

11201
2 ej 6



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Post-grado

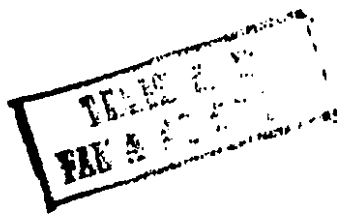
CENTRO HOSPITALARIO
"20 DE NOVIEMBRE",
I.S.S.S.T.E.

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL PERIVENTRICULAR
SUBEPENDIMARIA DE LA MATRIZ GERMINAL EN
RECIENTE NACIDOS PREMATUROS. (HPV/SE).

TESIS DE POST-GRADO
Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA

presenta

DR. MIGUEL ANGEL SANCHEZ GONZALEZ



México, D. F., Febrero de 1986



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 está 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.

INTRODUCCION.

La hemorragia periventricular subependimaria de la matriz germinal (HPV/SE) es en la actualidad el acontecimiento neuropatológico más grave del período neonatal sobretodo en recién nacidos de pre - término y ha sido considerada y estudiada con seriedad solamente en los últimos dos decenios.

Esta lesión tiene importancia en gran medida como resultado - de las mejoras notables y avances de los cuidados intensivos neonatales y la proporción de supervivencia de lactantes prematuros durante la última década, siendo precisamente este grupo el que se encuentra bajo un mayor riesgo de hemorragia periventricular subependimaría y sus secuelas (1, 2, 3). Se ha observado que sufren este tipo - de lesión un porcentaje bastante elevado de recién nacido de pretérmino, siendo calculado por algunos autores en un 35 - 45 % de todos los lactantes que nacieron pesando menos de 1,500 g. o lo hicieron - antes de la semana 35 de la gestación (1).

De todos los tipos de hemorragia intracraneana en el período neonatal, la HPV/SE es la más importante en recién nacidos de pretérmino y practicamente inexistente en productos de término, debido a - las características particulares de la matriz germinal subependimaría en niños inmaduros y su respuesta a los fenómenos hipóxico-anóxicos a que se encuentran sometidos (2, 3).

De las cuatro variedades mayores de hemorragia intracraneal - neonatal, es precisamente la HPV/SE la que ha asumido la posición do minante en frecuencia y significado clínico (3).

Es pertinente antes de seguir adelante desglosando el tema, - para la mejor comprensión de este cuadro neuropatológico, localizar_ anatómicamente el sitio donde se produce este evento hemorrágico en_ el encéfalo y que corresponde a una región muy especializada del mis_ mo llamada matriz germinal subependimaria.

Esta región situada en las profundidades del encéfalo e inme- diatamente por debajo del revestimiento endependimario de los ventrícu- los cerebrales, revista gran importancia en el desarrollo y población neuronal de la corteza cerebral fetal (fig. 1, 2). Es una zona del en_ céfalo en desarrollo densamente poblada y metabólicamente muy activa que desaparece hasta el final del desarrollo del feto y prácticamente no existe al nacer. A partir de ella se inicia la migración neuronal y glial a las diferentes partes del encéfalo, principalmente a la - corteza cerebral y grupos neuronales profundos (4, 5). De esta mane- ra conforme avanza la edad gestacional del feto, la matriz germinal_ se adelgaza paulatinamente mientras la corteza cerebral aumenta su es- pesor y toma un aspecto estratificado al microscopio debido a las dife- rentes capas de neuroblastos y espongioblastos que llegan en oleadas_ desde la matriz germinal subependimaria (6).

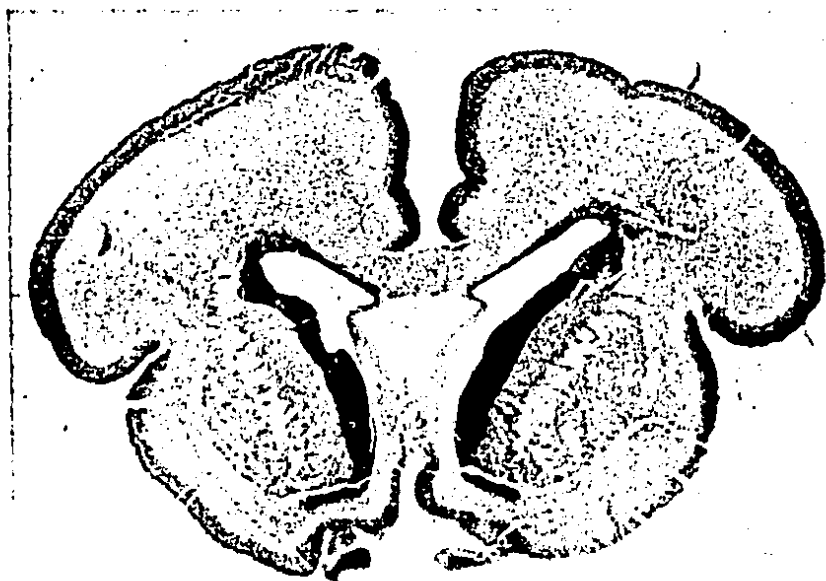


Fig. 1.- Corte sagital de un encéfalo inmaduro que muestra la localización anatómica de la matriz germinal subependimaria (areas oscuras).

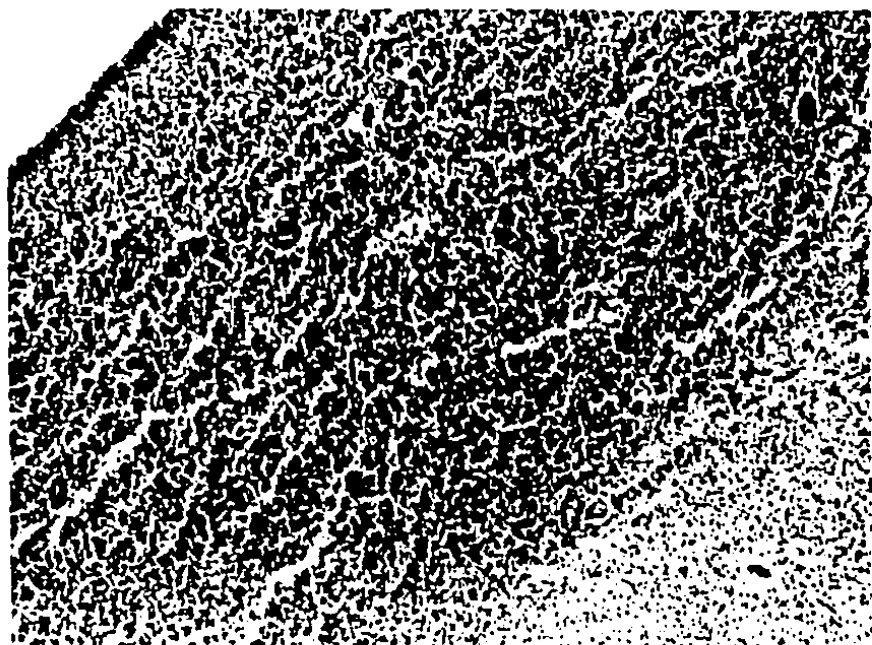


Fig. 2.- Microfotografía de la matriz germinal subependimaria. En el ángulo superior izquierdo se observa el revestimiento endimario y la luz ventricular.

Una vez localizada la matriz germinal subependimaria dentro del encéfalo surgen algunas preguntas: ¿Cuales son las características de esta región que la hacen tan susceptible a los fenómenos hemorrágicos? , ¿Que fenómeno desencadena el cuadro? y ¿Por qué esa fuerte asociación con lactantes prematuros que cursan con hipoxia neonatal importante.

Para responder a estas preguntas, son numerosos los investigadores que han estudiado esta zona del encéfalo y han encontrado e interpretado el significado de las características de la matriz germinal. Las más importantes consideradas actualmente son (1, 2, 3, 5, 7):

- a) Región altamente celular (densamente poblada).
- b) Metabólicamente es una estructura muy activa.
- c) Su textura es gelatinosa.
- d) Su aporte vascular arterial es muy prominente.
- e) Sus vasos sanguíneos son inmaduros.
- f) Angulación anatómica de sus vasos venosos.
- g) Actividad fibrinolítica aumentada.

Estas características hacen de la matriz germinal una zona muy vulnerable a los fenómenos hipóxico-anóxicos a que se encuentran sometidos los recién nacidos de pretérmino de menos de 32 semanas de gestación (1, 2, 3). En seguida se analizarán en detalle cada uno de estos aspectos.

El hecho de ser una región densamente poblada por precursores neuronales y gliales (neuroblastos y espongioblastos), obliga a la matriz germinal a tener un metabolismo muy activo (4), con lo cual se consumen en esta zona grandes cantidades de oxígeno y glucosa, elementos indispensables para el metabolismo oxidativo (8). Estos dos energéticos se encuentran ostensiblemente deprivados en el prematuro anóxico quien tiene que utilizar como vía alterna para la producción de energía la glucólisis anaerobia, generando como producto terminal de la misma grandes cantidades de ácido láctico con lo cual se produce una importante acidosis perivascular en la matriz germinal subependimaria (1, 2, 8). Este producto tiene dos efectos adversos sobre los vasos sanguíneos de esta zona: disminuye importantemente la capacidad de autorregulación vascular cerebral con lo cual los cambios en la tensión arterial sistémica se transmiten directamente al lecho vascular de la matriz germinal y se observa además, por acción del ácido láctico, un efecto tóxico directo sobre el endotelio vascular. Una vez establecido este status, los cambios de la presión arterial que se transmiten directamente a los vasos sanguíneos de la matriz germinal que a su vez sufren de un daño endotelial tóxico importante, las posibilidades de que se inicie un proceso hemorrágico en esta región son muy elevadas (1, 8, 9, 10).

La matriz germinal subependimaria es además una región de textura gelatinosa cualidad generada por su alta celularidad y escaso estroma con que cuenta, por lo tanto parece brindar muy poco apoyo o sostén a los vasos sanguíneos que por ella discurren (1). Si recordamos que además estos vasos han perdido su capacidad de autorregulación y su endotelio sufre un daño hipóxico y tóxico por los mecanismos antes descritos, se comprenderá la facilidad con que estos vasos sanguíneos pueden sangrar hacia la matriz germinal.

Un aspecto que ha sido estudiado con gran minuciosidad es el aporte vascular arterial tan prominente que se observa en esta región en productos de menos de 34 semanas de gestación (1, 2, 3, 7), en comparación con el flujo arterial de la corteza cerebral relativamente indiferenciada, lo cual sugiere que una cantidad desproporcionadamente elevada de sangre fluye hacia la matriz germinal (2). Este efecto tiende a exagerarse en el recién nacido sometido a asfixia lo cual obliga, de manera refleja a sobreperfundir aún más esta región (1, 2, 3, 7).

Hambleton y Wigglesworth (7) son quienes han estudiado con más detalle el aporte vascular arterial de esta región tan especial del encéfalo y han concluido que los vasos que la irrigan están dados principalmente por la arteria cerebral anterior por medio de la arteria de Heubner, y por medio de la arteria cerebral media que envía sus ramas colaterales las arterias estriadas laterales profundas.

Otras contribuciones arteriales provienen de las ramas penetrantes de la arteria cerebral media y de la arteria carótida interna por la arteria coroidea anterior. Wigglesworth ha demostrado que este riego vascular es particularmente prominente entre las semanas 24 a 32 de la gestación (1, 7). En la mayor parte de los lactantes prematuros la hemorragia se origina en la matriz germinal que cubre la cabeza del núcleo caudado a nivel del agujero de Monro y la arteria de Heubner es el vaso sanguíneo principal de esta región (1, 2, 3, 9). En lactantes con una edad gestacional menor de 28 semanas, la hemorragia suele originarse en la matriz germinal que cubre el cuerpo del núcleo caudado, región irrigada por la arteria coroidea anterior y las arterias es triadas laterales profundas (1, 2, 3, 9). Después de la semana 32 de la gestación cambian los tamaños relativos de los lechos arteriales de la matriz germinal y de los ganglios basales subyacentes, hacia una ar terialización más prominente de la corteza cerebral y la sustancia blanca subyacente (1, 7).

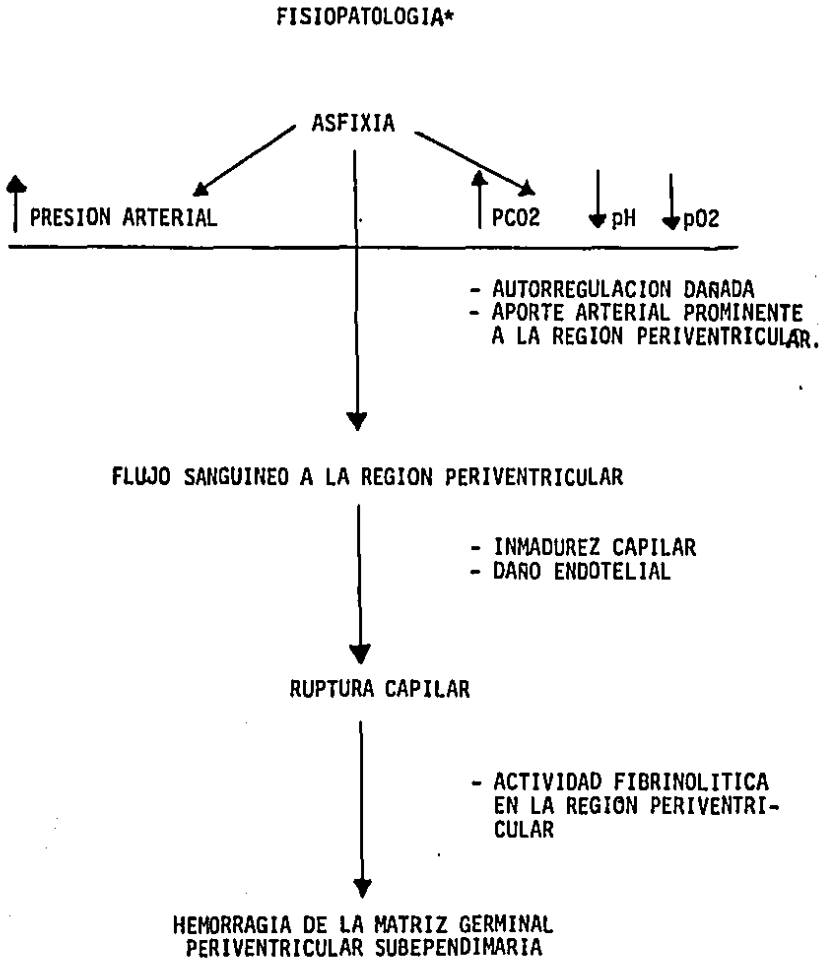
Después de las 32 semanas de gestación las hemorragias periventriculares e intraventriculares se vuelven cada vez menos comunes, de tal manera que son prácticamente inexistentes en el recién nacido de término en quienes es más probable que la hemorragia intraventricular se origine a nivel de los plexos coroides (1).

Otro de los factores vasculares que intervienen en la génesis de la hemorragia de la matriz germinal periventricular e intraventricular se encuentra en la naturaleza anatómica de los capilares de esta región (1). Wigglesworth ha definido el lecho vascular capilar periventricular como "una red vascular inmadura persistente que solo se remodela en un lecho capilar definido cuando desaparece la matriz germinal" (1, 7). Estos vasos sanguíneos no se pueden categorizar por su aspecto al ser observados con el microscopio de luz como arteriolas, capilares o vénulas. En lactantes prematuros que tienen una edad gestacional menor de 30 semanas, las paredes vasculares están constituidas por una capa de endotelio que carece de elastina, colágeno y músculo liso, estructuras que aparecen primero en el hipocampo, corteza cerebral y plexos corooides. Estas células endoteliales dependen en gran medida para su funcionamiento del metabolismo oxidativo y pueden lesionarse fácilmente en estados hipóxicos con la consiguiente hemorragia al carecer de sus otras envolturas antes descritas (1, 2, 3, 8).

Además del prominente aporte vascular arterial como factor anatómico de riesgo de hemorragia, el drenaje venoso de la matriz germinal es también de capital importancia en la patogenia de este cuadro neuropatológico. El sistema de drenaje venoso de la región subependíma

ria está constituido por las venas coroides, terminal anterior y tálamoestriada que siguen un trayecto de arriba hacia abajo y de atrás hacia adelante, para confluír a nivel del agujero de Monro y cabeza del núcleo caudado, uniéndose para formar la vena cerebral interna (1, 2, 3, 5, 7). En este punto, la vena cerebral interna formada por la confluencia de los vasos mencionados, adopta un curso inverso, es decir, hacia abajo y hacia atrás en su trayecto hacia la gran vena de Galeno, formando una U muy cerrada provocando turbulencias y retraso de la corriente sanguínea en este sitio que podría dar como resultado un aumento de la presión venosa a nivel de la matriz germinal e intensificar el impacto de los factores que ya hemos mencionado con anterioridad (1, 2, 3, 7).

Un factor de índole extravascular, es el hecho ya demostrado de que en la matriz germinal subependimaria del recién nacido de pretérmino, se desarrolla un nivel muy elevado de actividad fibrinolítica. Este factor podría explicar porque una hemorragia que en sus inicios es exclusivamente a nivel capilar, tiene capacidad para convertirse en una lesión masiva que puede incluso, extenderse hacia el sistema ventricular o bien abrirse paso hacia el parénquima cerebral, al no ser inhibida por los mecanismos de coagulación inactivados (1, 2, 3) y considerada por algunos autores como un verdadero infarto hemorrágico del parénquima cerebral (11). Los diferentes mecanismos fisiopatológicos se representan en el siguiente esquema.



*Tomado de: Volpe JJ
 Neurology of the newborn
 Ed. W. B. Saunders, 1981

Otros factores que contribuyen importantemente en la patogenia de la hemorragia de la matriz germinal subependimaria son: la disminución de la presión tisular a nivel de esta zona o de la presión subatmosférica del líquido cefalorraquídeo (1), hiperosmolaridad plasmática por hipernatremia (1, 2, 3, 12, 13), defectos de la coagulación como deficiencia de factor V (3, 14), ventilación asistida con máscara (15, 16), enfisema pulmonar intersticial hipoxia e hipercarbia (16), expansión del plasma (16, 17) e hipertensión rápidamente inducida (18).

Se ha mencionado con insistencia de la hemorragia de la matriz germinal subependimaria ocurre frecuentemente en un terreno de insuficiencia respiratoria como fondo que produce episodios de hipoxia que son casi siempre una constante en la historia clínica de estos productos de pretérmino (1, 2, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26) y generalmente el momento de la ocurrencia de este proceso hemorrágico se observa durante la primera semana de vida extrauterina o bien alrededor del segundo o tercer día posparto (1, 2, 9, 19).

Los problemas asfcticos que afectan al recién nacido prematuro están ligados con mucha frecuencia a alteraciones pulmonares que van de la mano con la inmadurez multisistémica con que cursan estos niños y que revelan casi todas ellas inmadurez pulmonar. Es-

tas lesiones son con bastante frecuencia: membranas hialinas pulmonares, microatelectasias pulmonares múltiples, neumotórax, enfisema pulmonar intersticial, hemorragia pulmonar, neumonía infecciosa y por aspiración, displasia broncopulmonar (12, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24). De todas estas lesiones la mas importante por la frecuencia con que se asocia al cuadro hemorrágico que nos ocupa son las membranas hialinas pulmonares, material proteínáceo, condensado que se adhiere al epitelio alveolar impidiendo el intercambio gaseoso. En un estudio realizado por Tsiantos de 78 lactantes con hemorragia intracraneal, 56 cursaron con membranas hialinas pulmonares, 12 con hemorragia pulmonar, 1 con neumonía y otras con sepsis (19). En el estudio realizado por Valdés-Dapena de las causas de mortalidad en 501 estudios de necropsia, las membranas hialinas pulmonares fue la de mas frecuente presentación en lactantes que mueren en el periodo neonatal, encontrándose en 174 pacientes lo que equivale al 35 %, siendo más frecuente en recién nacidos que pesaron de 1000 a 2500 g. al nacer (20).

En vista de los datos encontrados en revisiones de la literatura médica mundial y manteniendo en mente el hecho de que en nuestro país no contamos con series extensas que nos den una idea clara de la frecuencia de dicho padecimiento en nuestro medio, se in

tenta por medio de esta comunicación conocer la frecuencia, correlación anatomoclínica y magnitud y características de la hemorragia periventricular subependimaria, comparándolos con la edad gestacional y peso del producto, analizando además las enfermedades tanto pulmonares como sistémicas que acompañaron a este cuadro neuropatológico. El interés de enfatizar la importancia de este evento hasta hace un lustro desconocido en nuestro país, tiene sus raíces en los trascendentales avances logrados en nuestro medio en materia de cuidados intensivos neonatales que logra un importante aumento en el período de sobrevivencia de estos lactantes prematuros, lo cual permite observar con mayor frecuencia la presentación del cuadro hemorrágico que nos ocupa sobre todo en los productos con los factores de riesgo antes mencionados. Para tal efecto se estudió el material de necropsias del Departamento de Patología del Centro Hospitalario "20 de Noviembre" del I.S.S.T.E. lográndose una visualización directa de los hallazgos anatómicos sistémicos analizándolos macroscópicamente y microscópicamente, y comparándolos posteriormente con los respectivos expedientes clínicos que constan en el archivo clínico de este Hospital.

MATERIAL Y METODOS.

El material utilizado en este trabajo está constituido en su totalidad por especímenes de necropsia del Departamento de Patología del Centro Hospitalario "20 de Noviembre" del I.S.S.S.T.E. y - auxiliados además en la revisión de expedientes clínicos utilizando el material que consta en el archivo clínico de este Hospital.

Se estudiaron 3,840 protocolos de autopsia de dicho Departamento en el periodo comprendido de 1979 a 1983, sumando un total de 5 años. De estos se seleccionaron los recién nacidos vivos, separándolos de los óbitos fetales y se analizaron: tipo, magnitud, extensión y características de la hemorragia cuando se encontraron, edad gestacional, peso del producto y del encéfalo, sexo, tipo de parto o nacimiento, tiempo de evolución de la enfermedad, signología neurológica, complicaciones, apgar al nacer, edad de la madre y enfermedades asociadas haciendo especial énfasis en los padecimientos - broncopulmonares, septicemia y cuadros de hiperbilirrubinemia. Los hallazgos fueron tabulados para realizar un estudio comparativo en un intento por correlacionarlos.

La técnica utilizada en el estudio de los encéfalos fue la - usada rutinariamente suspendiéndolos en solución de formaldehído al 10 % y elaborándose cortes coronales en algunas ocasiones y sagitales en otras después de mantenerlos en fijación en la solución antes

descrita durante diez días. Estos casos se correlacionaron con los datos clínicos obtenidos de los expedientes utilizados en la Unidad de Cuidados Intensivos de este Hospital.

Se practicó el estudio macroscópico de la pieza localizando el sitio y la extensión de la hemorragia en los casos en que la hubo y cuando fue posible, y para el estudio microscópico de los especímenes se practicaron cortes de zonas del encéfalo específicamente seleccionadas. Las zonas elegidas para ser estudiadas mediante microscopía de luz fueron: tálamos, núcleos caudados, sustancia blanca, corteza cerebral frontal, parietal, temporal y occipital, hipocampos, mesencéfalo, protuberancia, bulbo raquídeo, cerebelo y médula espinal cervical, en forma bilateral en las áreas donde la anatomía de la región así lo permitía.

Los fragmentos de tejido de las áreas mencionadas fueron incluidos en bloques de parafina y procesadas con la técnica histológica habitual y teñidos con hematoxilina y eosina.

Los demás órganos de la cavidad tórácica y abdominal fueron perfundidos con solución de formaldehído al 10 por ciento y estudiados de forma rutinaria y sistemática tanto macro como microscópicamente anotando los resultados de las observaciones.

Una vez conjuntados los hallazgos anatomoclínicos se organizaron en un cuadro de diagnósticos anatomopatológicos finales logrado en base a las observaciones macro y microscópicas así como de los expedientes clínicos respectivos y se ordenaron de una manera lógica y progresiva en un protocolo de necropsia mencionándose primero la enfermedad principal y subsecuentemente las enfermedades concomitantes y por último, enlistándose las lesiones independientes que no tuvieron ninguna relación con la enfermedad principal. Por último se hizo una anotación sobre la causa de la muerte cuando esto fué posible.

Una vez estudiados de la manera anteriormente descrita, los recién nacidos vivos prematuros fueron separados de los productos de término. Los criterios utilizados para tal distinción fueron la edad gestacional y el peso de los productos al nacer. Se consideraron prematuros aquellos niños que al nacer cursaron con un período gestacional de 36 semanas o menor, o bien cuyo peso fue menor de 2,500 g.

Posteriormente se subdividieron en tres grupos: De 500 a 1,500 g.; de 1,501 a 2,500 g.; y de 2501 g. en adelante en un intento de correlacionar la edad gestacional con el período de máxima presentación de la enfermedad.

Los diferentes tipos de hemorragias intracraneales, cuando se encontraron, se dividieron para su estudio sistemático de la siguiente manera:

- Periventriculares subependimarias.
 - Comunicadas al sistema ventricular.
 - No comunicadas.
- Subaracnoideas.
- Parenquimatosas puras.
- Combinadas.
- Intraventriculares puras.
- Subdurales.

Se definieron como parenquimatosas puras e intraventriculares puras aquellos casos en los cuales no fue posible ni macroscópica ni microscópicamente localizar el sitio de hemorragia en la matriz germinal y manteniendo en mente el concepto de que algunas hemorragias de esta región son microscópicas y en ocasiones no son detectables a menos que se cuente con un corte afortunado que pase por la lesión.

Las enfermedades concomitantes que se localizaron fueron agrupadas de la siguiente manera y en orden de frecuencia:

- Membranas hialinas pulmonares.
- Microatelectasias múltiples pulmonares.
- Broncoaspiración.
- Septicemia.
- Daño hemorrágico cerebral prenatal.
- Hiperbilirrubinemia.
- Leucomalacias periventriculares.

Para la tabulación del aptar con que cursaron estos productos se subdividieron en dos grandes grupos: Aquellos que se valoraron con apgar de 5 ó menor al nacer y el segundo grupo constituido por los niños valorados con apgar de 6 ó más.

Se intentó además una comparación en cuanto a la presentación por sexos.

Un aspecto muy importante en el estudio de este tipo de padecimientos fue valorar la tasa de sobrevivida en días con que cursaron estos productos ya que no solo nos brinda una idea del pronóstico de las hemorragias periventriculares sino que también nos ayuda a formarnos una idea bastante aproximada del momento en que se produce la hemorragia en el período perinatal, para tal efecto se integraron tres grupos:

- De 0 a 7 días de sobrevivida.
- De 8 a 15 días de sobrevivida.
- De 16 a 31 días de sobrevivida.

Los cuadros hemorrágicos encontrados en óbitos fetales fueron estudiados separadamente, haciendo mención del sitio de localización.

Se estudiaron y tabularon por separado aquellos casos excepcionales como: Leucomalacias periventriculares puras o acompañadas de hemorragia cerebral y los que cursaron con hiperbilirrubinemia y kernicterus solos o acompañados con hemorragia intracraneana.

Los hallazgos encontrados de la manera anteriormente descrita fueron tabulados comparándose entre sí y con los datos clínicos de los expedientes respectivos.

RESULTADOS.

De los 3,840 protocolos de necropsia estudiados en este Hospital se encontraron 514 recién nacidos vivos, lo cual equivale al 13.3 % y 311 óbitos fetales lo que hace un porcentaje del 8.89 %. - De estos recién nacidos vivos 297 fueron productos prematuros, es decir, de menos de 36 semanas de gestación o menos de 2,500 g. de peso al nacer. Se encontraron además 217 recién nacidos de término, esto es, aquellos productos con un peso superior a los 2,500 g. al nacer o bien que cursaron con un período gestacional mayor de 36 semanas.

Una vez organizado de esta manera el material sujeto a estudio se hizo un conteo de todas las hemorragias encontradas de cualquier localización en los recién nacidos vivos y en los óbitos fetales y haciéndose una separación de las mismas según su localización en las diferentes partes del encéfalo. En base a este análisis se encontraron que se resumen en los cuadros 1 y 2. En total se encontraron 155 hemorragias cerebrales de todas las localizaciones en recién nacidos vivos de todas las edades gestacionales lo cual equivale al 30.1 % y 21 hemorragias en óbitos fetales que equivale al 6.6 %.

Cuadro No. 1.- TOTAL DE HEMORRAGIAS DE TODAS LAS LOCALIZACIONES EN RECIEN NACIDOS VIVOS DE TODAS LAS EDADES GESTACIONALES.

TIPO DE HEMORRAGIA	NUMERO	%
SUBARACNOIDEA	64	41.2
PERIVENTRICULAR (HPV/SE)	59	38.0
PARENQUIMATOSAS PURAS	10	6.4
COMBINADAS	12	7.7
INTRAVENTRICULARES PURAS	6	3.8
SUBDURALES	4	2.5
TOTAL	155	100.0

Cuadro No. 2.- TOTAL DE HEMORRAGIAS EN OBITOS

TOTAL DE OBITOS FETALES	311 CASOS
HEMORRAGIAS EN OBITOS FETALES*	21 CASOS (6.6 %)

*Estas hemorragias estuvieron localizadas en forma de subaracnoideas y subdurales.

Una observación importante la constituyó el hecho de que la mayor parte de las 59 hemorragias periventriculares subependimarias de la matriz germinal, se presentaron en recién nacidos prematuros_ es decir, con un peso al nacer menor de 2,500 g. Estos hallazgos se resumen en el cuadro No. 3, en el cual se dividieron en tres grupos según su peso.

Cuadro No. 3.- FRECUENCIA DE PRESENTACION DE LA HPV/SE SEGUN PESO DEL PRODUCTO.

PESO DEL PRODUCTO	NUMERO	%
DE 500 A 1,500 g.	34	57.6
DE 1,501 A 2,500 g.	20	33.8
DE 2,501 EN ADELANTE	5	8.4
T O T A L	59	100.0

De lo anterior se observa que el 91.4 % de las hemorragias se observaron en productos de pretérmino, grupo que es el más susceptible de sufrir este tipo de padecimientos según observamos en la revisión de la literatura médica mundial.

Un hecho interesante fue analizar las enfermedades sistémicas que acompañaron en su evolución a la hemorragia subependimaria periventricular de la matriz germinal, observándose la alta relación con enfermedades pulmonares principalmente aquellas que denotan una importante inmadurez pulmonar. Los resultados de este análisis se resumen en el cuadro No. 4.

**CUADRO No. 4.- ENFERMEDADES SISTEMICAS ASOCIADAS
A HEMORRAGIA PERIVENTRICULAR SUBEPENDIMARIA**

ENFERMEDAD	NUMERO	%
MEMBRANAS HIALINAS Y MICROATELECTASIAS PULMONARES MULTIPLES	30	50.8
HIPERBILIRRUBINEMIA	6	10.1
BRONCOASPIRACION	6	10.1
SEPTICEMIA	4	6.7
DAÑO HEMORRAGICO IN UTERO	2	3.3

Otro parámetro valorado fue la extensión de la hemorragia periventricular subependimaria y correlacionarla con la edad gestacional de los productos. La extensión del proceso hemorrágico varió - desde puntiforme y microscópica hasta extensa con comunicación al sistema ventricular del encéfalo y hematoma parenquimatoso. Estos resultados se esquematizan en los cuadros 5 y 6 .

CUADRO No. 5.- EXTENSION DE LA HPV/SE

EXTENSION	NUMERO	%
COMUNICADAS	37	62.7
NO COMUNICADAS	22	37.3
TOTAL	59	100.0

Al correlacionar estos resultados con el grado de prematuridad se comprobó que existía una estrecha relación entre un menor peso del producto con una mayor tendencia de las hemorragias a comunicarse al sistema ventricular cerebral o bien a formar un extenso hematoma parenquimatoso. Los resultados de esta observación se resumen en el cuadro No. 6.

CUADRO No. 6.- EXTENSION DE LA HPV/SE EN RELACION

AL PESO DEL PRODUCTO.

EXTENSION DE LA HPV/SE	PESO PROMEDIO DEL PRODUCTO
HPV/SE COMUNICADAS	1,308 g.
HPV/SE NO COMUNICADAS	1,694 g.

El peso del encéfalo también fue valorado encontrándose cifras muy variables. El peso de los mismos fluctuó de 90 a 400 g.

Otro parámetro valorado fue el apgar del producto al nacer; este varió de 2 a 9 y se subdividieron en dos grandes grupos: aquellos con apgar de 5 ó menor y el segundo grupo de 6 ó más. Los resultados se resumen en el cuadro No. 7.

CUADRO No. 7.- APGAR DE LOS PRODUCTOS CON HPV/SE

APGAR DEL PRODUCTO*	NUMERO	%
DE 2 A 5	39	75
DE 6 a 9	13	25

*EN 7 CASOS NO FUE POSIBLE DOCUMENTARLO.

Del análisis de la tabla anterior se observa que el 75% de los recién nacidos con hemorragia periventricular subependimaria cursaron clínicamente con un estado general muy deteriorado, lo cual nos da una idea del pronóstico a corto plazo con que evolucionarán estos pacientes.

Otro aspecto importante lo constituyó el hecho de valorar los días de sobrevida con que cursaron los pacientes. Este análisis además de darnos una clara idea del pronóstico tan desfavorable del padecimiento que nos ocupa, nos señala de manera muy aproximada la fecha o el momento del período neonatal en que generalmente se produce la hemorragia periventricular subependimaria. En nuestra serie el período de sobrevida varía de 1 a 31 días con un promedio de 7 días, dividiéndose estos productos en tres grupos: aquellos que tuvieron una sobrevida de 1 a 7 días, de 8 a 15 días y de 16 a 31 días. Los resultados se observan en el cuadro No 8.

Del análisis de dicho cuadro se observa que un poco más del 90% de los productos sobrevivieron solo 15 días o menos, con una máxima frecuencia durante la primera semana que es el período cuando con mayor frecuencia se inicia el proceso hemorrágico.

**CUADRO No. 8.- TASA DE SOBREVIDA EN DIAS DE
PACIENTES CON HPV/SE*.**

SOBREVIDA	NUMERO	%
DE 1 A 7 DIAS	46	86.7
DE 8 A 15 DIAS.	2	2.7
DE 16 A 31 DIAS	5	9.4

***EN 6 CASOS NO FUE POSIBLE DOCUMENTAR EL PE-
RIODO DE SOBREVIDA.**

Una característica en la cual hemos hecho hincapié, es la gran frecuencia con que acompaña a los recién nacidos prematuros la hemorragia periventricular subependimaria de la matriz germinal. En nuestra comunicación la edad gestacional varió de 21 a 43 semanas - con un promedio de 31.9 semanas, observándose además que la máxima frecuencia de presentación se evidenció en el período de edad gestacional que fluctuó de las 26 a las 34 semanas. Para el análisis de esta variable se dividieron los casos de hemorragia en dos grandes grupos: Los de edad gestacional de 21 a 36 semanas de gestación y de 37 a 43 semanas. Los resultados se observan en el cuadro No. 9.

CUADRO No. 9.- FRECUENCIA DE LA PRESENTACION DE LA HPV/SE SEGUN LA EDAD GESTACIONAL*.

EDAD GESTACIONAL	NUMERO	%
DE 21 A 36 SEMANAS	50	89.2
DE 37 A 43 SEMANAS	6	10.7

*EN TRES CASOS NO FUE POSIBLE DOCUMENTAR LA EDAD GESTACIONAL.

Del cuadro anterior se desprende que cerca de el 90 % de las hemorragias periventriculares se presentaron en recién nacidos de pre-término.

No se encontraron diferencias ostensibles en lo que se refiere al sexo de los pacientes. La presentación de la hemorragia se observó con la misma frecuencia tanto en el sexo femenino como en el masculino como se observa en el cuadro No. 10.

CUADRO No. 10.- FRECUENCIA DE PRESENTACION DE LA HPV/SE
SEGUN EL SEXO.

SEXO	NUMERO	%
MASCULINO	28	45.7
FEMENINO	31	54.2

Los mismos resultados se observaron al momento de tabular el grado de prematuridad según el sexo. Los resultados se señalan en el cuadro No. 11.

CUADRO No. 11.- GRADO DE PREMATUREZ SEGUN SEXO.

SEXO	PROMEDIO DE SEMANAS
MASCULINO	31.8 SEMANAS
FEMENINO	31.9 SEMANAS

RESUMEN Y CONCLUSIONES.

- 1.- Se revisaron 3,840 protocolos de necropsia en un periodo comprendido entre 1979 y 1983 (5 años).
- 2.- Hubo 514 productos nacidos vivos y 311 óbitos fetales.
- 3.- Se localizaron 155 hemorragias cerebrales de diferente localización en los recién nacidos vivos y 21 hemorragias cerebrales en óbitos fetales.
- 4.- 59 hemorragias de los nacidos vivos pertenecieron a las periventriculares subependimarias de la matriz germinal.
- 5.- De esas 59 hemorragias 31 fueron del sexo femenino y 28 del sexo masculino.
- 6.- El peso promedio de los productos con HPV/SE fue de 1,500 g.
- 7.- Hubo 37 HPV/SE comunicadas al sistema ventricular y 22 no comunicadas.
- 8.- El promedio de semanas de gestación fue de 31.9 semanas.

- 9.- El apgar varió de 2 a 9, con un 75 % de los productos con ap-
de 5 ó menor.
- 10.- El peso del encéfalo varió de 90 a 400 g.
- 11.- El promedio de sobrevida fue de 7 días.
- 12.- La presentación fue la misma para ambos sexos.
- 13.- La tendencia de la HPV/SE a comunicarse a las cavidades ven-
triculares aumentó conforme la edad gestacional fue menor.
- 14.- Las enfermedades asociadas en los casos de HPV/SE fueron con
mayor frecuencia microatelectasias múltiples pulmonares y mem-
branas hialinas.
- 15.- La HPV/SE es uno de los padecimientos neuropatológicos neona-
tales más frecuente, predominantemente en los productos prema-
turos.

La hemorragia periventricular subependimaria de la matriz - germinal como hemos estado insistiendo es uno de los más frecuentes eventos hemorrágicos cerebrales del neonato y predominantemente del recién nacido prematuro (1, 2, 3). Este fenómeno ha sido estudiado con detalle solamente en los últimos dos decenios y se ha logrado - definir con bastante acercamiento los fenómenos fisiopatológicos - que desencadenan el cuadro y als enfermedades sistémicas a las que se encuentra asociado, principalmente a las pulmonares, que denotan un grado importante de inmadurez a nivel de estos órganos.

En nuestra comunicación se intentó correlacionar los casos de hemorragia intracerebral con las características generales del - recién nacido prematuro y de las enfermedades sistémicas que se ha observado que más frecuentemente acompañan este cuadro neuropatológico.

En la revisión de los 3,840 protocolos de necropsia del Departamento de Patología de este Hospital, se encontraron 514 recién nacidos vivos en quienes se localizaron 155 hemorragias intracerebrales de todas las localizaciones, lo cual equivale al 30.1 %, un porcentaje que por sí solo habla de la alta frecuencia de los fenómenos hemorrágicos del recién nacido. En óbitos fetales solamente se localizaron 21 hemorragias correspondiéndole un 6.6 % de los 311 óbitos estudiados en nuestra serie.

De estas 155 hemorragias, le correspondió a la periventricular subependimaria de la matriz germinal 59 casos que equivale al 38 % del total de hemorragias intracraneales y solamente supera da por las hemorragias subaracnoideas de las cuales se encontraron 64 casos (41.2 %). Los hallazgos de nuestra serie en este sentido fueron muy similares a los reportados en la literatura médica mundial mencionados por algunos autores con una frecuencia de hasta el 35 al 45 % de los recién nacidos de pretérmino (1).

Se encontraron además algunas otras hemorragias de diferente localización como lo fueron: parenquimatosas puras e intraventriculares puras, mencionadas así por no haberse localizado exactamente el sitio primario de la hemorragia y tomándose en cuenta que en ocasiones el sitio primario frecuentemente es microscópico, es posible que algunas de estas tengan su origen en la matriz germinal subependimaria. Algunas otras hemorragias fueron combinadas y otras de localización subdural.

Cuando se compararon las hemorragias periventriculares de la matriz germinal con su presentación según el peso del producto, se observó que el 91.4 % de estas hemorragias, es decir, 54 casos, ocurrieron en productos cuyo peso osciló de 500 a 2,500 g., es decir, recién nacidos de pretérmino, mientras que en productos de -

más de 2,500 g. solamente se presentaron en 5 casos, es decir, el 8.4 %. Estos hallazgos concuerdan con mucho con los datos ya relatados en la literatura mundial (1, 2, 3, 20).

Un punto muy importante fue verificar las enfermedades sistémicas que se vieron involucradas en el proceso. las que más frecuentemente se vieron asociadas a hemorragia periventricular subependimaria fueron aquellas que denotan un grado importante de inmadurez pulmonar. En nuestro estudio, se encontraron 30 casos de microatelectasias múltiples pulmonares y membranas hialinas pulmonares, lo que equivale al 50.8 % de todos los casos de hemorragia. En 6 casos (10.1 %), los pacientes presentaron broncoaspiración. Este es un hecho de máxima importancia si recordamos el papel tan importante que juegan los fenómenos anóxico-hipóxicos en la fisiopatología de la hemorragia periventricular subependimaria (1, 2, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26). Otras enfermedades asociadas fueron: Hiperbilirrubinemia, septicemia y daño hemorrágico In Útero en menor grado. Este daño hemorrágico prenatal es un hecho interesante que se discutirá en detalle.

Una característica interesante de la hemorragia periventricular subependimaria es la tendencia que tiene a convertirse en una lesión masiva con capacidad para comunicarse a las cavidades ventriculares cerebrales o bien, a formar un hematoma parenquimatoso al disecar el tejido cerebral en su proceso expansivo. En nuestra serie 37 casos se comunicaron al sistema ventricular o formaron hematoma parenquimatoso (62.7 %), y 22 estuvieron localizadas en la zona de la matriz germinal subependimaria, o bien, fueron puntiformes o microscópicas. Esta tendencia invasiva de la hemorragia periventricular se observó con mayor frecuencia mientras más inmaduro era el producto. El peso promedio de los productos con hemorragia comunicada fue de 1,308 g., mientras que para las hemorragias no comunicadas o puntiformes fue de 1,694 g. Esta característica de la hemorragia de hacerse masiva es un hecho ampliamente conocido en la literatura y aunque sus causas no son muy claras se sugiere como factor desencadenante el hecho de que la matriz germinal posee una actividad fibrinolítica muy importante, lo que inhibiría los procesos normales de coagulación haciendo que una hemorragia capilar se extienda de la manera ya descrita (1, 2, 3), e incluso ser considerada por algunos autores como un verdadero infarto hemorrágico del parénquima cerebral (11).

Otro de los parámetros importantes valorados lo constituyó el apgar con que cursaron estos productos, lo cual nos da una idea del pronóstico a corto plazo tan desfavorable con que cursan estos productos. En el presente trabajo los niños que cursaron con un apgar de 1 a 5 constituyeron el 75 % del total y con un apgar mayor de 6 formaron el 25 %. Eso nos da una clara idea de las condiciones generales tan deterioradas con que evolucionan estos productos en quienes se conjuntan tres factores de primera importancia que deterioran importantemente su estado general: la inmadurez multisistémica predominantemente pulmonar, la asfixia e hipoxia cerebral concomitante y el daño hemorrágico intracerebral.

Un hecho importante desde el punto de vista clínico es determinar el momento del período postnatal en que ocurre la hemorragia y determinar en lo posible el pronóstico a corto y largo plazo de estos productos. Para tal efecto en nuestra serie se determinaron los días de sobrevivida, los cuales variaron de 1 a 31 días, con un promedio de 7 y se dividieron en tres grupos: De 1 a 7 días, de 8 a 15 días y de 16 a 31 días. De los resultados obtenidos se encontró con que el 90 % de los productos sobrevivieron solamente 15 días con una máxima frecuencia durante la primera semana (86.7 %)

Esto nos demuestra que el momento de la ocurrencia del proceso hemorrágico se inicia durante la primera semana de período postparto. Algunos autores en sus revisiones sitúan este momento durante los dos primeros días de vida extrauterina (1, 2, 3, 9, 19). De lo anterior, se deduce que en nuestra serie casi el 90 % de los casos de hemorragia periventricular ocurrieron durante la primera semana y es de esperar que esto sucediera en los primeros días postparto.

Otro aspecto importante de este tipo de hemorragias es la estrecha relación que tienen con los recién nacidos de pretérmino. En nuestra serie, como ya se observó en el cuadro nú. 9, se encontraron 50 casos de hemorragia periventricular en recién nacidos de 36 semanas de gestación o menor, con un pico de frecuencia entre las semanas 26 a 34. Solamente se localizaron 6 casos de hemorragia de la matriz germinal en productos de término. Como se deduce de dicho cuadro, cerca del 90 % de los cuadros hemorrágicos ocurrieron en recién nacidos de pretérmino, grupo de pacientes que por las características ya mencionadas son muy susceptibles a sufrir este evento neuropatológico (2, 3). Después de la semana 37 de la gestación solamente se encontraron 6 casos de hemorragia de la matriz germinal y en tres casos no fue posible determinar la edad gestacional de los productos.

Al tabularse la frecuencia de presentación de la hemorragia periventricular subependimaria con el sexo, no se encontraron diferencias significativas (cuadros 10 y 11). Los hallazgos mostraron que 28 casos correspondieron al sexo masculino y 31 al sexo femenino. El promedio de semanas de gestación fue de 31.8 para el sexo masculino y 31.9 para el femenino.

Un tema de capital importancia en el estudio de la entidad que nos ocupa, son evidentemente los aspectos clínicos. Hemos hablado ya de la importancia que tienen estas lesiones en el recién nacido de pretérmino y las alteraciones pulmonares con sus complicaciones asfícticas que desembocan en la aparición del cuadro. El cuadro clínico puede variar desde un caso neurológico catastrófico, hasta una evolución extremadamente sutil, e incluso, silenciosa (1, 2, 3, 8, 9, 23, 27).

Entre los aspectos clínicos de mas importancia y que deben tomarse en cuenta, se encuentra: el momento de la ocurrencia, el síndrome catastrófico, el síndrome saltatorio y la hemorragia silenciosa. Dada la importancia tan particular que tienen cada uno de ellos en la detección del problema y por lo tanto, en el pronóstico del paciente, se analizarán en detalle cada uno de ellos.

a) Momento de la ocurrencia.- No se conoce con exactitud el momento de la ocurrencia de la hemorragia de la matriz germinal subependimaria, sin embargo, se ha observado que más a menudo ocurre durante los dos primeros días de vida extrauterina (1, 2, 3, 9, 19). - En un estudio realizado con material de necropsias en el que se cronometró la hemorragia mediante eritrocitos marcados con ^{59}Cr , la edad media de iniciación fué de 38 horas (1, 19). En estudios más recientes efectuados con lactantes vivos y con ultrasonografía seriada se descubrió que frecuentemente ocurría hemorragia periventricular e intraventricular durante las primeras 12 horas de postparto y otros investigadores han reportado que el 50 % de lactantes afectados manifestaron hemorragia las primeras 24 horas (1). A pesar de estas consideraciones debe hacerse hincapié que no es raro un principio tardío de la lesión inicial. Esto sucede en particular en lactantes prematuros que no experimentan hemorragia intraventricular inicial, pero que sufren una lesión hipóxica secundaria, fenómeno observado en aquellos casos específicos en los cuales el producto cursa con un neumotórax a tensión (1).

b) Síndrome catastrófico.- Este cuadro suele evolucionar en minutos u horas y consiste en un deterioro neurológico catastrófico, observándose estupor profundo, coma, anomalías respiratorias, convulsiones tónicas generalizadas, pupilas sin respuesta, ausencia de movimientos extraoculares y cuadriparesia flácida. Otros signos son hipotonía, abombamiento de la fontanela anterior, compresión progresiva del tallo cerebral, postura de descerebración, hipotermia, bradicardia, hipotensión y, en un 10 % se observa además caída del valor hematocrito. En el electroencefalograma se observan espigas positivas lentas originadas en la región central. Otros datos son secreción inadecuada de hormona antidiurética y alteraciones de la homeostasia de agua y glucosa e hidrocefalia aguda. Muchos de los lactantes no sobreviven a este evento catastrófico (1, 2, 3, 8, 9, 23, 27).

c) Síndrome saltatorio.- Este síndrome clínico describe una progresión de signos que se desarrollan en un período de hora ó días y es interrumpido por intervalos de estabilización y en ocasiones de empeoramiento (9). Está caracterizado por cambios en el estado de alerta (estupor o estado aparentemente de alerta, pero con irritabilidad), hipotonía, disminución de los movimientos espontáneos o estimulados,-

desviación de la vista en sesgo, orientación vertical de los ojos, generalmente hacia abajo y movimientos horizontales e incompletos a la maniobra oculocefálica (maniobra de la cabeza de muñeca). Las anomalías sutiles de este síndrome pueden pasar inadvertidas y el diagnóstico en ocasiones sólo puede ser determinado mediante tomografía computada (1, 2, 3, 8, 9, 23, 27, 28).

d) Hemorragia silenciosa.- Es común que la hemorragia periventricular e intraventricular de la matriz germinal curse clínicamente silenciosa, observándose en algunos estudios que en pacientes prematuros sometidos a centellografía computarizada durante la primera semana de vida extrauterina, sólo la mitad de los casos de hemorragia en este sitio se predijo correctamente según los criterios clínicos (1). El signo más confiable en estos casos fue la caída inexplicable del valor hematocrito o la incapacidad de éste para elevarse después de ser sometido el paciente a transfusiones (1, 2, 3, 9). A pesar de las dificultades que conlleva el diagnóstico en este cuadro, una exploración neurológica secuencial y cuidadosa puede dar buenos resultados en la detección de una hemorragia clínicamente silenciosa (1).

NEUROLOGIA

Para el estudio de la neuropatología de esta enfermedad se toman en cuenta las características principales de la hemorragia periventricular subependimaria que son a saber: lesión inicial primaria, comunicación al sistema ventricular, hidrocefalia poshemorrágica, hematoma intraparenquimatoso y la bilateralidad.

a) Lesión inicial primaria.- La mayoría de los autores aceptan que la lesión primaria consiste principalmente en salida de sangre a nivel de capilares y menos comunmente de la unión vénulo-capilar hacia la matriz germinal subyacente al epéndimo de los ventrículos laterales, sobre la cabeza y cuerpo del núcleo caudado, con la subsecuente ruptura del hematoma hacia el sistema ventricular (1, 2, 3, 7, 9). Se ha sugerido que la hemorragia se origina por ruptura de vasos inmaduros en la matriz germinal (1, 2, 7), ruptura de la vena terminal (7), infarto hemorrágico de la capa germinal (11), ruptura y trombosis venosa y transmisión directa de la presión arterial sistémica hacia las venas a través de las arterias corticales perforantes (7). Trabajos realizados por Hambleton y Wigglesworth (7), mediante inyección de la vena yugular de los especímenes con Clorpaque azul con 5 % de gelatina y la disección posterior de la hemorragia y secciones seriadas de las muestras, demostraron extensa disrupción del lecho capilar y las hemorragias pequeñas estuvieron estrechamente re-

lacionadas a vasos venosos, algunas veces rodeando ramas venosas. Las secciones de hemorragias muy pequeñas mostraron evidencia de ruptura de la unión vénulo-capilar con un tapón de fibrina extendiéndose de la luz de la vena hacia la hemorragia (7). Los sitios más comunmente afectados por la hemorragia de la matriz germinal subependimaria fueron la cabeza del núcleo caudado a nivel del agujero de Monro y en segundo término el cuerpo de dicho núcleo (1, 2, 3, 9), (Fig. 3).

b) Comunciación al sistema ventricular.- La hemorragia que se origina en los sitios antes mencionados, tiene una gran tendencia a extenderse, romper el epéndimo y abrirse paso hacia las cavidades ventriculares. Hasta el 80 % de los casos de hemorragia periventricular subependimaria tiene capacidad para abrirse a los ventrículos cerebrales (1, 2, 3). La sangre vertida de esta manera al sistema ventricular pasa por las aberturas lateral y medial del cuarto ventrículo para ir a acumularse en las cisternas laterales de la fosa posterior sobre los hemisferios cerebelosos, observándose grandes coágulos en los cuernos occipitales de los ventrículos laterales y dentro del espacio subaracnoideo de la cisterna magna provocando un cuadro que puede contribuir a la aparición de hidrocefalia poshemorrágica llamada aracnoiditis obliterante (1, 2, 3).



Fig.3.- Corte axial de un encéfalo inmaduro que muestra hemorragias bilaterales en cabeza y cuerpo del núcleo caudado con comunicación al sistema ventricular y extensión parenquimatosa (áreas oscuras).

c) Hidrocefalia poshemorrágica.- La sangre vertida al sistema ventricular puede obstruir las vías de circulación del líquido cefalorraquídeo, efecto que puede ser potenciado por el desarrollo de aracnoiditis obliterante de la fosa posterior (1, 2, 3). La secuencia de esta complicación varía según la intensidad de la hemorragia. Después de una hemorragia leve se desarrolla hidrocefalia del 0 al 10 % de los casos; en caso de hemorragia moderada del 15 al 25 % y en hemorragias severas del 65 al 100 % (1, 2,3).

d) Hematoma intraparenquimatoso.- En lesiones particularmente severas la hemorragia periventricular se extiende hacia el parénquima cerebral vecino, con el desarrollo posterior de un quiste porencefálico (1, 2). La forma como se produce dicha extensión parenquimatosa de una hemorragia periventricular no es clara, sin embargo, se han sugerido dos posibilidades: Una propone que se trata de un proceso disecante de la sangre hacia el parénquima cerebral. La otra posibilidad sugiere que se trata de un infarto hemorrágico concurrente con destrucción tisular (1, 11). Esta última posibilidad tiene actualmente más aceptación, ya que explicaría la frecuente ocurrencia de quistes porencefálicos después de un proceso hemorrágico extenso (1). Un factor que interviene en la extensión parenquimatosa de la hemorrá

gía o su apertura al sistema ventricular estaría condicionado por la ya comprobada elevada actividad fibrinolítica de la matriz germinal subependimaria, lo cual explicaría la razón por la que una hemorragia capilar y localizada puede extenderse de tal forma al encontrarse inhibidos los mecanismos de la coagulación (1, 2, 3).

e) Bilateralidad.- Con relativa frecuencia se observa la aparición de lesiones bilaterales hemorrágicas. en estudios realizados por Levene y De Vries, en muestras de 338 recién nacidos con una edad gestacional de 34 semanas o menor, los cuales fueron controlados para su estudio comparativo, con dos estudios ultrasonográficos al menos, observaron un total de 126 hemorragias periventriculares subependimarias de la matriz germinal, lo cual equivale al 37 % del total, de éstos, 40 casos, es decir, el 32 %, se observó que constituyen lesiones hemorrágicas bilaterales. De estas 40 hemorragias bilaterales, 11 (16 %), correspondieron al grado I, según la clasificación ultrasonográfica de las hemorragias de esta lesión; 16 de los casos (53 %), correspondieron al grado II, y 13 casos, que equivalen al 46 %, correspondieron al grado III. Este estudio revela que a mayor intensidad de la hemorragia, ésta tiene un mayor potencial para ser bilateral (26, 29).

Estos hallazgos neuropatológicos de la hemorragia periventricular subependimaria de la matriz germinal, además de dar una idea -- bastante aproximada de los factores que la desencadenan, brindan una oportunidad inmejorable para efectuar una clasificación de las mismas en base a los hallazgos anatómicos y su comparación con estudio mediante tomografía computarizada. Todo esto ha dado pie a una clasificación de este tipo de hemorragias en cuatro grados, en base a la relativa - severidad de la lesión y su comparación con tomografías previas (9).

Grado I.- Hemorragia subependimaria aislada.

Grado II.- Hemorragia de la matriz germinal con comunicación al sistema ventricular, pero sin dilatación del mismo.

Grado III.- Hemorragia comunicada a los ventrículos cerebrales con dilatación de los mismos.

Grado IV.- Hemorragia comunicada al sistema ventricular y - con extensión parenquimatosa (hematoma intraparenquimatoso).

Esta clasificación tiene utilidad importante para determinar el grado, extensión y severidad de la hemorragia mediante la simple - aplicación de un estudio con tomografía computarizada.

METODOS DE DIAGNOSTICO

Uno de los problemas que actualmente se encuentran bajo investigación intensiva, es la identificación de la hemorragia periventricular, subependimaria de la matriz germinal y sus complicaciones como son, la comunicación al sistema ventricular y su extensión parenquimatosa. Además de los hallazgos clínicos ya mencionados que son de gran ayuda para evaluar un recién nacido de pretérmino con dicho problema se cuenta actualmente con instrumentos que son insustituibles, tanto para detectar el sitio de la hemorragia, como para, en base a dichos hallazgos lograron una clasificación de este fenómeno hemorrágico, evaluando la extensión de la hemorragia. Estos instrumentos que actualmente son de uso cotidiano en los grandes Centros Hospitalarios son la ultrasonografía y la tomografía computarizada (1, 2, 3, 9, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 31). Da su importancia en el diagnóstico de este evento neuropatológico, ambos merecen una atención especial y una descripción de sus cualidades y de sus contraindicaciones, así como de las limitaciones que debe considerar el clínico antes de decidir sobre la utilización de cualquiera de estos dos procedimientos diagnósticos, que como ya se mencionó en párrafos anteriores, en ocasiones eran los únicos medios capaces de dar un diagnóstico acertado.

a) Ultrasonografía.- Entre las actuales técnicas diagnósticas de que dispone el clínico para la evaluación de un recién nacido con hemorragia intracerebral, la ultrasonografía de la cabeza, a través de la fontanela anterior es sin duda la más valiosa con notables ventajas sobre la tomografía computada, siendo de gran utilidad incluso en hemorragias muy pequeñas. Se han aducido ventajas de la utilización de esta técnica con respecto a la tomografía. Entre ellas se observan: el hecho de ser un aparato portátil que puede ser llevado hasta la cama del enfermo y realizarse en este sitio el estudio sin necesidad de manipular en exceso a un paciente que por su padecimiento neurológico debe ser manejado con mucho cuidado evitando al máximo la estimulación que podría desencadenar crisis convulsivas. Otra ventaja es el hecho de que evita al producto la exposición a las radiaciones ionizantes de otro modo inevitables mediante la tomografía computada. Brinda además una valoración adecuada del tamaño ventricular. Tiene sin embargo limitaciones como la incapacidad para descubrir cantidades relativamente pequeñas de sangre en las cavidades ventriculares de tamaño normal, lo mismo que la hemorragia subaracnoidea primaria (1, 2, 3, 22, 29, 32).

Szymonowics (32), en su estudio de 30 neonatos de pretérmino de menos de 30 semanas de gestación y peso al nacer menor de 1,500 gr encontró los siguientes resultados al correlacionar los datos encon-

trados con el ultrasonido con los hallazgos de necropsia en un afán de valorar la cantidad de diagnósticos certeros con este instrumento.

- Hemorragia localizada a la matriz germinal	85 %
- Hemorragia intraventricular	92 %
- Hemorragia intracraneal.	97 %

Como se ve según los datos anteriores la tasa de acierto diagnóstico con este método es bastante alentador. En fechas recientes el uso de la ultrasonografía en el diagnóstico de la hemorragia de la matriz germinal periventricular se ha extendido y actualmente tiene aplicaciones prácticas incluso en el diagnóstico anteparto (In Utero). Estos casos de diagnóstico de hemorragia intracraneal fetal que posteriormene han sido corroborados mediante estudios de necropsia, dan una idea clara del alcance de la ultrasonografía (33, 34). La frecuencia de hemorragia intracerebral In Utero no ha sido determinada, sin embargo algunos estudios han demostrado hasta un 60 % de frecuencia en niños con menos de 33 semanas de gestación -- (33).

En 1982, Shankaran (29) propuso una clasificación ultrasonográfica de la hemorragia periventricular subependimaria en base a estudios realizados con 242 neonatos y la dividieron en leve, moderada y severa, que vino a complementar la ya existente en base a hallaz

gos anatómicos combinados con tomografía (29).

Los resultados de dicho estudio dieron como resultado la siguiente clasificación ultrasonográfica de la hemorragia periventricular subependimaria de la matriz germinal:*

Leve.- Hemorragia confinada a la región periventricular o -- acompañada de una pequeña cantidad de sangre en un ventrículo lateral de tamaño normal.

Moderada.- Hemorragia comunicada a un ventrículo lateral con dilatación del mismo.

Severa.- Hemorragia que llena totalmente el ventrículo lateral y/o extensión intracerebral de la hemorragia.

*Tomado de: Seetha Shankaran et al; Sonographic classification of intracranial hemorrhage.

J. Pediatr 100 (3):469-475, 1982.

Esta clasificación tiene además de brindar una idea clara de la extensión de la hemorragia, un valor pronóstico muy importante al momento de evaluar mediante este método los recién nacidos de pretérmino con hemorragia intracranial (29) (Fig. 4, 5, 6).

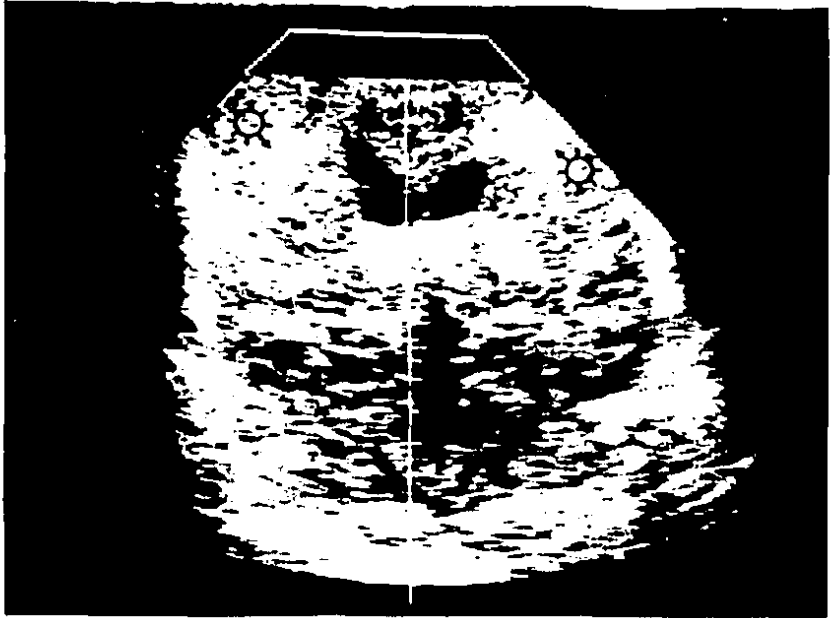


Fig. 4.- Imágen ultrasonográfica de una hemorragia de la matriz germinal leve (flechas)

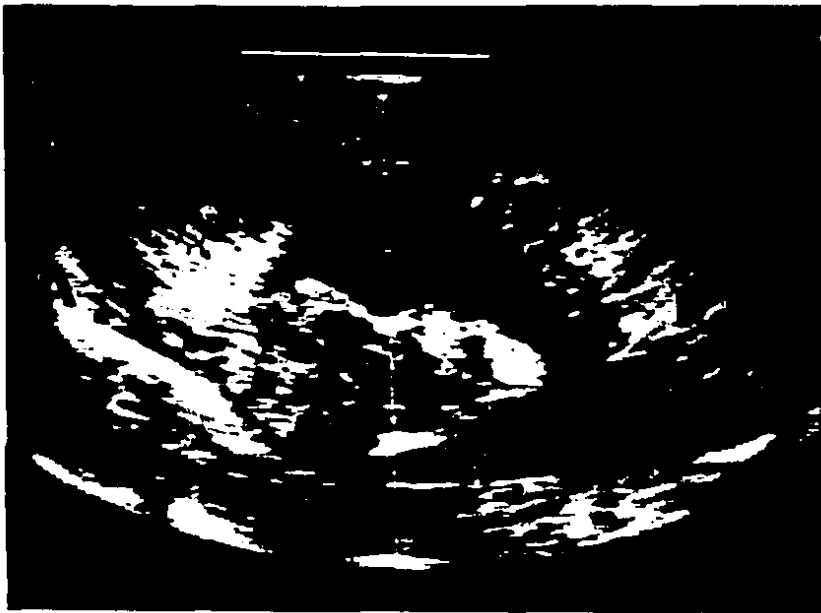


Fig 5.- Imágen ultrasonográfica de una hemorragia moderada (flechas)

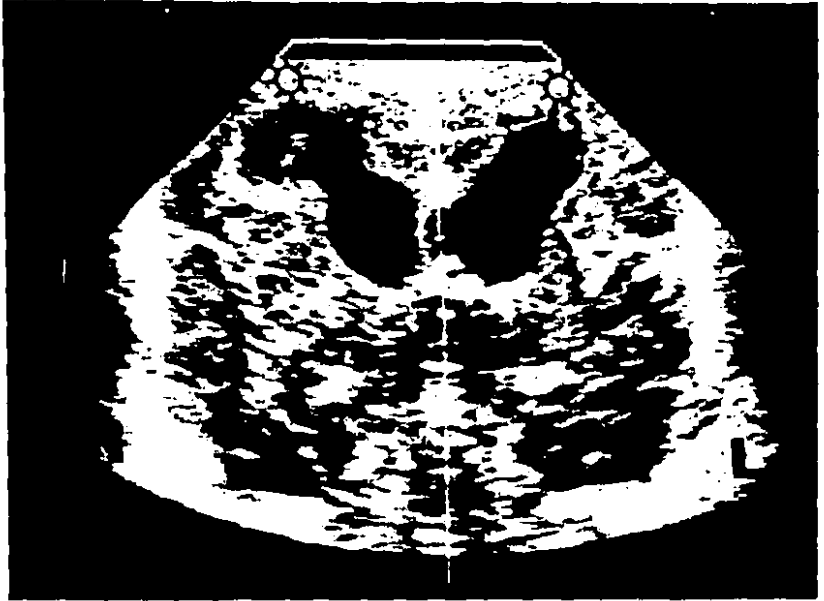


Fig. 6.- Hemorragia de la matriz germinal severa según ultrasonografía (flechas)

b) Tomografía computarizada.- Esta técnica ofrece también - buenos resultados en el diagnóstico de la hemorragia periventricular subependimaria, sin embargo deben tenerse en cuenta los efectos de - la radiación ionizante a largo plazo y hasta fecha poco conocidos, - a que somete al paciente en estudio, y la necesidad de transportar - al lactante hasta el sitio dónde se le practicará el estudio con los riesgos ya conocidos de manipular excesivamente un paciente neurológico. Son estas las razones por las cuales la tomografía computarizada ocupa un lugar secundario en la detección de este cuadro neurológico (1, 2, 3, 9, 27, 28, 30, 31).

Sin embargo y a pesar de estos inconvenientes, en ocasiones en la que la hemorragia es muy pequeña y silenciosas, el único método para detectarlas en la tomografía computada (28). Este método es útil para definir el sitio y extensión de la lesión así como el tamaño de los ventrículos (1, 2, 3).

Otras técnicas más recientes y aún en estudio y valoración del diagnóstico de este cuadro neuropatológico son: la impedancia cerebral transencefálica, la valoración de los potenciales evocados - tanto visuales como auditivos, y mediciones de la velocidad del flujo sanguíneo estos dos últimos importantemente disminuidos en casos de hemorragia periventricular subependimaria. (1).

MECANISMOS DE LA LESION CEREBRAL.

Una vez ocurrida la hemorragia de la matriz germinal subependimaria se produce lesión cerebral mediante diversos mecanismos entre los que destacan por su importancia (1):

- Lesiones hipóxicas e isquémicas procedentes o concurrentes.
- Aumento de la presión intraneal.
- Destrucción de la substancia blanca periventricular por el hematoma parenquimatoso.
- Destrucción de precursores neuronales y gliales que se asientan en la matriz germinal.
- Isquemia cerebral focal producida por vasospasmo reflejo poshemorrágico.
- Hidrocefalia poshemorrágica que además de las lesiones por compresión que produce, altera la bioquímica de la mielinización axonal y destruye los axones en formación.

Son todos estos factores los que separadamente o en conjunción determinarán en deterioro motor e intelectual con que evolucionan a corto o largo plazo los pacientes sometidos a este proceso hemorrágico (1).

MANEJO DE LA HEMORRAGIA PERIVENTRICULAR SUBEPENDIMARIA Y SUS SECUELAS.*

1.- PREVENCIÓN.

- Prevención del parto prematuro.
- Intervención médica prenatal.
- Parto en centros perinatales de alto riesgo.
- Intervención médica postnatal.
- Evitar la hiperperfusión cerebral.

2.- TRATAMIENTO AGUDO DE LA HEMORRAGIA.

- El problema ético.
- Conservación de la perfusión cerebral.

3.- PREVENCIÓN DE HIDROCEFALIA POSHEMORRAGICA PROGRESIVA.

4.- TRATAMIENTO DE HIDROCEFALIA CON PRESION NORMAL.

- Punciones lumbares múltiples.
- Fármacos que disminuyen la producción de LCR.
 - Agentes osmóticos.
 - Inhibidores de la anhidrasa carbónica.
 - Inhibidores de la ATPasa.
- Vendaje cefálico compresivo.

5.- TRATAMIENTO DE HIDROCEFALIA CON PRESION AUMENTADA.

- Drenaje ventricular externo.
- Derivación ventriculoperitoneal.

*Tomado de Clin. Pediatr. de norteamérica, Vol. 5, 1982.

PRONOSTICO.

A pesar de los adelantos importantes en los cuidados intensivos neonatales y la aplicación de las medidas terapéuticas mencionadas, el pronóstico de estos pacientes que cursan con hemorragia intracerebral sigue siendo sombrío, sobre todo aquellos que cursan con hemorragias moderadas o severas. Para valorar la evolución del padecimiento se considera el pronóstico a corto plazo (de 6 a 12 meses)- y a largo plazo (de 12 a 36 meses). Existe una relación muy estrecha entre la severidad de la hemorragia inicial basada en la clasificación según ultrasonido y el pronóstico. Los factores tomados en cuenta son la frecuencia de muerte, hidrocefalia poshemorrágica y los déficits motor e intelectual (2).

PRONOSTICO A CORTO PLAZO*

<u>TIPO DE HEMORRAGIA.</u>	<u>DEFUNCIONES.</u>	<u>HIDROCEFALIA.</u>
Leve.	0 %	0-10 %
Moderada.	5-15 %	15-25 %
Severa.	50-65 %	65-100%

*Tomado de Volpe J.: Neonatal Intracranial Hemorrhage.
N. Engl. J. Med. 304 (15):886-891, 1980.

En lo que se refiere al pronóstico a largo plazo, se observan severos déficits motor e intelectual, que han sido la regla en lactantes con hemorragias moderada y severa y estas complicaciones son raras en casos de lesiones leves (2).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Tarby TJ, Volpe JJ: Hemorragia intraventricular en el lactante prematuro. Clin. Pediatr. NorTEAM. 5:1053-1079, 1982.
- 2.- Volpe JJ: Neonatal intraventricular haemorrhage. N. Engl. J. Med 304 (15):886-891, 1981.
- 3.- Volpe JJ: Intracranial hemorrhage in the newborn: current -- understanding and dilemmas. Neurology 29:632-635, 1979.
- 4.- Volpe JJ: Neurology of the newborn. Editorial WB Saunders, -- 1981.
- 5.- Towbin A: Cerebral hypoxic damage in fetus and newborn. Arch. Neurol 20:35-43, 1969.
- 6.- Langman J. Embriología médica. 3a ed. Ed Interamericana, 1976, pag 307-329.
- 7.- Hambleton G and Wigglesworth JS: Origin of intraventricular - hemorrhage in the preterm infant. Arch. Dis. Child. 51:651--2 659, 1976.
- 8.- Fenichel GM: Hypoxic-Ischemic encephalopathy in the newborn. - Arch. Neurol. 40:261-266, 1983.
- 9.- Fenichel GM: Neonatal neurology. Churchill Livigstone, New - York, Edinburg, and London, 1980, pag 79-104.
- 10.- Milligan DWA.: Failure of autorregulation and intraventricu-- lar haemorrhage in preterm infants. Lancet.26:896-898, 1980.
- 11.- Towbin A: Cerebral intraventricular hemorrhage and subependy-- mal matrix infarction in the fetus and premature newborn. Am. J. Pathol. 52 (1):121-139, 1968.
- 12.- Anderson JM, Bain AD, Brown JK: Hyaline-membrane disease alka-- line buffer tretment, and cerebral intraventricular haemorrhā ge. Lancet 1:117-119, 1976.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 13.- Simmons MA, Adcock EW, Bard H: Hyponatremia and intracranial hemorrhage in neonates. N. Eng. J. of Med 291 (1):6-10, 1974.
- 14.- Whitelaw A., Haines ME, Bolsover W and Harris E: Factor V deficiency and antenatal intraventricular haemorrhage. Arch. Dis. Child. 59:997-999, 1984.
- 15.- Pape KE, Armstrong DL: Central nervous system pathology associated with mask ventilation in the very low birth weight -- infant: A new etiology for intracerebellar hemorrhages. Pediatrics 58 (4):473-483, 1976.
- 16.- Clark CE, Clyman RI, Roth RS: Risk factor analysis of intraventricular hemorrhage in low-birth-weight infants. J.Pediatr. 99 (4):625-628, 1981.
- 17.- Glodberg RN, Chung D, Glodman SL: The association of rapid volume expansion and intraventricular hemorrhage in the preterm infants. J. Pediatr. 96 (6):1060-1063, 1980.
- 18.- Goddard J, Lewis RM: Moderate, rapidly induced hypertension as a cause of intraventricular hemorrhage in the newborn -- beagle model. J. Pediatr 96 (6):1057-1060, 1980.
- 19.- Tsiantos A, Victorin L, Relier JP, Dyer N: Intracranial hemorrhage in the prematurely born infant. J. Pediatr. 85 (6): -- 854-859, 1974.
- 20.- Valdes-dapena MA, Arey JB: The causes of neonatal mortality:-- An analysis of 501 autopsies on newborn infants. J. Pediatr.- 77 (3):366-375, 1970.
- 21.- Leech RW, Alvord EC: Anoxic-Ischemic encephalopathy in the human neonatal period. Arch. Neurol. 34:109-113, 1977.
- 22.- Stewart AL, Thornburn RJ, Hope PL: Ultrasound appearance of the brain in very preterm infants and neurodevelopmental -- outcome at 18 months of age. Arch. Dis. Child 58:598-604, 1983.
- 23.- Deconna T, Payot M: Neonatal intracranial hemorrhage in premature infants. Pediatrics 56 (6):1056-1064, 1975.

- 24.- Yu VYH, Eatkins A, and Bajuk B: Neonatal and posnatal mortality in very low birthweight infants. Arch. Dis. Child. 59:987-989.
- 25.- Donn SM, and Stuck KJ.: Neonatal germinal matrix hemorrhage: - Evidence of a progressive lesion. J. Pediatr. 99 (3):459-461, - 1981.
- 26.- Levene MI and De Vries L: Extension of neonatal intraventricu-- lar haemorrhage. Arch. Dis. Child 59:631-636, 1984.
- 27.- Papile L, Burstein J, Burstein R: Incidence and evolution of - subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm J. Pediatr. 92 (4):529--- 534, 1978.
- 28.- Fitzhardinge PM, Flodmark O, Fitz CR, and Ashby S: Ihe pronostic value of computed tomography of the brain in asphyxiated prema-- ture infants. J. Pediatr. 100 (3):476-481, 1982.
- 29.- Shankaran S, Slovis TL, Bedard MP: Sonographic classification - of intracranial hemorrhage. A prognostic indicator of mortality, morbidity and short-term neurologic outcome. J. Pediatr. 100 - (3):469-475, 1982.
- 30.- Pevsner PH, Garcia-Bunuel R, Leeds N and Finkelstein M: Subepen-- dymal and intraventricular hemorrhage in neonates. Radiology - 119:111-114, 1976.
- 31.- Krishnamoorthy Ks, Fernandez RA, Momose KJ, DeLong GR: Evalua-- tion of neonatal intracranial hemorrhage by computerized tomo-- graphy. Pediatrics 59 (2):165-172, 1977.
- 32.- Szymonowicz W, Schafler K, Cussen LJ and Yu VYH: Ultrasound and necropsy study of periventricular haemorrhage in preterm infants. Arch. Dis. Child. 59:637-642, 1984.
- 33.- Bondurant S, Boehm FH, Fleischer AC, and Machin JE: Antepartum-- diagnosis of fetal intracranial hemorrhage by ultrasound. Obste-- trics and Gynecology 63 (3):25s-27s, 1984.
- 34.- Donn SM, Barr M and Mcleary RD: Massive intracerebral hemorrhage in utero: Sonographic appearance and pathologic correlation. Obstetrics and Gynecology 63 (3):28s-30s, 1984.