación ventricular progresiva persistente puede sufrir resolución espontánea o puede persistir en presencia de hidrocefalia hipertensiva, la cual necesita de intervención neuroquirúrgica (18).

**La Parálisis Cerebral (PC) .-** Es definida como la manifestación motora de una lesión no progresiva del desarrollo cerebral. Esta excluye enfermedad degenerativa y condiciones que afectan la médula espinal, nervios periféricos y músculos. La causa de la mayoría de los casos de PC es desconocida, y ésta sobre todo prevalece permaneciendo sin cambios en 2 a 2.5/1000 casos en países industrializados a pesar de los cambios marcados en los cuidados obstétricos y neonatales. Una característica del síndrome de PC el cual a disminuido en la incidencia es la PC diskinéptica asociada con incompatibilidad a Rh y kernicterus. Esto es debido enteramente a evaluaciones antenatales y a la política de protección de embarazos futuros por ofrecimiento de vacuna anti-D a madres de riesgo a corto plazo después del parto. Desde que las políticas de evaluaciones pueden ayudar a erradicar una clase completa de condición de PC, la lógica fue adelantarse para la investigación en la prevención de PC es la definición de los síndromes neurológicos distintos en la población de PC para distinguir entre PC de origen genético, antenatal, perinatal o postnatal. Tales síndromes pueden ayudar a enfocar programas para su prevención o intervención (26).

Encefalopatía de la Prematures.- Ocurre en niños pretermino sin una enfermedad neurológica aguda clínica visible en la vida temprana tal como asfixia, convulsión o HV. Fue descrito por Polani en 1958: " La paraplejia espástica post prematures es un tipo de parálisis cerebral notable, llamativa por la simetría de sus signos neurológicos, por su distribución, por la relativamente buena inteligencia de sus pacientes, y la comparativa libertad de convulsiones; y todas estas características tienden a militar contra la idea de lesión cerebral como causa responsable. Las características de los disturbios tempranos en el tono atribuibles a prematures no complicada o muy bajo peso al nacimiento han sido previamente descritas como una extensión rígida verdadera o distonía del tronco y piernas, acompañada por extensión espontánea del dedo gordo, retraso motor de las extremidades inferiores, con o sin reflejos rápidos y clonus del tobillo. Si esta presente más allá del primer año de vida, este puede tampoco resolver completamente, persistiendo como distonía o combinarse en espasticidad de las extremidades inferiores (26).

Síndromes Neurológicos.- Estudios pasados fueron limitados a autopsias de neonatos muertos durante la década de los 70s, ejemplo: estudiándose en los bebes que no tuvieran algún síndrome neurológico el cual emergiera con el crecimiento y la maduración. Desde el original de Papille del grado de hallazgos de TC en HV en 1978, ha habido muchos estudios de seguimiento en vivo comparando datos en todos los grados de HV. Un número de diferentes clasificaciones de HV han sido usadas, aunque la más común empleada ha sido una variación de Papille. Algunos estudios se han concentrado en producir una clasificación de deterioro de lo normal a través de evaluar múltiples incapacidades, o un cociente de deterioro. Relativamente pocos estudios han mostrado algún patrón de daño neurológico relacionado a la HV (26, 27, 28).

Antes de la disponibilidad de TAC, los reportes publicados indicaban que los infantes sobrevivientes después de HV tenían una trágica perspectiva mientras aquellos con hemorragia subaracnoidea primaria tenían un mejor pronostico. Como

quiera que sea, la extensión de la hemorragia fue desconocida y la evaluación no pudo hacerse exacta. El incremento del uso de la TAC para el diagnóstico de la HV en neonatos reveló el espectro de la HV con varios grados de afección sugiriendo que la perspectiva puede variar dependiendo de la severidad de la hemorragia. Krishnamoorthy y cols. (5) encontraron que el déficit neurológico no es uniforme en los sobrevivientes de HV a la edad promedio de 24 meses. Las secuelas neurológicas moderadas y severas con limitación incapacitante estaban presentes en el 20% de los infantes estudiados; en el 40% fueron normales y 40% se consideraron con anormalidades leves. Observaron que la extensión de la hemorragia en la TAC se correlaciono con los resultados. Encontrando un pobre pronóstico neurológico en los infantes sobrevivientes que presentaron HV grado IV con déficit moderado y severo, y un pronóstico sorprendentemente bueno entre los sobrevivientes de HV grado I y II, ninguno de quienes manifestaron más que un déficit neurológico leve, aunque el 50% desarrollaron hidrocefalia. Así pareciéndoles que el factor más importante en determinar el resultado último neurológico era la presencia o ausencia de hematoma intra-parenquimatoso además de la cantidad de sangre Intraventricular. También observaron que el 40% de los niños presentaban un Coeficiente de Desarrollo (CD) de 70 a 80 (retraso del desarrollo leve), el 6% un CD de 50 a 70 (retraso del desarrollo moderado), y 13% un CD menor de 50 (retraso severo) con presencia de inmadures del lenguaje y comunicación, hipoacusia neurosensorial, etc. Con un gran riesgo para dificultades cognitivas, preceptuales, lenguaje y conducta durante los años escolares (5).

Un estudio subsecuente, de 228 infantes de bajo peso (< 1750g.) en ventilación mecánica evaluados a los 18 meses de edad con o sin HV demostró que la HV se encontró en 22.3% neonatos evaluados estando asociada con anormalidades motoras indiferentes de la localización anatómica de sangrado, unilateral o bilateral de la matriz germinal o hemorragia ventricular lateral: ninguno de 5 / 51 casos con hemorragia parenquimatosa desarrollo signos de parálisis cerebral espástica. Los autores encontraron ventriculomegalia (incluyendo ventriculomegalia temprana en

los primeros 7-13 días) en 29.4% de los casos de HV llevando un incremento de riesgo del quintuple de veces más de espasticidad y retardo para caminar junto con un triple de incremento de riesgo de hipertonia e hiperreflexia, independientemente de la edad gestacional (26, 28).

Lin y cols. Describieron sus resultados funcionales en términos de presión intracraneal elevada y datos previos a la derivación ventrículo-peritoneal (DVP). Como quiera que sea, la emisión de que causa el daño, si la HV primaria, la subsecuente ventriculomegalia, las complicaciones de la derivación o la asociación de factores verdaderos tal como cambios isquémicos coexistentes como un resultado de inestabilidad vasomotora cerebral en el periodo perinatal permanece aun sin resolverse, sospechando que muchos factores contribuyen a la imagen final (27). Cooke reviso 12 pacientes quienes sufrieron una derivación por HV. De 9/12 con HV-4, 4/9 desarrollaron hemiparesia, 2/9 diplejia y 1/9 cuadriplejia; la espasticidad fue la anormalidad más común del tono, afectando 3/9 casos. Un quiste porencefálico fue asociado con desarrollo normal en 1/7 casos, torpeza en 1/7, hemiplejia en 3/7, diplejia en 1/7, y cuadriplejia con hemiplejia súper impuesta en 1/7. Esto otra vez demuestra que los cambios morfológicos visibles en las imágenes craneales no necesariamente resultan en signos neurológicos visibles, y en este estudio Cooke atribuye los resultados adversos no a cambios en el parénquima pero a convulsiones en la primera semana de vida, en asociación no presente por su reporte previo. Otros factores que surgieron por Cooke fueron el mejor resultado de frecuentes drenajes ventriculares previos a la DVP, pero esto ha sido reemplazado por el reciente estudio multicéntrico europeo, el cual fracasó para demostrar un beneficio del frecuente drenaje ventricular (26, 27).

Catto-Smith y colegas revisaron 20 supervivientes con HV, de los cuales 3/20 tenían sangrado intracerebral. De estos, 1/3 no tuvo evidencia de Parálisis cerebral pero fue asociado a fibroplasia retrolental con impedimento severo, 1/3 tuvo hemiparesia y 1/3 cuadriplejia más tarde los dos resultaron con impedimento



severo. De 8/20 casos con sangrado de la matriz germinal (HIV-1), 2/8 fueron clasificados con impedimento moderadamente benigno por un coeficiente de desarrollo mental (CDM) menor de 80 y aunque un caso además tuvo epilepsia, ninguno tuvo parálisis cerebral. La hemorragia Intraventricular (grados 3 y 4) ocurrió en el resto 9/20 casos y resulto en hidrocefalia pero sin impedimento funcional en 1/9, con impedimento medio a moderado sin parálisis cerebral en 2/9, y con hemiplejía con impedimento medio en 1/9 o cuadriplejía con impedimento severo en 2/9 casos: el resto 3/9 casos de HV fueron asintomáticos (26).

Las HV grados 3 y 4 no producen deterioro neurológico en un tercio de los casos. La diplejía clásica de la prematuros representa solo 26% de los casos con signos neurológicos y es igualmente distribuida entre los grupos de HV-3 y 4. Una lesión asimétrica (HV-4) necesariamente no lleva a un peor pronostico que una lesión simétrica (HV-3). El deterioro más común es la hemiparesia en 34.7% de los niños, y 87.5% de estos tienen sustentada una HV-4, como la tienen un 83.3% de los casos de Triplejía, mientras que todos los casos de cuadriplejía corresponden pertenecen a la HV-3. La mayoría de niños hemiparéticos (87.5%) no tienen anormalidad del tono, el cual es una variación con la idea que la mayoría de los niños hemiparéticos son espásticos. Los niños con diplejía son distónicos en 5/6 casos o tienen una combinación de distonía/hipotonía en 1/6 casos. Aquellos con Triplejía, 4/6 son distónicos, 1/6 atáxicos/hipotónicos y 1/6 distónicos/hipotónicos. Solo un niño con cuadriplejía manifestó espasticidad, los otros 2/3 niños cuadripléjicos tienen cualesquier distonía o distonía/hipotonía. Esto sugiere que la espasticidad no es la forma más común de los disturbios del tono en este grupo de niños hemipléjicos o dipléjicos y debe llevar a reevaluar la prevalencia de "espasticidad" entre todos los niños con parálisis cerebral. Las imágenes de USG y TAC de cráneo son indicadores relativos con pobre pronostico de resultados cuando son aplicados al menos a casos severos de HV (26). La evaluación clínica de los niños que sufrieron HV 3 ó 4 revelan una amplia heterogeneidad de

síndromes neuromotores, con grandes variaciones en anormalidad del tono y deterioro funcional neuromotor (26).

## **PREVENCIÓN**

Las intervenciones prenatales y postnatales para prevenir la HV y sus complicaciones en concepto de su patogénesis son:

- Vulnerabilidad de la matriz germinal: prevención del nacimiento prematuro.
- Asfixia fetal y perinatal: optimización de cuidados prenatales, transportación in útero, farmacología prenatal, manejo óptimo de la labor y parto, resucitación neonatal correcta.
- Cambios hemodinámicos: estabilización respiratoria, adaptación al ventilador, estabilización de la presión arterial y volumen sanguíneo, manejo mínimo.
- Anormalidades de la coagulación: su corrección.

Diversas intervenciones farmacológicas neonatales para prevenir la HV se han propuesto, pero ninguna de estas ha alcanzado un nivel suficiente de aceptación para ser propuesta como manejo de rutina.

Fenobarbital.- es un agente neuroprotector potencial que puede actuar preservando de la lesión mediada por radicales libres, reperusión-isquemia ó por reducción de fluctuaciones en la presión sanguínea y perfusión cerebral. No debe ser recomendado su administración a la madre previo al nacimiento pretermino como una practica clínica rutinaria(1, 3).

Indometacina.- un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en la vía de la ciclo-oxigenasa, puede actuar como medio de prevención de HV, los mecanismos conocidos: (1) Decremento del flujo sanguíneo cerebral; (2) Inhibición de la síntesis de radicales libres generados por la vía de la ciclo-oxigenasa y que pueden dañar el endotelio en la matriz germinal; (3) Aceleración de maduración de

microvasculatura en la matriz germinal. La indometacina a demostrado reducción en la ocurrencia de la HV e Intraparenquimatosa. Más aún, el amplio uso de indometacina en bebés pretermino ha preocupado acerca de los posibles efectos no deseados que un decremento sostenido en el LCR pueda haber, tomando en consideración que sus efectos inician en pocos minutos, probablemente con un efecto directo de la droga en los vasos cerebrales, y continuando por al menos una hora. Este concepto a limitado el amplio uso de la indometacina como un medio de prevenir la HV, a pesar de que Ment y col. no mostraron secuelas negativas a largo plazo en bebés pretermino tratados con indometacina. Los efectos agudos de la indometacina incluyen insuficiencia renal, disminución en la agregación plaquetaria, y decremento del flujo sanguíneo mesentérico y de la retina. La administración prenatal no puede autorizarse porque se ha demostrado efectos no deseados potenciales en el feto (1, 3, 23).

Vitamina E.- es un contenedor de radicales libres que puede prevenir la HV protegiendo las células endoteliales capilares en la matriz de la lesión por hipoxia-isquemia. Debe tenerse precaución con su uso, ya que se ha demostrado incremento de susceptibilidad a sepsis bacteriana y enterocolitis necrotizante (1, 3)

Ethamsilato.- es un inhibidor de la síntesis de prostaciclina, un potente vasodilatador y desagregante plaquetario. Estudios controlados demostraron su efecto benéfico en reducir la HV severa (3). Sus efectos se aplican en la promoción de adhesividad plaquetaria y en la estabilización de la membrana capilar, causando una polimerización del ácido hialurónico de la membrana basal capilar. Su administración prenatal debe considerarse, ya que atraviesa la placenta (3).

#### **PERSPECTIVAS**

Por razones aun no claras, una reducción en la HV se ha reportado en centros donde los protocolos de prevención específica fueron adoptados, tanto como en centros donde ninguna prevención fue planeada. Dos cambios mayores ocurrieron

después de 1990 en la práctica clínica perinatal, la introducción del surfactante en el manejo de la enfermedad de membrana hialina y el uso de esteroides antenatal para acelerar la madures pulmonar fetal en recién nacidos pretermino. El surfactante no ha mostrado influir en la incidencia de la HV, mientras que la terapia con esteroides antenatal ha mostrado reducir el riesgo para HV. Una menor frecuencia de HV entre los bebés recién nacidos de muy bajo peso se ha observado con el progreso general en los cuidados perinatales, el mejor control del diestres respiratorio, la estabilización hemodinámica y las políticas del manejo mínimo. Volpe y col. usaron tomografía por emisión de positrones para evaluar el LCR, mostrando que cambios en el LCR del hemisferio con lesión por hemorragia periventricular es en verdad mucho más extensa que la reportada por la ecodensidad diagnosticada en USG. La posibilidad de que la hemorragia pueda contribuir a isquemia periventricular es acorde con los estudios experimentales sugiriendo que el daño al flujo sanguíneo periventricular puede secundariamente incrementar la presión Intraventricular y/o liberar localmente componentes vasoconstrictores de eritrocitos hemolizados tal como el  $K^+$  o metabolitos como el ácido láctico, o incluso hierro, posiblemente induciendo la formación de radicales libres hierro-catalizados. Los diagnosticos diferenciales a considerarse son: Primero, enfermedades infecciosas, tal como TORCH, absceso bacteriano o meningitis. Secundariamente, HV masiva. Tercero, ventriculomegalia (3).

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Neurology of the newborn. Volpe JJ (ed). Saunders, Philadelphia, 1995, pp 403-463.
2. Kenneth FS. Pediatric Neurology: Principles and Practice. (ed) Mosby, Baltimore, 2000.
3. G Tortorolo, R Luciano, P Papacci, T Tonelli. Intraventricular hemorrhage: past, present and future, focusing on classification, pathogenesis and prevention. Child's Nerv Syst 1999, 15: 652-661.
4. Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Elective high frequency oscillatory ventilation vs conventional ventilation in preterm infants with acute pulmonary dysfunction. Pediatrics 1997, 100 (E6): 887-888.
5. Krishnamoorthy KS; Shannon DC; DeLong GR; Todres ID; Davis KR. Neurologic sequelae in the survivors of neonatal Intraventricular hemorrhage. Pediatrics 1979, 64: 233-37.
6. De Vries LS, Eken P, Gronendaal F, Rademaker KJ, Hoogervorst B, Bruinse HV. Antenatal onset of haemorrhagic and/or ischaemic lesions in preterm infants: prevalence and associated obstetric variables. Arch Dis Child 1998, 78:F51-F56.
7. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular haemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500 gm. J Pediatr 1978, 92:529-534.

8. De Vries LS, Dubowitz LMS, Dubowitz V, Kaiser A, Lary S, Silverman M, Whitelaw A, Wigglesworth JS. Predictive value of cranial ultrasound in the newborn baby : a reappraisal. *Lancet* II 1985: 137-140.
9. Guit GL, BorM van de, Ouden L vari, Wondergem JH. Prediction of neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Radiology* 1990, 175:107-109.
10. Levene MI, Fawer C-L, Lamont RF. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child* 1982, 57:410-417.
11. Pape KE, Blackwell RJ, Cusick G, Sherwood A, Hovang MT, Thorburn RJ, Reynolds EO. Ultrasound detection of brain damage in preterm infants. *Lancet* I 1979: 1261-1264.
12. Volpe JJ. Anterior fontanel: window to the neonatal brain. *J Pediatr* 1982, 100:395-398.
13. Allan WC, Holt PJ, Sawyer LR, Tito AM, Kellogg Maede. Ventricular dilatation after neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage. *Am J Dis Child* 1982, 136: 589-593.
14. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real time ultrasound. *Arch Dis Child* 1981, 56:900-904.
15. Stewart AL, Thorburn RJ, Hope PL, Goldsmith M, Lipscomb AP, Reynolds EOR. Ultrasound appearance of the brain in the very preterm infants and neurodevelopmental outcome at 18 months of age. *Arch Dis Child* 1983, 58:598-604.

16. Takashima S, Mito T, Ando Y. Pathogenesis of periventricular white matter hemorrhages in preterm infants. *Brain Dev* 1986, 8:25-30.
17. Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA, Lange RC, Taylor KJ, Kleinman CS, Scott DT, Sivo J, Gattner P. Intraventricular haemorrhage in the preterm neonate: timing and cerebral blood flow changes. *J Pediatr* 1984, 104:419-425.
18. Volpe JJ, Herscovitch P, Perlman JM, Reichle ME. Positron emission tomography in the newborn: extensive impairment of regional cerebral blood flow with intraventricular hemorrhage and hemorrhagic intracerebral involvement. *Pediatrics* 1983, 72:589-601.
19. Emsley HCA, Wardle SP, Sims DG, Chiswick ML, D'Souza SW. Increased survival and deteriorating developmental outcome in 23 to 25 week old gestation infants, 1990-4 compared with 1984-9. *Arch Dis Child* 1998, 78:F99- F104.
20. Cooke RWI. Trends in incidence of cranial ultrasound lesions and cerebral palsy in very low birth weight infants 1982-1993. *Arch Dis Child* 1999, 80:FI15-FI17.
21. Hansen A, Whitelaw A, Lapp C, Brugnara C. Cerebrospinal fluid plasminogen activator inhibitor-I ; a prognostic factor in posthaemorrhagic hydrocephalus. *Acta Paediatr* 1997, 86:995-998.
22. Hansen AR, Volpe JJ, Goumnerova LC, Madsen JR. Intraventricular urokinase for the treatment of posthemorrhagic hydrocephalus. *Pediatr NeuroI* 1997, 17:213-217.
23. Ment LR, Vohr B, Oh W, Scott DT. Neuro-developmental outcome at 36 months' corrected age of preterm infants in the multicenter indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 1996, 98:714-718.

24. O'Shea TM, Preisser JS, Klinepeter KL, Djillard LG. Trends in mortality and cerebral palsy in a geographically based cohort of very low birth weight neonates born between 1982 to 1994. *Pediatrics* 1998, 101:642-647.
25. Paneth N. Classifying brain damage in preterm infants. *J Pediatr* 1999, 134:527-529.
26. Lin JP; Goh W; Brown JK; Steers AJ. Heterogeneity of syndromes in survivors of grade 3 and 4 periventricular haemorrhage. *Child's Nerv Syst* 1993, 9: 205-214.
27. Lin JP; Goh W; Brown JK; Steers AJW. Neurological outcome following neonatal post-haemorrhagic hydrocephalus: the effects of maximum raised intracranial pressure and ventriculo-peritoneal shunting. *Child's Nerv Syst* 1992, 8:190-197
28. Levene M; Dowling S; Graham M; Fogelman K; Galton M; Phillips M. Impaired motor function (clumsiness) in 5 year old children: correlation with neonatal ultrasound scans. *Arch Dis Child* 1992, 67: 687-690.
29. Fenichel JJ. The neurological examination: Normal and abnormal features. In: *Neurology in clinical practice* 3a.ed. Walter G; Bradley RB; Daroff GM (ed) Mosby, St. Louis, MO 2000.
30. Adams RD, Victor M. Trastornos de la movilidad. *Principios de Neurología* 5a.ed., (ed) Interamericana, México, 1994.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN