



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4
“LUIS CASTELAZO AYALA”

FACTORES DE RIESGO PARA HEMORRAGIA
INTRAVENTRICULAR EN PREMATUROS DE MUY BAJO PESO
AL NACER

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
NEONATOLOGÍA

PRESENTA:
Dra. Reyna Susana Murga Mínguez

TUTOR DE TESIS:
M. en C. Leovigildo Mateos Sánchez

ASESOR METODOLÓGICO:
Dra. en C. Eunice López Muñoz



CIUDAD DE MÉXICO

DIPLOMACIÓN OPORTUNA, AGOSTO 2018

GRADUACIÓN FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente informo que la Dra. Reyna Susana Murga Mínguez, residente de la especialidad en Neonatología ha concluido la escritura de su tesis **Factores de riesgo para hemorragia intraventricular en prematuros de muy bajo peso al nacer**, por lo que otorgamos autorización para su presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez

Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala",
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer

Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala",
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Sebastián Carranza Lira

Jefe de la División de Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala",
Instituto Mexicano del Seguro Social.

M. en C. Leovigildo Mateos Sánchez

Tutor de la tesis
Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales,
Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala",
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. en C. Eunice López Muñoz

Asesor metodológico
Investigador de la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva
Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala",
Instituto Mexicano del Seguro Social.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS porque sin él no estaría en este camino, pues es quien me ha dado la sabiduría y el sentido de humanismo, porque ha sido mi guía en este gran recorrido profesional y por ser quien conduce mi vida entera.

A mis maravillosos padres Susana y Antonio, porque son mi motivación de cada día, no sería absolutamente nada sin ustedes, han sido y seguirán siendo los pilares de mi vida, gracias por su ejemplo y porque este logro también es suyo.

A mis hermanos, Anailil del Carmen y Antonio de Jesús, porque siempre han estado ahí para mí, tendiéndome su mano, dándome palabras de fortaleza y porque quiero ser su mejor ejemplo a seguir.

A toda mi familia por preocuparse por mí, por ser aliento día a día y por confiar en mí.

A mi asesor Dr. Leovigildo Mateos, mil gracias porque como usted muy pocos, por regalarme su valioso tiempo, no cualquiera es capaz de apoyar como usted lo hace. Se que sin sus enseñanzas este trabajo no sería posible, gracias por confiar en la idea del trabajo, que aunque parecía interminable, he aquí el resultado. Que Dios lo siga bendiciendo por su amor a la enseñanza y colaboración con nosotros.

A mi asesora metodológica, la Dra. Eunice López, por ayudarme con el análisis y por los consejos para la comprensión de este proyecto y asimismo a la Dra. Guadalupe Díaz por apoyarme en el proceso.

A todos mis profesores, que de una u otra forma han estado para mí a lo largo de la residencia, porque me han brindado enseñanzas y parte de su experiencia en el día a día de la neonatología; especialmente a la Dra. María E. Hernández y al Dr. Jorge I. Gutiérrez quienes me han guiado y apoyado en esta formación con una mano amiga.

A mis amigos que desde la universidad me han brindado apoyo y hermandad, a ustedes Adri, Olga, Bety, Yuri, Cyn, Jaime, Carlos y Alain, a mis entrañables amigas desde pediatría, mis Dany's. Y a mi amiga fiel en neonatología Guelmi, quien ha sido mi más sincero sustento en estos años. Y a todos mis compañeros de neonato que han estado ahí en las buenas y malas.

Pero sobretodo a ellos, porque si no existieran, nada de esto sería posible, hablo de mis neonatos, quienes me permiten aprender a través de ellos, por ser ejemplo de fuerza y esperanza en la vida.

A todos ustedes Gracias infinitas.

REYNA SUSANA

RESUMEN

Antecedentes: La hemorragia intraventricular en el prematuro es una lesión adquirida con enorme impacto para la morbilidad, mortalidad y desarrollo neurológico a largo plazo.

Objetivos: Se determinaron los factores de riesgo para hemorragia intraventricular en prematuros de muy bajo peso al nacer.

Material y métodos: Estudio de casos y controles.

Resultados. Se estudiaron 65 casos y 50 controles, predominó sexo masculino en ambos grupos (55.4% y 54%, respectivamente), la media de edad gestacional fue 29.20 ± 2.35 , con peso de 1061.00 ± 274.29 gramos para el grupo de casos y 31.76 ± 2.31 semanas, con peso de 1260.68 ± 221.64 gramos para los controles. Se demostró aumento de riesgo para hemorragia en prematuro con edad gestacional ≤ 27.6 SDG (OR 8.5, IC 1.86 - 38.81, $p = 0.002$), peso al nacer ≤ 999 g (OR 3.73, IC 1.51 - 9.20, $p = 0.003$), uso de dobutamina (OR 8.01, IC 2.23 - 28.69, $p = 0.000$), transfusiones (OR 7.28, IC 3.03 - 17.53, $p = 0.000$), reanimación avanzada, (OR 4.00, IC 1.56 - 10.24, $p = 0.003$), acidosis tratada con bicarbonato (OR 3.28, IC 1.50 - 7.16, $p = 0.003$), midazolam (OR de 3.71 IC 1.27 - 10.80, $p = 0.012$). Resultó como factor protector el mayor peso al nacer ≥ 1251 g, (OR 0.272 IC 0.125 - 0.592, $p = 0.001$).

Conclusiones. Peso al nacimiento ≤ 999 gramos y edad gestacional ≤ 27.6 semanas son factores de riesgo para hemorragia intraventricular. El uso de catecolaminas, bicarbonato y midazolam mostraron significancia estadística, incrementando el riesgo de hemorragia.

Palabras clave: Prematuro, ultrasonido transfontanelar, hemorragia intraventricular, factores de riesgo.

ABSTRACT.

Background. Intraventricular hemorrhage in the preterm baby is an acquired injury that highly impact in morbidity, mortality and neurological development at long term.

Objectives. Risk factors for intraventricular hemorrhage in low birth weight infants were determined.

Methods. Cases and controls study.

Results. 65 cases and 50 controls were studied, male sex was predominant in both groups (55.4% y 54%, respectively), for the cases group, the gestational age average was 29.20 ± 2.35 , and weight 1061.00 ± 274.29 g, for controls group the averages were 31.76 ± 2.31 weeks and 1260.68 ± 221.64 g of weight. An increased risk for intraventricular hemorrhage was demonstrated in preterm babies with gestational age ≥ 27.6 weeks (OR 8.5, CI 1.86 - 38.81, $p = 0.002$), birth weight ≤ 999 g (OR 3.73, CI 1.51 - 9.20, $p = 0.003$), dobutamine use (OR 8.01, CI 2.23 - 28.69, $p = 0.000$), transfusions (OR 7.28, CI 3.03 - 17.53, $p = 0.000$), advanced reanimation (OR 4.00, CI 1.56 - 10.24, $p = 0.003$), acidosis treated with bicarbonate (OR 3.28, CI 1.50 - 7.16, $p = 0.003$), midazolam (OR de 3.71 CI 1.27 - 10.80, $p = 0.012$). Higher weight at birth was a protective factor ≥ 1251 g, (OR 0.272 CI 0.125 - 0.592, $p = 0.001$).

Conclusions. Birth weight ≤ 999 grams and gestational age ≤ 27.6 weeks are risk factors for intraventricular hemorrhage. The use of catecholamine, bicarbonate and midazolam showed statistical significance, increasing the risk of hemorrhage.

Key words. Preterm, cranial ultrasound, intraventricular hemorrhage, risk factors.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|--|-----|
| Agradecimientos..... | 1 |
| Resumen..... | 2 |
| Abstract..... | 3 |
| Tabla de contenido..... | 4 |
| Abreviaturas..... | 5 |
| Marco teórico..... | 7 |
| Justificación..... | 24 |
| Planteamiento del problema..... | 25 |
| Objetivos..... | 26 |
| Material y métodos..... | 27 |
| Definición de variables..... | 29 |
| Descripción general del estudio..... | 33 |
| Diagrama de flujo..... | 34 |
| Análisis estadístico..... | 35 |
| Recursos..... | 36 |
| Factibilidad y aspectos éticos..... | 37 |
| Resultados..... | 38 |
| Discusión..... | 90 |
| Conclusiones..... | 98 |
| Referencias..... | 99 |
| Anexo 1. Hoja de recolección de datos..... | 104 |
| Anexo 2. Factores de riesgo en la patogenia de la hemorragia intraventricular..... | 105 |
| Anexo 3. Clasificación de hemorragia intraventricular según Papile..... | 106 |
| Anexo 4. Clasificación de hemorragia intraventricular según Volpe..... | 107 |
| Anexo 5. Clasificación de leucomalacia periventricular. Escala de De Vries..... | 108 |

ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la salud.

RN: Recién nacido.

RNEBPN: Recién nacido de extremo bajo peso al nacer.

RNMBPN: Recién nacido de muy bajo peso al nacer.

G: Gramos.

CPAP: Presión positiva continua de la vía aérea.

SDG: Semanas de gestación.

HIV: Hemorragia intraventricular.

LPV: Leucomalacia periventricular.

DBP: Displasia broncopulmonar.

ROP: Retinopatía del prematuro.

ECN: Enterocolitis necrotizante.

PCA: Persistencia de conducto arterioso.

HPPRN: Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales.

RNV: Recién nacidos vivos.

PCR: Proteína C reactiva.

RNP: Recién nacidos pretérmino.

SDGC: Semanas de gestación corregidas.

RLF: Fibroplasia retrolental.

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

PVHI: Infarto hemorrágico periventricular.

PHH: Hidrocefalia posthemorrágica.

CHI: Lesión hemorrágica cerebelosa.

BH: Barrera hematoencefálica.

GFAP: Proteína fibrilar acídica de la glía.

SDR: Síndrome de dificultad respiratoria.

FSC: Flujo sanguíneo cerebral.

PVC: Presión venosa central.

CO₂: Dióxido de carbono.

IL: Interleucina.

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa.

UST: Ultrasonido transfontanelar.

TC: Tomografía computarizada.

RM: Resonancia magnética.

NMDA: N metil D aspartato.

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists.

MARCO TEÓRICO

Cada año hay 15 millones de nacimientos prematuros, de ellos 1.1 millones mueren por complicaciones. La tasa de nacimientos en este grupo oscila entre el 5% y el 18% alrededor del mundo, 7% de bajo peso y 1% de muy bajo peso al nacer. Adicional a su contribución a la mortalidad, el parto prematuro tiene efectos a lo largo de la vida en el neurodesarrollo, con mayor riesgo de parálisis cerebral, problemas de aprendizaje, trastornos visuales, auditivos y mayor riesgo de enfermedades crónicas en la edad adulta.¹⁻⁴

El recién nacido pretérmino es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como aquel que nace antes de completarse la semana 37 de gestación, o menos de 259 días desde el primer día del último período menstrual. Se subdivide basado en edad gestacional en: prematuro extremo (< 28 semanas), muy pretérmino o moderadamente prematuro (28 - < 32 semanas) y pretérmino moderado/tardío (32 - < 37 semanas). Algunos autores ocupan el término pretérmino tardío para aquellos nacidos entre las semanas 34 y menos de 37. También ha sido útil subdividirlos según el peso al nacimiento en recién nacido de muy bajo peso al nacer (RNMBPN), que corresponde a recién nacidos con un peso menor de 1500 g y los recién nacidos de extremo bajo peso al nacer (RNEBPN) con peso entre 500 - 750 g, que constituyen el grupo de mayor riesgo.^{1,2,5-7}

Es indiscutible como ha ido en aumento el número de nacimientos prematuros y cómo los países desarrollados tienen mejores unidades de cuidado intensivo, aumentando la viabilidad hasta 22 - 25 SDG en los últimos años, lo que a su vez desencadena que haya bebés con más secuelas y discapacidad; en contraste, en los países en vías de desarrollo y países pobres, los pretérmino moderados y tardíos aún no reciben por completo los cuidados básicos por lo que se eleva la mortalidad. Es por esto que el manejo del recién nacido prematuro es un desafío a nivel mundial, especialmente por mejorar el pronóstico a largo plazo.^{2,4-6,8}

La incidencia de prematuridad varía a nivel mundial, mientras en los Estados Unidos ocurre de un 8 a 11%, en Europa varía de 5 a 7%. En países subdesarrollados el problema tiene mayor repercusión. En Bangladesh, la incidencia reportada es de 17%; en Cuba, 38.4% y en México es variable según la población estudiada, el Instituto Nacional de Perinatología reportó una incidencia de 19.7% que contribuye con 38.4% de muertes neonatales; el Instituto Mexicano del Seguro Social reporta una frecuencia promedio de 8%, con cifras que van desde 2.8% en Sinaloa hasta 16.6% en Hidalgo, en el Hospital General de México, la incidencia reportada fue 4.1%.⁹

Ahora bien, el parto prematuro tiene un origen multifactorial, en más de la mitad de los casos no son bien identificados los factores predisponentes, pero dentro de los más importantes se encuentran: parto prematuro previo, periodo intergenésico corto, enfermedad hipertensiva del embarazo, sangrado vaginal persistente al inicio del embarazo, embarazo múltiple, ruptura prematura de membranas (la más asociada a complicaciones neonatales, en especial cuando desencadena corioamnionitis y por lo tanto sepsis neonatal), polihidramnios, incompetencia cervical, enfermedad cardíaca y anemia maternas, madre adolescente o edad materna avanzada. Entre 20 y 30% de los partos prematuros son iatrogénicos, es decir, inducidos por los obstetras debido a indicaciones maternas (como preeclampsia severa) o fetales (como restricción grave del crecimiento intrauterino).^{2,8}

Actualmente el nacimiento pretérmino es una de las complicaciones más estudiadas en la obstetricia contemporánea; sin embargo se ha progresado poco en el entendimiento de su origen y los expertos han concluido que no existe un "prematuro saludable"; ya que en los recién nacidos pretérminos sobrevivientes, a menudo ocurren discapacidades neurológicas: trastornos del lenguaje y aprendizaje, alteraciones visuales y auditivas, retraso mental y parálisis cerebral; todas con un costo social y económico significativo para los sistemas de salud y las comunidades; en las familias, a los costos socioeconómicos se suma el

imponderable costo emocional. Por lo que la tasa de nacimientos prematuros es un indicador de las condiciones de salud de una población ^{2,4-8}

En el campo de la neonatología en los últimos años se ha estudiado por un lado, a los pretérmino tardío, quienes presentan diversas morbilidades respiratorias (uso de ventilación mecánica/intubación traqueal, CPAP nasal, oxígeno nasal, uso de surfactante, taquipnea transitoria del recién nacido, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar persistente, apnea, neumotórax), infecciosas (neumonía, meningitis, sepsis sin microorganismo aislado, sepsis con cultivos positivos, enterocolitis necrotizante), neurológicas (crisis convulsivas, hemorragia intraventricular) y metabólicas (hipoglicemia, problemas en la alimentación, nutrición parenteral total, hipotermia, hiperbilirrubinemia, ictericia que requiere fototerapia).¹⁰ Este grupo es frecuentemente tratado como recién nacido sano, pero es un concepto equivocado, ya que son neonatos inmaduros en muchas de sus características fisiológicas, metabólicas, que presentan complicaciones y también muerte durante el periodo posnatal, también hay evidencia de que tienen alteraciones del desarrollo y comportamiento a largo plazo, especialmente déficit de atención e hiperactividad.^{5,7,11}

Por otro lado se estudia al grupo de mayor riesgo, que sigue siendo el de RNEBPN y RNMBPN, representando entre el 1 y el 1.5% del total de los nacimientos, contribuyendo a la mortalidad neonatal (del 50 al 70%) e infantil (del 25 al 40%). Se ha descrito mortalidad de 41% en menores de 1000 g, 16% en los que pesaron entre 1000 - 1499 g y 2% entre 1500 y 1999 g. El grupo con mayor mortalidad son los de peso al nacer entre 700 - 1000 g. Concluyéndose entonces que la mayoría de las enfermedades graves y muerte se reportan en los recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de gestación y peso < 1500 g.^{4,6,9} Este grupo también se ha relacionado con peor pronóstico a futuro, por la presencia de hemorragia intraventricular (HIV), leucomalacia periventricular (LPV), displasia broncopulmonar (DBP), retinopatía del prematuro (ROP), enterocolitis necrotizante (ECN), así como septicemia neonatal, persistencia de conducto

arterioso (PCA), y en algunos casos, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) y la incidencia de cada uno se relaciona inversamente con la edad gestacional.^{8,12,13} Este grupo es especial en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN); pues requieren cuidados diferenciados, ocasionando altos costos económicos para sobrevivir, con comorbilidades a largo plazo.^{4,13}

Profundizando en las complicaciones más frecuentes de este último grupo, una de las más comunes, dada por causa infecciosa, es la sepsis neonatal, la cual representa una causa importante de mortalidad y morbilidad, sobre todo en los RNMBPN, su incidencia va de 1 - 5/1000 hasta 49 - 170/1000 de los RN vivos. Se define por la presencia de infección sistémica que involucra circulación sanguínea, orina, estructuras cerebroespinal, peritoneal, y/o cualquier otro tejido estéril. Las bacterias y virus son los agentes causales más frecuentes. Podemos distinguir la sepsis de inicio temprano (incidencia de 1 - 2/1000 RNV, mortalidad de 3% en RN de término y hasta 16% en RNMBPN), causado por la transmisión materna intraparto (bacteriemia, amnionitis, infecciones del tracto urinario o corioamnionitis; documentado por cultivos positivos de fluidos biológicos; PCR positiva en líquido amniótico; o corioamnionitis histopatológicamente confirmada), diagnosticado por hemocultivos positivos durante las primeras 72 horas y sepsis de inicio tardío (prevalencia de 25% - 30% en RNMBPN, incidencia de 6% - 10% en RNP tardíos, mortalidad del 36% - 52% en RNMBPN) cuando la infección se demuestra en sangre y cultivos de líquido cefalorraquídeo después de 7 días desde el parto, causado por una adquisición postnatal (nosocomial o comunitaria) del patógeno; esta es una complicación común de la hospitalización prolongada de RNP en la UCIN. Actualmente existe evidencia de que las infecciones perinatales y neonatales se asocian con deterioro del neurodesarrollo de estos pacientes, especialmente a nivel neuromotor.¹⁴⁻¹⁶

Otra de las patologías más frecuentes en este grupo de RN es la persistencia del conducto arterioso, definido como un canal vascular entre la circulación sistémica

(aorta) y pulmonar (arteria pulmonar). Sirve como un conducto vascular importante durante la vida fetal que dirige sangre del corazón derecho, como consecuencia de una resistencia vascular pulmonar alta a la circulación sistémica. Los cambios en la carga cardíaca, por las condiciones después del nacimiento pueden conducir a aumento del shunt transductal, llevando a sobrecirculación pulmonar como sistémica y consecuente subperfusión, lo que a su vez trae otras comorbilidades como displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante y hemorragia intraventricular. En este grupo de pacientes el proceso de cierre es retrasado o interrumpido, ya sea por el muy bajo peso al nacimiento, el estrés perinatal, la presencia de síndrome de dificultad respiratoria y la consecuente necesidad de ventilación mecánica por más de 24 horas después del nacimiento, sepsis y la administración de líquidos altos durante los primeros días de vida, por lo que son algunos de los factores asociados a PCA. La incidencia es inversamente proporcional al peso, aproximadamente es de 57/100,000 RNV, sobre todo en aquellos con peso menor de 1500 g presentándose en un 30% del total, de estos el 30% presenta cierre espontáneo y el 60% necesita tratamiento médico o quirúrgico.^{17,18}

Una de las entidades clínicas que en ocasiones ameritan tratamiento quirúrgico es la enterocolitis necrotizante que permanece como una de las principales causas de muerte en la UCIN, con una patogenia no clara, pero que parece ser multifactorial. A pesar del tratamiento temprano y agresivo, la progresión de la necrosis intestinal puede conducir a sepsis y muerte. Esta emergencia gastrointestinal afecta particularmente a aquellos RNMBPN o RNEBPN, la incidencia general es de aproximadamente 1/1000 RNV, pero en RNMBPN, aumenta entre 3% y 10%. La mortalidad oscila entre el 15% y el 30%, es más alta en RNMBPN y de menor edad gestacional, así como en el sexo masculino. El manejo médico es suficiente para la mayoría de los pacientes con ECN (ayuno, descompresión intestinal, evitar uso de medicamentos orales, soporte hemodinámico, nutrición parenteral, adecuado aporte de volumen, probióticos, corrección de alteraciones metabólicas, apoyo ventilatorio, antibióticos), pero del

20% al 40% desarrollan enfermedad grave que requiere intervención quirúrgica. Los resultados en los pacientes que requieren intervención quirúrgica son significativamente peores que los que se observan en pacientes con tratamiento médico. La mortalidad por ECN quirúrgica es aproximadamente del 50%, los RN que sobreviven tienen más probabilidades de tener complicaciones a largo plazo, como retardo en el desarrollo neurológico, retraso de crecimiento y problemas gastrointestinales crónicos (constipación, síndrome de intestino corto, encopresis, reflujo gastroesofágico).¹⁹⁻²¹

Dentro de las patologías que nos llevan a mayor estancia hospitalaria y cronicidad en el RNMBPN se encuentra la displasia broncopulmonar, la cual es una forma de enfermedad pulmonar crónica.²² Todos los casos se examinan a los 28 días, con una segunda evaluación a las 36 semanas de gestación corregidas (SDGC), para pretérminos extremos y a los 56 días para muy pretérminos. La DBP se clasifica en leve, si en el momento de la evaluación final el niño puede tolerar respirar al aire ambiente, moderado si requiere < 30% de oxígeno y grave si se requiere > 30% de oxígeno. Se ha reportado recientemente en EUA incidencia de 10% en el muy pretérmino y del 40% en el pretérmino extremo, considerando la necesidad de oxígeno a las 36 SDGC, diagnosticándose 5000 - 10000 aproximadamente nuevos casos de la enfermedad cada año. En Europa, se encontró que un 10% - 20% de los bebés nacidos entre 23 y 31 semanas de edad gestacional desarrollaron DBP. Aunque el conocimiento sobre la patogénesis ha aumentado significativamente en los últimos años, no todos los mecanismos que conducen a daño pulmonar son completamente entendidos, lo que explica por qué enfoques terapéuticos que son teóricamente efectivos han sido solo parcialmente satisfactorios o inútiles y en algunos casos, potencialmente negativos. Sin embargo, con la prevención de la prematuridad, el uso sistemático de medidas de ventilación no agresivas, la menor exposición al oxígeno y la administración de surfactante, cafeína y vitamina A, se puede reducir significativamente el riesgo de DBP. Por el momento está en boga el estudio de la terapia celular.^{22,23}

Una de las patologías que dejan más secuelas, es la retinopatía del prematuro, enfermedad del desarrollo vascular anormal de la retina que ocurre en prematuros y RNMBPN. Originalmente llamado fibroplasia retrolental (RLF), se describió por primera vez en 1942 y en 1950, fue responsable del 21.5% al 41.7% de toda la ceguera infantil. Descubriéndose entonces que los altos niveles de oxígeno suplementario aunado al peso bajo al nacimiento eran los principales factores de riesgo.²⁴ En 2010, se estimó que a nivel mundial 184700 prematuros desarrollarían ROP y de ellos 20000 quedarían ciegos o con discapacidad visual severa.^{24,25}

El prematuro tiene un desarrollo de la vasculatura retiniana que aún no está completo y el crecimiento anormal de los vasos sanguíneos puede ocurrir en las siguientes semanas o meses. Este cambio en el desarrollo vascular es el resultado de una compleja interacción de inmadurez, gravedad de la enfermedad sistémica y los niveles relativamente elevados de oxígeno del entorno extrauterino del bebé. Al paso de varias semanas, la ROP puede tener regresión de manera espontánea o puede empeorar su severidad.²⁵ La clasificación vigente consiste en 5 etapas, 3 zonas y la presencia o ausencia de enfermedad Plus, que va desde cambios tenues hasta desprendimiento total de retina. La enfermedad plus es un término descriptivo que indica dilatación y tortuosidad de las arteriolas y venas retinianas. La Etapa 3 y la enfermedad plus son características de la ROP grave, la cual sin tratamiento, puede tener un impacto devastador en la retina y la visión posterior.²⁶

En un inicio con las medidas preventivas, el adecuado cribado para la detección, estrecha vigilancia de la enfermedad pre umbral y tratamiento rápido de la enfermedad severa con fotoablación láser, el impacto de la ROP había disminuido; pero debido a que mejoraron las tasas de supervivencia en prematuros, simultáneamente aumentaron las tasas de ROP y la pérdida visual resultante. Aunque en los últimos 10 años se han visto avances en los criterios de tratamiento y el uso exitoso del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y anticuerpos monoclonales humanizados, que son agentes de unión, tales como bevacizumab, aún falta mucho por hacer.^{24,25}

Y por último una de las patologías más preocupantes en el campo de la neonatología y en la cual enfocaremos nuestro estudio, es la hemorragia intraventricular, la cual se define como una lesión vascular originada en la matriz germinal subependimaria, zona irrigada por una red de vasos poco diferenciados, sin membrana basal, frágil y vulnerable a la inestabilidad hemodinámica del flujo sanguíneo cerebral y a variaciones de la presión arterial.²⁷⁻²⁹ Sus complicaciones como son el infarto hemorrágico periventricular (PVHI) e hidrocefalia poshemorrágica (PHH) y la asociación con lesión hemorrágica cerebelosa (CHI) y LPV, son determinantes críticos de la morbilidad neonatal, la mortalidad y el desarrollo de secuelas neurológicas a largo plazo.^{28,30,31}

La HIV continúa siendo un problema importante en la UCIN, pues la incidencia aumenta con el grado de prematuridad, oscilando 10% - 20% en los que pesan de 100 a 1500 g, hasta 60% - 70% en neonatos con peso entre 500 a 750 g; siendo graves 35% de estas lesiones; esta incidencia se ha mantenido constante en las últimas dos décadas porque los límites de viabilidad se han extendido hacia las 23 a 25 semanas de edad gestacional.^{28,29,32} La gravedad de la HIV está en relación inversa a la edad gestacional y al peso menor de 1500 g, más del 50% de las HIV ocurren durante el primer día, a los 3 días ya abarca 90% y prácticamente el 99% lo presenta en los 7 - 10 días de vida. Del 20% al 40% de estos bebés tiene una progresión de la hemorragia durante estos primeros días de vida.^{27,28,30} En los casos de grado I y II, los efectos clínicos tras la HIV y los efectos a largo plazo inicialmente no se describían, sin embargo hoy en día hay estudios que han encontrado secuelas neurológicas leves.³¹ Mientras el 60% de los bebés prematuros que sufren de HIV grado III y IV, tienen un deterioro abrupto de la condición clínica y a largo plazo tendrán discapacidades cognitivas como la parálisis cerebral y el retraso mental.³³

Es entonces importante conocer como sucede este insulto al cerebro del bebé prematuro a través de la fisiopatología y patogenia. Como ya es sabido el desarrollo arterial se completa inicialmente en el tronco encefálico y cerebelo (20 - 24 semanas de gestación) seguido de los ganglios basales y diencéfalo (de las 24

- 28 semanas) y finalmente la corteza y matriz germinal. La ruptura de los capilares frágiles en la matriz germinal subependimaria puede dar lugar a hemorragia intraventricular.³² La HIV generalmente se inicia en la matriz germinal periventricular, región conocida como eminencia ganglionar, que consiste en células precursoras neuronales y gliales y es más prominente en la cabeza del núcleo caudado. La matriz germinal subependimaria es altamente vascular y selectivamente vulnerable a la hemorragia. La alta vascularidad y rápido recambio endotelial es exclusivo de la matriz germinal y por eso se le atribuye la alta demanda metabólica a esta región. Después de las 24 semanas de gestación, el espesor de la matriz germinal disminuye y casi desaparece en la semana 36 - 37. Cuando la hemorragia es sustancial en la matriz germinal, el epéndimo subyacente se rompe y la hemorragia de la matriz germinal progresa a HIV, ya que la sangre llena el ventrículo cerebral lateral.³⁴

La patogenia es multifactorial, compleja y heterogénea; cuyo daño se basa en la interrelación de tres mecanismos principales, aunados a mecanismos secundarios y factores de riesgo peri y postnatales (anexo 2).

El primer mecanismo es la fragilidad de la vasculatura de la matriz germinal, que establece el terreno para la hemorragia; el cual puede empeorarse por una lesión inflamatoria de la barrera hematoencefálica (insulto hipóxico isquémico, sepsis). Los vasos sanguíneos en el cerebro son únicos ya que forman esta barrera hematoencefálica (BH), la cual es una interfaz dinámica y compleja entre la sangre y el cerebro, y consiste en uniones endoteliales, lámina basal, pericitos y astrocitos. Lógicamente, la deficiencia en cualquiera de los componentes puede debilitar la vasculatura y aumentar la propensión a la hemorragia. Algunas de las deficiencias encontradas en tejidos embrionarios han sido la pobreza de pericitos que son células perivasculares de los capilares, vénulas y arteriolas, encapsuladas en la lámina basal y alrededor de las células endoteliales, las cuales tienen un papel complejo y crítico en la regulación de la angiogénesis, proporcionando soporte estructural a la vasculatura, manteniendo la BH, y controlando las uniones neurovasculares entre endotelio, astrocitos y neuronas, otro factor es la

fibronectina reducida en la lámina basal, la cual tiene función de anclaje y de mantenimiento de la integridad vascular, que está compuesta de laminina, colágeno, fibronectina, proteoglicanos, sin embargo en estudios de fetos postmortem se ha visto que la fibronectina se encuentra reducida en la vasculatura de la matriz germinal, comparado con la corteza y sustancia blanca, contribuyendo a la fragilidad de la vasculatura. Por último la reducción de la expresión de GFAP (proteína fibrilar ácida de la glía) en los astrocitos también contribuye a la fragilidad vascular.³⁴

El segundo mecanismo se centra en la alteración del flujo sanguíneo cerebral (FSC), que induce la ruptura de la vasculatura; esto puede ser dado por fluctuación del flujo sanguíneo (hipoxia, hipercapnia, acidosis severa, asincronía entre el paciente y el ventilador, SDR severo, PCA, succiones frecuentes en la vía aérea, infusiones rápidas de bicarbonato), presión venosa cerebral elevada (neumotórax, presiones altas en el ventilador, parto prolongado, nacimiento vía vaginal) presión sanguínea anormal (hipotensión, hipertensión, sepsis, deshidratación), presión pasiva del flujo cerebral (prematureo extremo, peso al nacer menor de 1000 g, inestabilidad clínica por dificultad respiratoria, sepsis u otros factores).^{30,34,35}

Y el tercer mecanismo está dirigido a los trastornos de la coagulación o alteración en las plaquetas, donde los mecanismos de homeostasis están alterados, lo que podría acentuar la hemorragia (trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada).^{30,34,35}

Los factores asociados a la HIV, serían aquellos que directa o indirectamente aumentan la fluctuación de flujo sanguíneo cerebral o la fragilidad de la microvasculatura de la matriz germinal. Los relacionados a la fluctuación del flujo sanguíneo cerebral o elevación de la presión venosa cerebral, son los problemas de oxigenación secundarios a la dificultad respiratoria: enfermedad de membrana hialina que muchas veces requiere soporte ventilatorio y las complicaciones de

dicho soporte como son: la presencia de neumotórax, acidosis y atelectasias, además de otros factores que complican o acompañan a la depresión neonatal, como: la sepsis de inicio temprano, corioamnionitis materna, succión traqueal recurrente, trabajo de parto prolongado, hipoxia, hipercapnia y otros. Parece que la mayoría de estas condiciones contribuyen a perturbar el FSC.

Algunos autores han identificado que la acidemia causa más riesgo de HIV que la hipercapnia con pH normal, en niños de bajo peso al nacer en las primeras 48 horas de vida.³⁶ La necesidad de uso de medicamentos, como los bolos de fluidos intravenosos o uso de catecolaminas para hipotensión, también contribuyen a variación en el FSC; en cuanto a la hipotensión se ha visto que es común en bebés prematuros; sin embargo, hay datos contradictorios sobre su asociación con HIV, aunque en trabajos recientes se apoya que la hipotensión en las primeras 24 horas de vida se asocia a mayor mortalidad y mayores grados de HIV.³⁷

Un aumento en la presión venosa central (PVC) podría contribuir al inicio de HIV, ésta es elevada en el neumotórax, neumonía y ventilación mecánica con presión media de la vía aérea alta. También se sabe que la ventilación con presión positiva prolongada aumenta la permeabilidad de la BH.

Por otro lado se han estudiado los tratamientos para acidosis metabólica que incluyen correcciones con bicarbonato, infusión rápida del mismo, infusión rápida de una gran dosis de sodio y los componentes sanguíneos en bolo también podrían contribuir al desarrollo de HIV, puesto que se aumentaría la osmolaridad sérica y el CO₂ arterial, dando como resultado vasodilatación y ruptura de la microvasculatura en la matriz germinal.^{28,32,34}

La hipernatremia e hiperglucemia generalmente coexisten en los RNEBPN y ambos pueden contribuir a la hiperosmolaridad y cambios osmóticos, toda condición que conduce a hiperosmolaridad puede dar como resultado una rápida disminución del volumen cerebral, ruptura de vasos sanguíneos, hemorragia, daño

neurológico irreversible y, en extremo caso, muerte; los niveles altos de glucosa sostenidos en sangre también puede conducir a deshidratación neuronal, dilatación capilar y hemorragia intraventricular.³⁸

La coagulopatía no parece jugar un papel clave en la patogénesis de la HIV, pero puede modificar el riesgo y la gravedad. Además la sepsis y cualquier evento hipóxico isquémico pueden causar cambios morfológicos en la microvasculatura que pueden debilitar los vasos de la matriz germinal, asimismo esta respuesta inflamatoria sistémica implica la liberación de citoquinas. La prematuridad y el bajo peso al nacer son los factores de riesgo más importante para la hemorragia de grado IV.^{28,32,34}

En cuanto al punto de vista genético, dado que los mediadores inflamatorios y los factores de la coagulación pueden tener un papel en el desarrollo de HIV, los polimorfismos de citocinas proinflamatorias y mutaciones en los factores de coagulación han sido evaluados como genes candidatos que modifican la gravedad y riesgo, entre ellos factor V Leiden, la protrombina G20210A, IL1 β , IL-6 y el TNF α , entre otros.³⁴

Ahora bien para detectar de manera clínica una HIV, primero hay que recordar que ésta es usualmente asintomática y diagnosticada por detección sistemática de UST (ultrasonido transfontanelar) en 25% a 50% de casos, mientras que los síntomas en el resto de los casos se manifiestan por una lenta presentación catastrófica saltatoria o aguda. La presentación en bebés que desarrollan hemorragias grandes o PVHI aparece con diversos grados de alteración de la conciencia, deterioro cardiorrespiratorio, caída en el hematocrito, acidosis, alteraciones de la glucosa en sangre, secreción inadecuada de hormona antidiurética, fontanela abultada, examen neuromotor anormal (hipotonía, disminución de la motilidad, ángulo poplíteo cerrado); movimiento ocular anormal; respuesta pupilar anormal; y convulsiones neonatales; en su mayoría descritas como convulsiones tónicas generalizadas o sutiles. En cualquier caso, los estudios

sobre la incidencia global de la actividad electrográfica en bebés con HIV y PVHI de grado III, describió una incidencia hasta 60% a 75% de los casos, en los que la mayoría eran subclínicos.³⁰

Durante muchos años, el UST neonatal ha sido la herramienta clave de diagnóstico para la HIV en RN prematuros. La gravedad de HIV ha sido evaluada con las clasificaciones de Papile y Volpe durante las últimas tres décadas.^{44,45} La clasificación de Papile (anexo 3), se basó originalmente en la tomografía computarizada (TC).⁴⁵ Mientras que la clasificación de Volpe, (anexo 4), enfatiza dos aspectos importantes adicionales. Primero, la severidad de HIV depende de la cantidad de sangre en el corte parasagital del UST y en segundo lugar, a la HIV grado IV que describió Papile le aporta un mecanismo distintivo (un infarto venoso) y lo convierte en una complicación de HIV (es decir, PVHI) en lugar de un grado de HIV.⁴⁴ Con una mención importante existe una hiperecogenicidad periventricular (no patológica), la cual se puede encontrar de manera normal en el paciente prematuro, estas áreas hiperecogénicas son frecuentemente encontradas de manera paralela a los ventrículos en los cortes axiales, dicha ecogenicidad debe ser menor a la ecogenicidad de los plexos coroideos.⁴⁶

Por lo que debido a la amplia disponibilidad, costo relativamente bajo, realización en la cabecera del paciente y la alta resolución para la detección de sangre, el UST se ha convertido en el estudio de imagen de primera línea para diagnosticar la HIV, aunque depende de la experiencia del examinador.³⁰ De acuerdo a las guías de la Academia Americana de Neurología se debe realizar un UST de rutina en el día 3 y 7 de vida y uno previo al alta. En aquellos neonatos con ventilación asistida la monitorización debe ser estrecha.^{27,29}

La TC se usó en los estudios originales de HIV, pero los efectos de la radiación en el cerebro inmaduro han llevado a que no se recomiende como diagnóstico de imagen inicial. La ecografía Doppler se ha utilizado para evaluar los sistemas arterial y venoso del bebé prematuro, ampliamente utilizada en estudios de

investigación, y el uso clínico actual se limita a mediciones de índices de resistencia en la arteria cerebral media como medida indirecta de la resistencia vascular cerebral. Aunque la superioridad de la resonancia magnética (RM) sobre UST es mayor para la detección de anomalías asociadas de la materia blanca y las hemorragias petequiales de menor tamaño, su uso en el período crítico durante los primeros días de vida se encuentra actualmente obstaculizado por su disponibilidad limitada, la logística del transporte, las preocupaciones sobre la sedación y el alto costo. Estas mismas limitaciones obstaculizan el uso clínico de secuencias deseables, como difusión, espectroscopia y angiografía por resonancia magnética, para la predicción y detección de HIV y sus complicaciones. Finalmente, la última década ha sido testigo de nuevas técnicas para la monitorización hemodinámica y electrofisiológica continua en la cabecera del paciente, para la predicción y la detección temprana de HIV y su progresión durante el período crítico postnatal.³⁰

De acuerdo a la patogenia que ya se mencionó se pueden implementar estrategias preventivas dirigidas a fortalecer la vasculatura de la matriz germinal y estabilizar el FSC; se han descrito factores protectores para disminuir el riesgo de hemorragia intraventricular; lo más estudiado ha sido acerca del uso de esteroides prenatales y en estudios actuales se comienza a hablar de la ventaja de usar ventilación mecánica con volumen garantizado.^{39,40-42}

No se ha demostrado que la tocólisis prevenga nacimiento prematuro, o disminuya mortalidad perinatal; sin embargo permite prolongar el embarazo, para la administración de corticoesteroides.⁵ Cuando el parto prematuro parece inminente, el cerebro del bebé debe protegerse mediante la aplicación intravenosa de sulfato de magnesio. En los últimos años muchos estudios han publicado acerca de los efectos neuroprotectores del magnesio. Durante la isquemia cerebral aguda, grandes cantidades de aminoácidos excitotóxicos como el glutamato son liberados presinápticamente, estos neurotransmisores activan los receptores neuronales NMDA que operan canales de calcio, como consecuencia hay un incremento

excesivo en niveles de calcio intracelular que conduce al daño celular a través de la activación de proteasas, lipasas y endonucleasas. El ion magnesio bloquea los canales de NMDA de una manera dependiente del voltaje y protege el cerebro de la lesión mediada por el receptor NMDA; además, el magnesio suprime las convulsiones cerebrales y es un potente vasodilatador. Ambos efectos son conocidos por ser neuroprotectores.

Finalmente, también se ha demostrado que el magnesio disminuye la liberación de óxido nítrico y, por lo tanto, reduce la producción postisquémica de radicales de oxígeno. Nuevos estudios mostraron que el sulfato de magnesio tiene un efecto positivo en los RNMBPN. El tratamiento en la madre debe comenzar con una inyección en bolo de 4 - 6 g en 30 minutos, seguido de dosis de mantenimiento de 1 - 2 g por hora, durante 12 horas. Si el nacimiento no ocurre dentro de las 12 horas, la administración de magnesio puede reiniciarse en un momento posterior si el parto prematuro de nuevo parece inminente, siendo que la administración de magnesio conduce a una reducción en la tasa de parálisis cerebral infantil y la disfunción de la habilidad motora gruesa.

Otra estrategia estudiada desde 1980 es el pinzamiento tardío del cordón umbilical que ha demostrado que puede reducir la necesidad para la transfusión de sangre y fluidos, así como la tasa de hemorragias a nivel cerebral y sepsis entre bebés prematuros, la ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) recomienda el pinzamiento tardío especialmente en los bebés prematuros nacidos antes de las 32 semanas de gestación, disminuyendo hasta en un 50% la incidencia de hemorragia intraventricular. Las hormonas esteroideas estradiol y progesterona juegan un papel crítico en el crecimiento, la diferenciación y la función del sistema reproductivo; sin embargo, el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central, también se ven afectados por estas hormonas. El estradiol induce crecimiento axonal y dendrítico y promueve el desarrollo de sinapsis, así como la integración de la corteza cerebral. En el tercer trimestre del embarazo, el suero materno aumenta la concentración de estradiol y progesterona

hasta 100 veces su nivel original, lo cual afecta al recién nacido que nace antes de tiempo y deja este ambiente. En experimentos con animales, el estradiol ha demostrado proteger al cerebro fetal inmaduro de lesiones hipóxico-isquémicas. La progesterona también tiene demostrado tener efectos neuroprotectores.

De manera puntual el único tratamiento actualmente dirigido a disminuir la incidencia de HIV, se centra en los esteroides prenatales, cuyo efecto se atribuye a la estabilización de la microvasculatura de la matriz germinal a través de la barrera hematoencefálica ayudando a mejorar las fluctuaciones del FSC; teniéndose mayor cobertura de pericitos, niveles más altos de fibronectina y más GFAP en los astrocitos de la matriz germinal en comparación con los niños no tratados. De manera conjunta reduce la incidencia y la gravedad del SDR, lo que minimiza la fluctuación en el FSC, evitándose más días en ventilación mecánica. Se han observado los efectos óptimos después de la administración de un ciclo completo de 2 dosis de betametasona o 4 dosis de dexametasona, administrados una semana previa al nacimiento prematuro. Sin embargo, también se han observado beneficios con ciclos incompletos; pero no hay ninguna recomendación para el uso de un esteroide sobre el otro; otro tema clave relacionado con el uso de esteroides prenatales es ciclo único versus ciclo repetido, lamentablemente, no hay acuerdo entre los expertos. Existen preocupaciones de que el ciclo múltiple de esteroides prenatales podría tener efectos adversos en el cerebro y otros órganos. Los estudios iniciales en los 80's mostraron algún efecto protector del fenobarbital así como de la vitamina K administrada a la madre, sin embargo los ensayos clínicos posteriores no pudieron confirmar dicha neuroprotección.⁴³

Por otro lado dado que las fluctuaciones en el FSC se relacionan con procedimientos de rutina realizados en unidades neonatales, como succión, manejo, colocación de líneas intravenosas y las morbilidades del prematuro, se debe reducir la estimulación al bebé y dar un tratamiento oportuno y adecuado a las complicaciones comunes de la prematuridad.³⁴

En cuanto a un manejo postnatal existen medicamentos que se han utilizado para prevenir la HIV, algunos son: surfactante, fenobarbital, vitamina E, vitamina K, etamsilato, indometacina e ibuprofeno, aunque la medicina basada en la evidencia no ha demostrado que estos tratamientos produzcan efectos benéficos.^{27,34,47}

Las complicaciones relacionadas con la HIV dependen de la cantidad y la rapidez con la cual se presente el sangrado. Las principales complicaciones en los pacientes con HIV de los grados III y IV son la ventriculomegalia, la hidrocefalia persistente progresiva y la LPV. Estas complicaciones son responsables de que a largo plazo estos niños requieran intervenciones quirúrgicas o puedan quedar con déficit neurológico grave. Entre las secuelas se encuentran: trastornos del aprendizaje, diplejía o cuadriplejía espástica, trastornos visuales, retardo en el desarrollo psicomotor, hemiparesia y epilepsia focal sintomática. El principal predictor del daño neurológico es la LPV (anexo 5), que consiste en necrosis de la materia blanca adyacente a los ángulos externos de los ventrículos laterales. El pronóstico de los pacientes depende del grado de HIV que presente; alrededor de un 10% de los niños con HIV grados I y II tendrán secuelas, mientras que en los grados III y IV este porcentaje aumenta a 40% y 89%, respectivamente. Asimismo, la mortalidad se incrementa con la gravedad de la HIV: 5 - 10% en los niños con casos leves (grados I y II), 15-20% en los moderados (grado III) y cercana al 50% en los graves (grado IV).⁴⁷

Dado que hasta el momento actual no existe ninguna terapia específica que limite la HIV, o que prevenga sus complicaciones; el tratamiento sigue estando dirigido a preservar la perfusión cerebral y a minimizar el daño.^{27,34}

JUSTIFICACIÓN

La hemorragia intraventricular en el recién nacido prematuro es una lesión adquirida con enorme impacto potencial sobre la morbilidad, la mortalidad y el desarrollo neurológico a largo plazo. Debido a la disponibilidad de nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas la atención neonatal ha aumentado considerablemente los límites de viabilidad hasta 23 - 25 semanas de edad gestacional, esta mayor supervivencia en las últimas décadas, nos lleva actualmente a 15 millones de nacimientos prematuros, de los cuales 1.1 millones mueren por complicaciones, oscilando la tasa de nacimientos prematuros entre 5% y 18% alrededor del mundo, 7% de bajo peso y 1% de muy bajo peso al nacer; lo cual a su vez provoca que aunque la incidencia de hemorragia intraventricular haya disminuido desde inicios de los ochenta donde oscilaba en 40% a 50% hasta un 20% a finales de los ochenta, la incidencia se mantenga constante por la mayor tasa de prematurez.

En Latinoamérica la incidencia va desde 44.4% en neonatos con menos de 34 SDG, siendo el 29.7% en los neonatos con peso entre 500 y 1499 g. Otros reportes en prematuros menores de 1500 g llegan hasta un 30.8%. En México realmente hay pocos estudios acerca de incidencia y factores de riesgo para hemorragia intraventricular, en un estudio hecho en Culiacán se reportó una incidencia de 22%, en la ciudad de Monterrey de 62%, mientras un estudio en la Ciudad de México, reportó 6.1%.

Puesto que la hemorragia intraventricular aparece los tres primeros días en el 90% de los casos y en un 20 a 40% puede extenderse el grado de lesión dentro de la primer semana de vida; consideramos que este estudio es importante para identificar los potenciales factores de riesgo peri y postnatales que más influyen en la aparición de hemorragia intraventricular en los prematuros de muy bajo peso al nacer en la unidad de cuidados intensivos neonatales de nuestro hospital y así tener oportunidad de realizar acciones oportunas antes de que la lesión se presente y sea predisponente a un daño neurológico a largo plazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a los avances tecnológicos en el área de la obstetricia, neonatología y medicina perinatal, la supervivencia de los prematuros de muy bajo peso al nacimiento ha sido cada vez mayor, considerándose actualmente al parto pretérmino como problema de salud pública, y un verdadero reto en las unidades de cuidado intensivo neonatal.

Muchos de estos pacientes además de ser prematuros, presentan retardo en el crecimiento intrauterino asociado a múltiples patologías maternas y una patología frecuente en este grupo de recién nacidos es la hemorragia intraventricular, la cual incrementa la morbilidad, mortalidad y posibilidad de secuelas neurológicas a largo plazo, es decir niños con discapacidad, ya sea a nivel motor, cognitivo y conductual; incluso parálisis cerebral, lo cual tiene gran impacto en materia de salud, economía, desarrollo personal y calidad de vida del paciente así como de la familia y la sociedad.

En nuestro hospital, por ser de referencia, en su mayoría atiende embarazos de alto riesgo, con una incidencia elevada de prematuros de muy bajo peso al nacer, quienes tienen riesgo de desarrollar hemorragia intraventricular y por eso los adelantos en el conocimiento de la patogenia y los factores de riesgo para su manifestación pueden dar lugar a la formulación de intervenciones relacionadas a su prevención y así limitar el daño; por lo tanto consideramos importante comenzar con identificar los factores de riesgo perinatales y postnatales para el desarrollo de dicha entidad nosológica. Por lo que nos formulamos la siguiente pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo para hemorragia intraventricular en prematuros de muy bajo peso al nacer?

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar los factores de riesgo para hemorragia intraventricular en prematuros de muy bajo peso al nacer.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las características generales de los recién nacidos menores de 1500 g. obtenidos en el hospital.
2. Describir los hallazgos ultrasonográficos en el recién nacido pretérmino de 1500 g.
3. Registrar las patologías maternas asociadas a la hemorragia intraventricular.
4. Identificar la morbilidad aguda del recién nacido con hemorragia intraventricular.
5. Describir características gasométricas presentadas por los prematuros estudiados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar de realización:

El estudio se realizó en el Hospital de Gineco Obstetricia 4 “Luis Castelazo Ayala”, del Instituto Mexicano del Seguro Social, que es un hospital de tercer nivel de atención donde se reciben pacientes provenientes de los hospitales generales del sur de la Ciudad de México.

Diseño:

Estudio de casos y controles.

Criterios de selección de la muestra:

- I. Criterios de inclusión: Casos
 - Todos los recién nacidos pretérmino menores de 1500 gramos con diagnóstico de hemorragia intraventricular.

- II. Criterios de exclusión
 - Los recién nacidos con malformaciones en sistema nervioso central.

- III. Criterios de eliminación
 - Recién nacidos con menos del 80% de los datos requeridos en su expediente clínico.
 - Los recién nacidos que se egresen antes de la primera semana de vida.

- IV. Criterios de inclusión: Controles
 - Todos los recién nacidos pretérmino menores de 1500 gramos con ultrasonido craneal sin presencia de hemorragia intraventricular, con las mismas características epidemiológicas que los casos.

Tamaño de la muestra:

Para el cálculo del tamaño de muestra se usó el programa PS Power & Simple Size. El estudio de Wei JC y colaboradores⁴², reporta una incidencia de hemorragia intraventricular del 32% en el prematuro de muy bajo peso al nacer que no recibe esteroides prenatales. De acuerdo a estos datos, y considerando un error alfa de 0.05 y poder del 80%, con diferencias de medias y desviación estándar, se calculó una muestra de 135 pacientes por grupo, usando la fórmula para cálculo de muestra para t de Student con grupos independientes. Se sabe que los recién nacidos que nacen en la unidad, aproximadamente 45% son prematuros de muy bajo peso al nacer y se añade 20% de pérdidas.

Método de muestreo:

Se efectuará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos que cumplan con los criterios de inclusión, hasta alcanzar el tamaño de la muestra.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

| VARIABLE | DEFINICION CONCEPTUAL | DEFINICION OPERATIVA | ESCALA DE MEDICION |
|---------------------------------------|--|---|------------------------|
| Hemorragia Intraventricular | Variedad más común de hemorragia intracraneal, característica del RN prematuro; dada por múltiples factores. Cuya presencia puede dar complicaciones y secuelas a largo plazo. | Presencia de hemorragia intraventricular de acuerdo a la clasificación de Volpe: Grado I, II, III y III con extensión parenquimatosa. | Cualitativa ordinal |
| Sexo | Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a un ser humano, hombre o mujer. | Características fenotípicas de genitales al nacimiento. | Cualitativa dicotómica |
| Edad gestacional | Semanas de gestación calculadas al nacimiento. | Edad consignada en semanas de gestación por Capurro o Ballard. | Cuantitativa discreta |
| Peso al nacer | Primer medida de peso del recién nacido. | Registro del peso al nacimiento medido en gramos en báscula electrónica. | Cuantitativa discreta |
| Edad materna | Años cumplidos a la fecha actual. | Años cumplidos al momento de embarazo actual. | Cuantitativa discreta |
| Gesta | Número de embarazo de la madre. | Número de embarazos hasta el actual, especificado en partos cesáreas o abortos. | Cuantitativa discreta |
| Antecedente de hijo prematuro | Antecedente de un hijo previo con menos de 37 SDG al nacimiento. | Hijo previo que haya sido menor a 37 semanas de gestación. | Cualitativa dicotómica |
| Amenaza de aborto | Antecedente de haber presentado durante gesta actual sangrado trasvaginal que pusiera en peligro al producto antes de las 20 SDG. | Registro de haber presentado sangrado trasvaginal durante las primeras 20 semanas de gestación. | Cualitativa dicotómica |
| Diagnóstico de ingreso a tococirugía. | Causa clínica por la cual ingresa la madre a tococirugía. | Registro de la causa diagnóstica materna | Cualitativa nominal |
| Amenaza de parto pretérmino | Manifestaciones clínicas de parto con contracciones, cambios cervicales, entre 20.1 y 36.6 SDG. | Registro de haber presentado amenaza de parto pretérmino en gesta actual. | Cualitativa dicotómica |
| Incompetencia cervical | Dilatación progresiva del cuello uterino en ausencia de contracciones uterinas. | Presencia del diagnóstico de incompetencia cervical | Cualitativa dicotómica |
| Cerclaje | Punto de sutura cervical usado en incompetencia cervical por la que existe riesgo de aborto. | Necesidad de uso de cerclaje en la paciente para evitar pérdida del producto. | Cualitativa dicotómica |
| Tabaquismo | Adicción al tabaco provocado por la nicotina. | Consumo de cigarrillos previo o durante el embarazo. | Cualitativa dicotómica |
| Tratamiento reproducción asistida | Conjunto de técnicas y procesos que sustituyen el proceso natural de la reproducción. | Uso de técnica asistida para lograr embarazarse. | Cualitativa dicotómica |

| | | | |
|---|--|--|-------------------------|
| Amniocentesis | Prueba prenatal donde se obtiene una muestra de líquido amniótico por punción abdominal. | Antecedente de haber ameritado amniocentesis para descartar alguna patología fetal o corioamnioitis. | Cualitativa dicotómica |
| Patología materna | Presencia de una entidad nosológica materna crónica o adquirida durante el embarazo, que aumenta el riesgo del mismo. | Presencia de enfermedades maternas: como diabetes, hipertensión, hipotiroidismo, preeclampsia, lupus eritematoso, placenta previa. | Cualitativa dicotómica |
| Tratamiento materno previo a resolución de embarazo | Uso de medicamentos para tratamiento de una situación materna/fetal en el tiempo próximo a resolverse el embarazo. | Registro de uso de medicamentos en la madre, como profilaxis antibiótica, esteroides prenatales, oxitocina, analgesia obstétrica, tocolíticos, neuroprotección. | Cualitativa dicotómica. |
| Infecciones maternas | Patologías infecciosas o característica de riesgo para desarrollar infección. | Diagnóstico de infección materna en vías urinarias, vaginales o líquido amniótico. | Cualitativa dicotómica |
| Vía de nacimiento | Modo de resolución del embarazo. | Registro de nacimiento por parto o por cesárea. | Cualitativa nominal |
| Indicación de cesárea | Diagnóstico clínico obstétrico que justifica el parto vía abdominal. | Registro del motivo de cesárea. | Cualitativa nominal |
| Nacimiento actual | Número de productos obtenidos de la gestación. | Número de recién nacidos obtenidos de la gestación. | Cualitativa nominal |
| Factores de riesgo obstétricos en sala de labor | Conjunto de características que pueden poner en peligro al producto al momento de nacer, trayéndole alguna complicación. | Presencia de presentación pélvica, sufrimiento fetal, período expulsivo prolongado, uso de fórceps, anestesia general o DPPNI. | Cualitativa dicotómica |
| Reanimación neonatal avanzada | Pasos de la reanimación avanzada que ameritó el recién nacido al nacimiento. | Registro de la reanimación avanzada que ameritó el recién nacido. | Cualitativa dicotómica |
| Apgar | Evaluación del bienestar general del recién nacido. | Apgar registrado al minuto y a los 5 minutos de vida. | Cuantitativa discreta |
| Tiempo de traslado desde tococirugía | Período determinado desde que nace el bebé y se ingresa al servicio de hospitalización correspondiente a su gravedad. | Número de minutos que transcurren desde el nacimiento a la llegada al servicio de hospitalización correspondiente. Categorizado en menor o igual a 30 min, 31-60 min, más de 60 min. | Cuantitativa categórica |
| Temperatura | Nivel térmico de un cuerpo. | Nivel térmico medido al momento de su ingreso al servicio correspondiente. | Cuantitativa continua |
| Pinzamiento tardío | Técnica de corte del cordón umbilical que consiste en postergar el pinzamiento de 30 segundos a 3 minutos, o hasta que deje de pulsar. | Presencia del uso de la técnica de pinzamiento tardío. | Cualitativa dicotómica. |

| | | | |
|---------------------------------|--|--|-------------------------|
| Tiempo de pinzamiento tardío | Período que transcurre desde el nacimiento hasta el pinzamiento del cordón umbilical | Medida de tiempo en segundos del pinzamiento tardío efectuado. | Cuantitativa discreta |
| Cateterismo umbilical | Técnica rápida de acceso vascular, mediante la introducción de un catéter en los vasos umbilicales del recién nacido ya sea en vena o una arteria umbilical. | Presencia de catéter umbilical, ya sea venoso, arterial o ambos. | Cualitativa dicotómica |
| Ventilación | Estrategia terapéutica que consiste en asistir la ventilación pulmonar espontánea cuando es inexistente o ineficaz para la vida. | Tipo de asistencia ventilatoria del recién nacido en los primeros 7 días de vida, registrando ventilación controlada por presión, por volumen garantizado o uso de cpap nasal. | Cualitativa dicotómica |
| Tiempo de ventilación asistida. | Período en días que ameritó un apoyo ventilatorio. | Tiempo que mantuvo el tipo de ventilación antes mencionada. | Cuantitativa discreta |
| Morbilidades al nacimiento | Enfermedades relacionadas a un embarazo de alto riesgo o al paciente prematuro, al momento del nacimiento. | Presencia de Síndrome de dificultad respiratoria, sepsis neonatal temprana, asfisia neonatal y retraso de crecimiento intrauterino. | Cualitativa dicotómica |
| Gasometría | Método de análisis químico, que consiste en la medición de gases disueltos en la sangre en un momento determinado. | Registro de gasometrías al momento de nacer, ingreso a UCIN, a las 12 ,24, 48 y 72 hrs. | Cuantitativa continua |
| Acidosis metabólica | Trastorno de equilibrio ácido-base, con reducción primaria de bicarbonato, con descenso compensador de la pCO ₂ , con pH disminuido. | Se registrará si hubo acidosis metabólica severa pH < 7.2, HCO ₃ < 12 . | Cualitativa dicotómica |
| Carga cristaloides | Terapia intravenosa de reposición de líquidos de manera rápida, usada en pacientes críticos. | Se registraron los casos en los cuales indicaron una carga de cristalode con motivo de acidosis metabólica. | Cualitativa dicotómica |
| Corrección bicarbonato | Tratamiento compensador de la acidosis metabólica mediante bicarbonato intravenoso. | Se registrarán los casos en los que se indicó corrección con bicarbonato de sodio. | Cualitativa dicotómica |
| Hiponatremia | Disminución de sodio en sangre menor a 135 mEq/L | Registro de nivel de sodio sérico, categorizado en 125-135, 120-124, < 120 mEq/L. | Cuantitativa categórica |
| Corrección de hiponatremia | Necesidad o no de corrección con sodio. | Registro de la corrección. | Cualitativa dicotómica |
| Hipernatremia | Aumento de sodio en sangre por arriba de 150 mEq/L | Presencia de nivel de sodio sérico mayor a 150 mEq/L. | Cualitativa dicotómica |
| Corrección de hipernatremia | Necesidad o no de corrección de agua libre. | Registro de corrección con agua libre | Cualitativa dicotómica |
| Hiperglucemia | Alteración de la glucosa por arriba de 180 mg/dL. | Presencia de hiperglicemia mayor o igual de 180 mg/dL. | Cualitativa dicotómica |

| | | | |
|---|--|---|------------------------|
| Uso de insulina | Necesidad de uso de insulina para manejo de hiperglucemia. | Registro del uso de insulina | Cualitativa dicotómica |
| Presión arterial media | Presión de perfusión de los órganos corporales, que refleja la presión promedio de un ciclo cardíaco. | Presión de perfusión promedio medido en milímetros de mercurio. Tomado a su admisión, a las 24, 48 y 72 hrs. | Cuantitativa discreta |
| Carga cristaloides | Terapia intravenosa de reposición de líquidos de manera rápida, usada en pacientes críticos. | Se registraron los casos en los cuales indicaron una carga de cristalode como tratamiento de hipotensión o bajo gasto. | Cualitativa dicotómica |
| Aminas | Fármacos que mejoran la hemodinamia en el paciente crítico con datos de choque o hipoperfusión. | Se registrará la necesidad o no de usar aminas vasoactivas o inotrópicas. | Cualitativa dicotómica |
| Complicaciones | Enfermedades relacionadas a la estancia y manejo en los primeros días de vida del recién nacido ingresado a la unidad de cuidados intensivos neonatales. | Presencia de enfermedades durante la estancia del RN en los primeros 7 días de vida: crisis convulsivas, paro cardiorrespiratorio, pneumotórax, hemorragia pulmonar, apneas, ECN, CID, PCA, falla renal, estado de choque. | Cualitativa dicotómica |
| Transfusiones | Procedimiento terapéutico, basado en el aporte de diferentes componentes sanguíneos para mejorar una condición grave en el paciente. | Registro de transfusiones y tipo de transfusión, se tomaron en cuenta paso de plaquetas, concentrado eritrocitario, crioprecipitados y plasma. | Cualitativa dicotómica |
| Uso de medicamento en los primeros 7 días de vida | Prescripción terapéutica de fármacos para la mejoría clínica del paciente de acuerdo a los diagnósticos establecidos. | Necesidad de un fármaco para la estabilidad del paciente y mejoría clínica. Se tomaron en cuenta el uso o no de fenitoína, midazolam, fentanyl, aminofilina, tratamiento para cierre de PCA y surfactante. | Cualitativa dicotómica |

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se identificaron todos los prematuros menores de 1500 gramos de peso al nacimiento atendidos en el hospital, de la libreta de ingresos y egresos de la UCIN; registrando nombre y número de afiliación de cada uno de ellos.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, fueron asignados al grupo de casos cuando cursaban con hemorragia intraventricular y al grupo de controles cuando cursaban sin hemorragia intraventricular.

Se revisó el expediente clínico de todos los pacientes incluidos en el estudio y las variables se captaron en una hoja diseñada específicamente para el estudio (anexo 1). Al contar con registro de todas las variables a estudiar se ingresaron en una base de datos para computadora personal y posteriormente se realizó el análisis utilizando el programa estadístico SPSS versión 23



Diagrama 1. Descripción general del estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva: frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión.

Para conocer la distribución de los datos se aplicaron las pruebas estadísticas de Shapiro-Wilk (cuando la frecuencia de los grupos era menor de 50) y Kolmogorov-Smirnov (mayor de 50). Se compararon ambos grupos para conocer su homogeneidad.

Cuando las variables tuvieron una distribución aproximada la normal se utilizó la prueba t de Student; en las que la distribución fue no normal se utilizó la prueba U de Mann - Whitney.

Se calcularon los riesgos en OR, con intervalo de confianza en 95% y valor de p.

RECURSOS

Humanos: Participaron en el estudio la tesista (médico residente de segundo año de neonatología), un médico capacitado en ultrasonido craneal, el tutor de tesis (médico adscrito a la unidad de cuidados intensivos neonatales) y un asesor metodológico que cuenta con doctorado en ciencias médicas.

Físicos: Se utilizaron los recursos con los que cuenta el hospital, para la atención integral de los pacientes con hemorragia intraventricular.

Financieros: Los gastos derivados del estudio fueron cubiertos por los investigadores.

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue de tipo observacional, no se realizó ninguna maniobra adicional con fines de la investigación, por lo que no se requirió consentimiento informado por escrito.

Se presentó ante el comité local de investigación para su registro.

RESULTADOS

Durante el 2017 se obtuvieron 12046 recién nacidos vivos, de estos, 350 ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Figura 1.

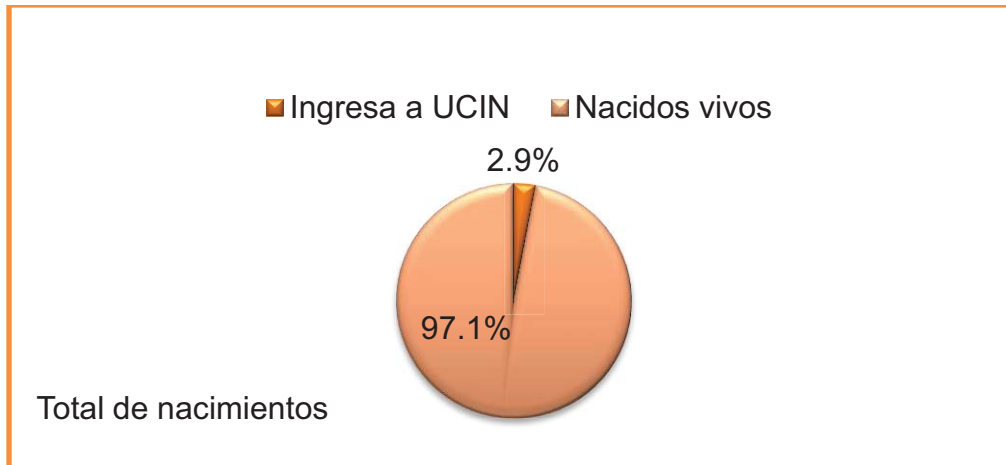


Figura 1. Ingresos a la UCIN durante el 2017.

Los recién nacidos que ingresaron a la UCIN tuvieron en promedio 30.91 ± 7.85 semanas de edad gestacional; el peso al nacimiento fue en promedio de 1207 ± 738.2 gramos.

La distribución por sexo fue igual. Figura 2.

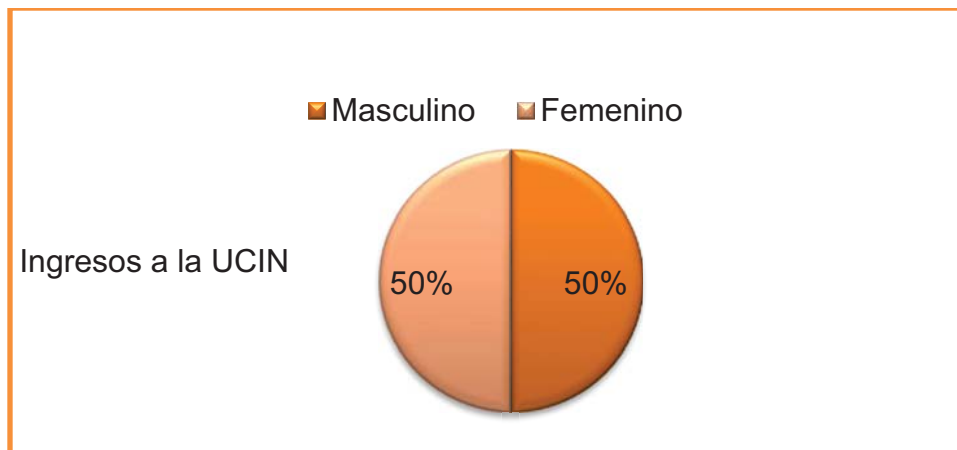


Figura 2. Distribución por género de los ingresos a la UCIN durante 2017.

La vía de nacimiento más frecuente fue cesárea en 84.8%. Figura 3.

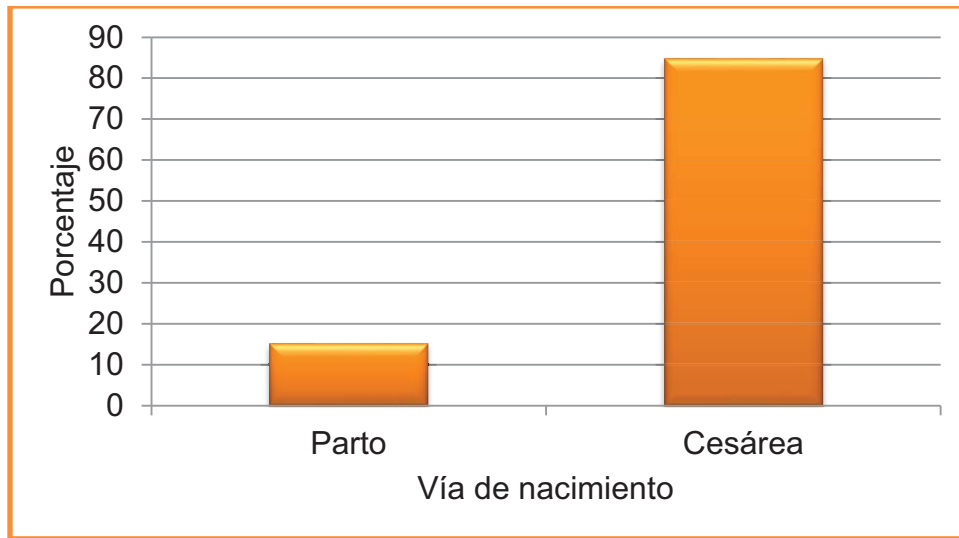


Figura 3. Vía de nacimiento de los ingresos a la UCIN durante 2017.

De los recién nacidos que ingresaron a la UCIN, 203 fueron menores de 1500 g, con una tasa de prematuridad de 1.68 por cada 1000 nacidos vivos pretérmino de muy bajo peso al nacer.

Los prematuros extremos (≤ 1000 g) que ingresaron ese año fue de 114 (32.6%).
Figura 4.

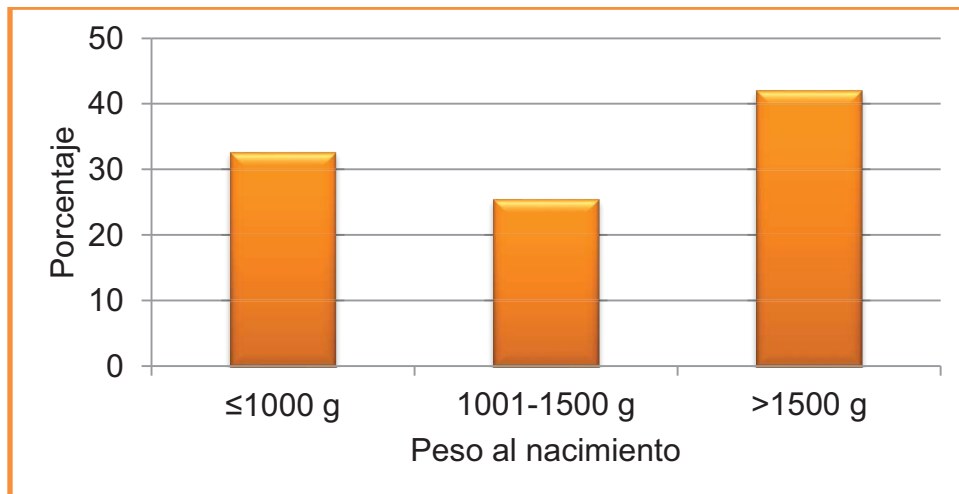


Figura 4. Distribución por peso de los RN ingresados a UCIN durante 2017.

La mortalidad que ocurrió durante este año en la UCIN fue de 36 recién nacidos, que representa el 10.3% de los ingresos.

La tasa de mortalidad fue de 2.98 defunciones por cada 1000 nacidos vivos.

Los prematuros de muy bajo peso al nacer fallecieron el 6.6% (23). Figura 5.

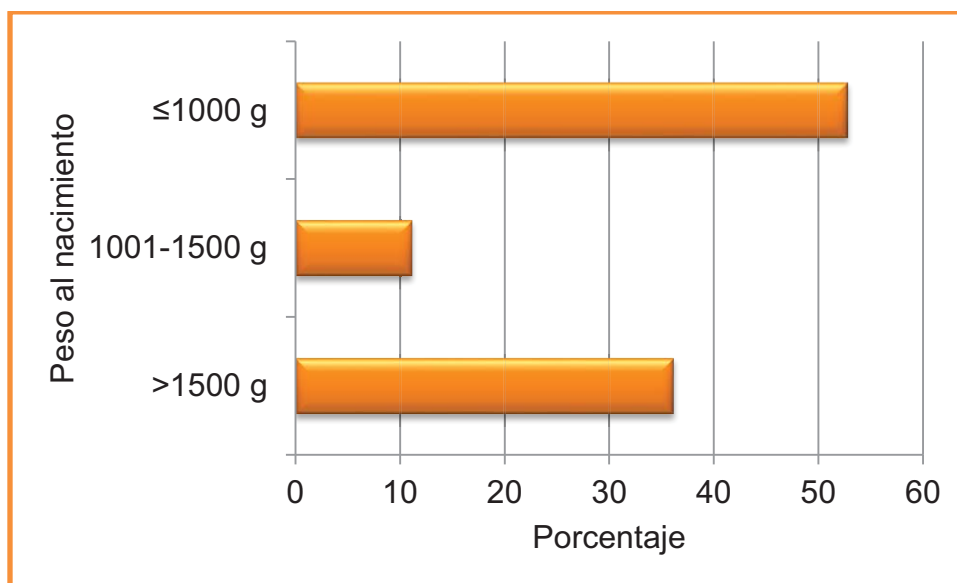


Figura 5. Mortalidad en recién nacidos ingresados a UCIN durante 2017.

La supervivencia de los prematuros de muy bajo peso al nacer durante el 2017 fue de 88.6%. Tabla 1.

Tabla 1. Supervivencia en prematuros ≤ 1500 g ingresados a UCIN en 2017.

| | |
|----------------|-------------|
| ≤ 1500 g | 203 (100%) |
| Defunciones | 23 (11.3%) |
| Supervivientes | 180 (88.6%) |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes.

Para el presente estudio se ingresaron 65 casos y 50 controles, las características generales de los pacientes estudiados se detallan en la tabla 2.

Tabla 2. Características generales según casos y controles.

| | Con HIV | Sin HIV |
|------------------|------------------|------------------|
| Edad gestacional | 29.20 ± 2.35 | 31.76 ± 2.31 |
| Peso al nacer | 1061.00 ± 274.29 | 1260.68 ± 221.64 |
| Masculino | 36 (55.4%) | 27 (54.0%) |
| Femenino | 29 (44.6%) | 23 (46.0%) |

Los datos de la tabla se expresan en media, ±, desviación estándar, frecuencias y porcentajes.

La edad materna en promedio fue de 27.7 ± 7.1 para los casos y 31.5 ± 7.7 para los controles (p = 0.013). Figuras 6 y 8.

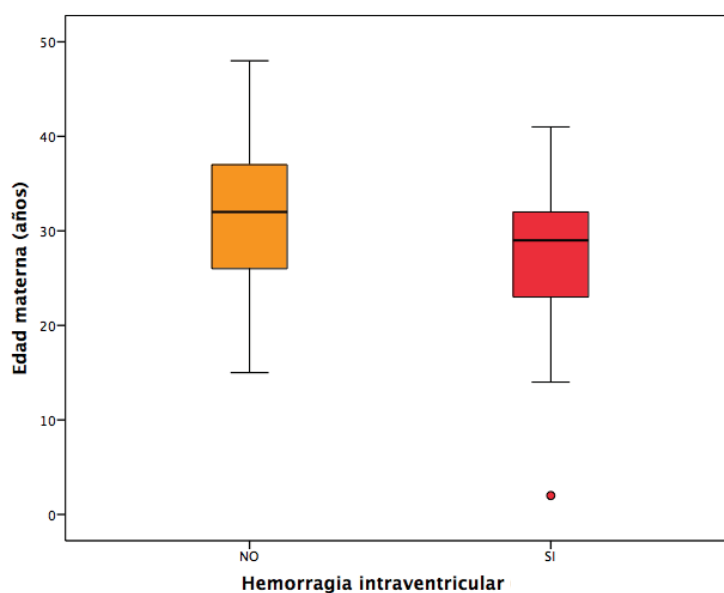


Figura 6. Comparación de la edad materna para ambos grupos.

El 32% de las madres de los pacientes que conformaban el grupo control, se encontraron por arriba de los 36 años, en cambio por debajo de los 20 años la proporción fue similar en ambos grupos (12.4% y 12%). Figura 7.

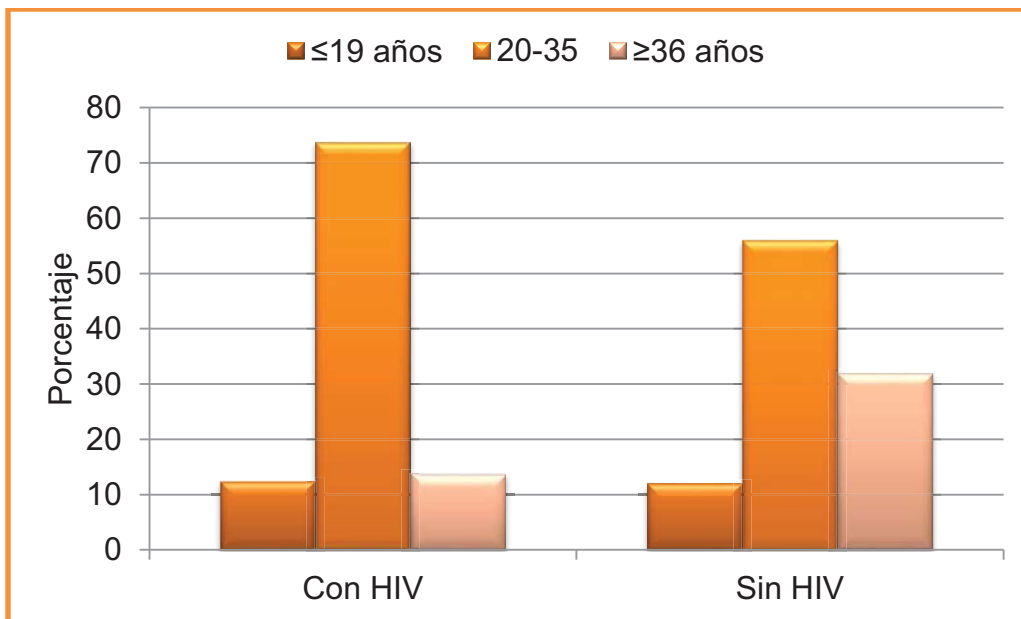


Figura 7. Clasificación de la edad materna en ambos grupos.

Presencia de hemorragia intraventricular

SI

NO

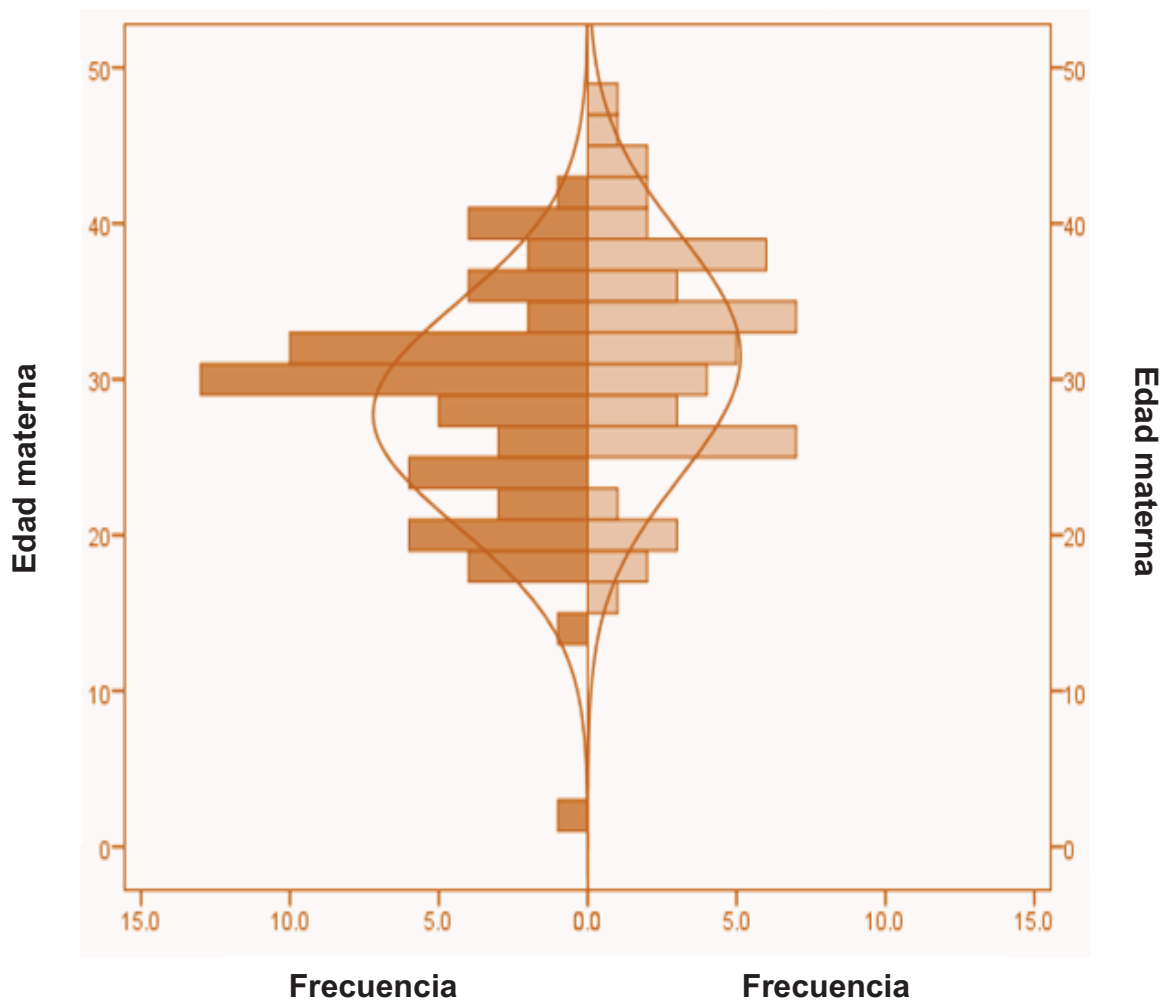


Figura 8. Distribución de la edad materna en ambos grupos.

El 41.5% de las embarazadas fueron primigestas, para el grupo de casos, semejante al grupo control que fue de 48%. Figura 9.

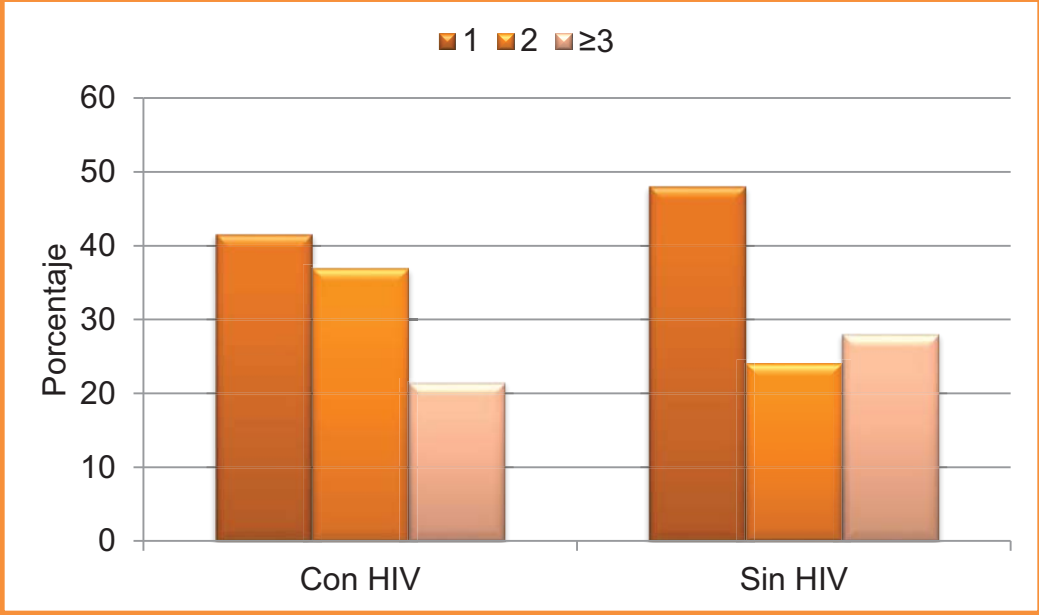


Figura 9. Número de gestas para ambos grupos.

Las diversas condiciones prenatales, son factores que favorecen la presencia de HIV. La amenaza de parto pretérmino se presentó en 43% de los casos, a diferencia del grupo control, donde sólo se presentó en 28% ($p = 0.096$). La amenaza de aborto fue semejante para ambos grupos 24.6% y 26%, respectivamente ($p = 0.865$). Tabla 3.

Tabla 3. Condiciones prenatales en ambos grupos.

| | Con HIV | | | Sin HIV | | |
|-------------------------------|---------------|---------------|-------------------|-------------|--------------|-------------------|
| | Si | No | Se desco- noce | Si | No | Se desco- noce |
| Amenaza de parto pretérmino | 28 (43%) | 37 (57%) | - | 14 (28%) | 36 (72%) | - |
| Amenaza de aborto | 16 (24.6%) | 49 (75.4%) | - | 13 (26%) | 37 (74%) | - |
| Antecedente de hijo prematuro | 9 (13.9%) | 55 (84.6%) | 1 (1.5%) | 7 (14%) | 37 (74%) | 6 (12%) |
| Tabaquismo | 6 (9.2%) | 59 (90.8%) | - | 3 (6%) | 47 (94%) | - |
| Reproducción asistida | 3 (4.6%) | 62 (95.4%) | - | 7 (14%) | 43 (86%) | - |
| Amniocentesis | 1 (1.5%) | 64 (98.5%) | - | 0 | 50 (100%) | - |
| Incompetencia cervical | 0 | 65 (100%) | - | 2 (4%) | 48 (96%) | - |
| Cerclaje | 0 | 65 (100%) | - | 2 (4%) | 48 (96%) | - |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes.

La principal causa de ingreso a la unidad tocoquirúrgica en el grupo de HIV fue por trabajo de parto en 33.8%; mientras que el grupo sin HIV por trastornos hipertensivos del embarazo 42%. Figura 10.

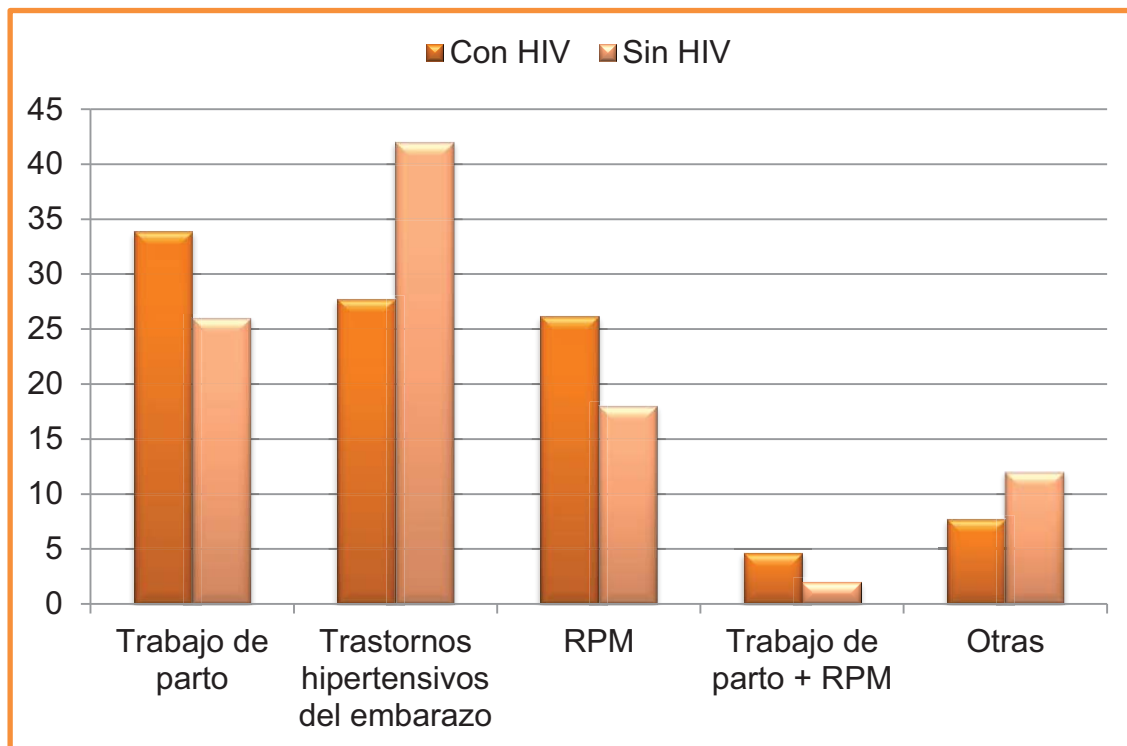


Figura 10. Principal causa de ingreso a la unidad tocoquirúrgica en cada grupo.

Más de la mitad de las embarazadas cursaron con alguna alteración hipertensiva en ambos grupos 58.5% y 58%, respectivamente ($p = 0.394$). Tabla 4.

Es importante resaltar la frecuencia que presentó la preeclampsia, ya que es un factor protector para hemorragia, en el grupo control 40%, y en los casos 27.7% ($p = 0.164$). Tabla 4.

El grupo con HIV 21.5% se clasificó como otras, de las cuales las más frecuentes fueron falla renal crónica y epilepsia (6.1%), mientras en el grupo sin HIV fue el 14%, siendo colestasis intrahepática y trombocitopenia gestacional las más frecuentes (6%). Tabla 4.

Tabla 4. Morbilidad materna en ambos grupos.

| | Con HIV | Sin HIV |
|---|------------|----------|
| Preeclampsia | 18 (27.7%) | 20 (40%) |
| Otros trastornos hipertensivos del embarazo | 20 (30.8%) | 7 (18%) |
| Diabetes (gestacional, DM tipo 1 y tipo 2) | 8 (12.3%) | 9 (18%) |
| Hipotiroidismo | 7 (10.8%) | 5 (10%) |
| Hipertensión crónica | 4 (6.1%) | 2 (4%) |
| Otras | 14 (21.5%) | 7 (14%) |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes.

Los esteroides prenatales se utilizaron como maduradores pulmonares en el 83% del grupo de casos, mientras en el grupo control solo el 78%; sin embargo no se completó esquema en todos ($p = 0.493$). Figura 11.

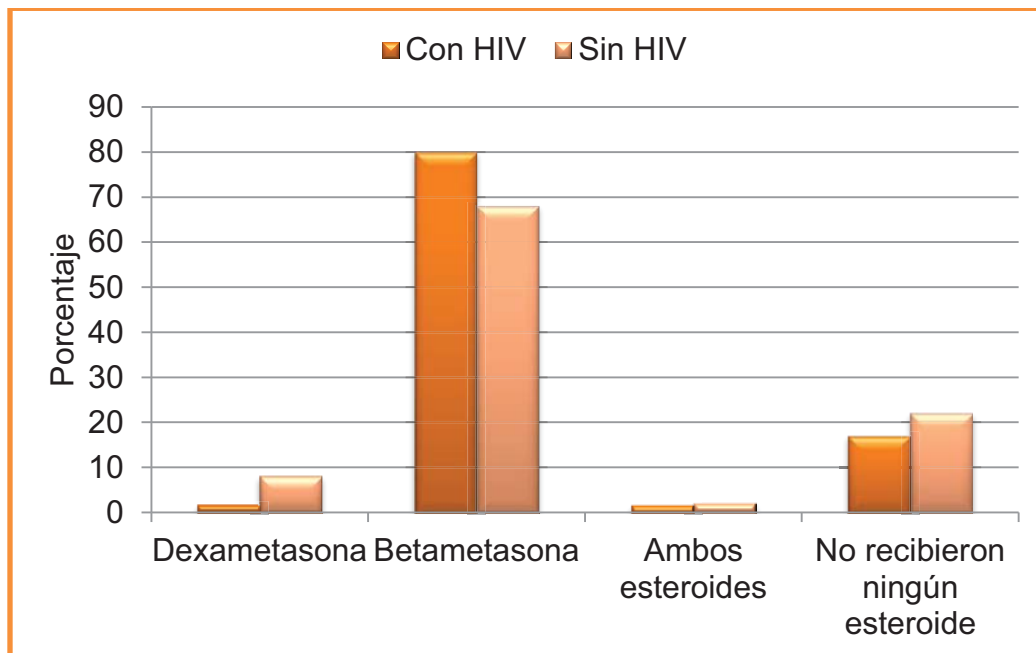


Figura 11. Esteroide prenatal administrado.

En los pacientes en que se administró betametasona, se completó el esquema de manera similar en ambos grupos 64.1% y 65.7% ($p = 0.347$). Mientras que para dexametasona sólo se completó en el 60% del grupo control, y en el grupo de casos, fue incompleto en los dos pacientes en que se administró ($p = 0.126$). Tabla 5.

Tabla 5. Tipo de esquema administrado.

| | Betametasona | | Dexametasona | |
|------------|--------------|------------|--------------|---------|
| | Con HIV | Sin HIV | Con HIV | Sin HIV |
| Completo | 34 (64.2%) | 23 (65.7%) | 0 (0) | 3 (60%) |
| Incompleto | 19 (35.9%) | 12 (34.3%) | 2 (100%) | 2 (40%) |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes.

El uso de antibióticos profilácticos fue de 93.8% para el grupo de casos y 92% para el control.

La tocólisis se indicó en 44.6% de los pacientes del grupo de casos y 32% del control ($p = 0.169$); el sulfato de magnesio es el más usado para los dos grupos 32.3% y 32%, respectivamente ($p = 0.972$). Tabla 6.

Tabla 6. Tratamiento administrado previo a la resolución del embarazo.

| | Con HIV | Sin HIV |
|------------------------|------------|----------|
| Profilaxis antibiótica | 61 (93.9%) | 46 (92%) |
| Oxitocina | 6 (9.23%) | 4 (8%) |
| Analgesia | 3 (4.6%) | 2 (4%) |
| Tocólisis | 29 (44.6%) | 16 (32%) |
| Sulfato de magnesio | 21 (32.3%) | 16 (32%) |
| Indometacina | 4 (6.1%) | 2 (4%) |
| Nifedipino | 10 (15.4%) | 3 (6%) |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes.

La infección de vías urinarias materna se presentó con mayor frecuencia en el grupo con HIV en 58.4%, a diferencia del grupo sin HIV en donde se presentó en 52%.

La ruptura prematura de membranas ocurrió en 38.4% del grupo con HIV y en 24% del grupo sin HIV. Figura 12.

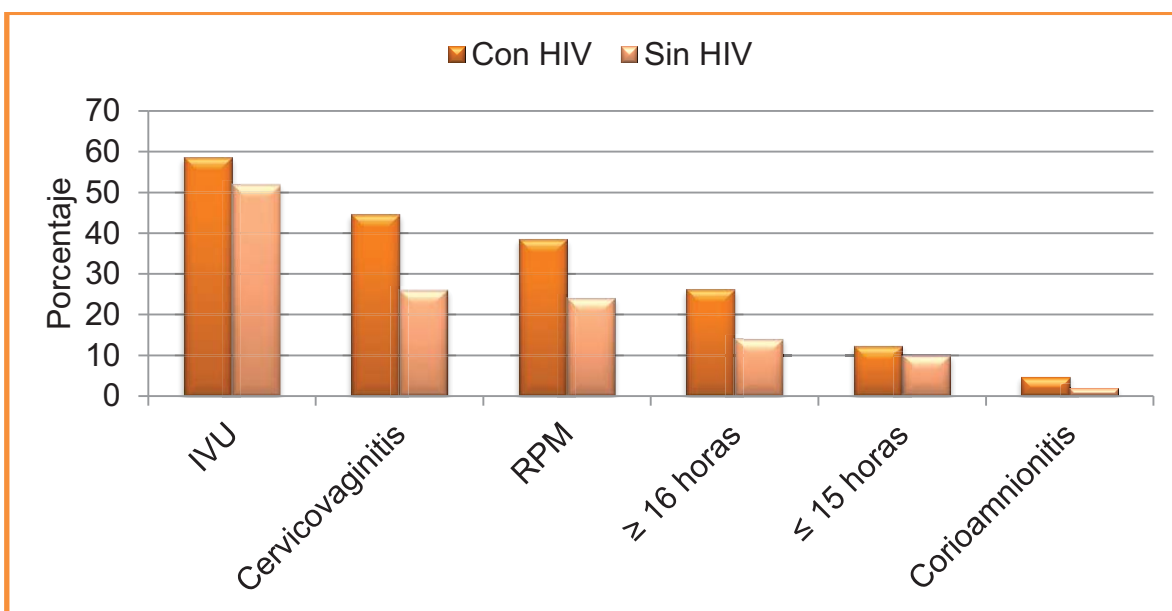


Figura 12. Infecciones maternas durante el embarazo.

Para ambos grupos, la principal vía de nacimiento fue cesárea (83% y 88% respectivamente). Figura 13.

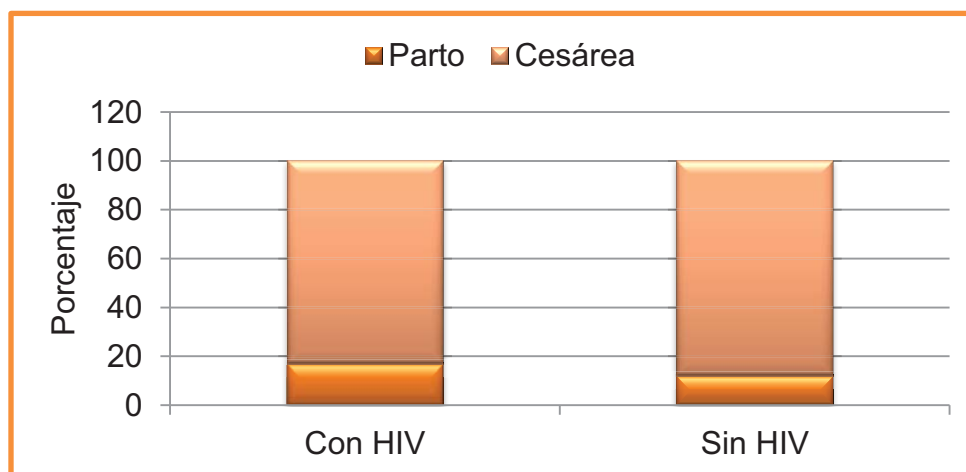


Figura 13. Distribución por vía de nacimiento para ambos grupos.

Secundario a la morbilidad prenatal, con la que cursa la embarazada, se condiciona el inminente nacimiento pretérmino. Los trastornos hipertensivos del embarazo fueron la principal indicación de cesárea en ambos grupos (30.8% y 42%, respectivamente). En el grupo con HIV el 13.9% se clasificó como otras, de las cuales, las más frecuentes fueron alteraciones placentarias y embarazadas con múltiples patologías (7.7%), mientras en el grupo sin HIV fue el 14%, con mayor proporción las de múltiples patologías (4%). Tabla 7.

Tabla 7. Principal indicación de cesárea.

| | Con HIV | Sin HIV |
|---------------------------------------|------------|-----------|
| Trastornos hipertensivos del embarazo | 20 (30.8%) | 21 (42%) |
| Trabajo de parto | 10 (18.5%) | 4 (9.1%) |
| Ruptura prematura de membranas (RPM) | 8 (14.8%) | 5 (11.4%) |
| Oligohidramnios/anhidramnios | 7 (13%) | 7 (16%) |
| Otras | 9 (13.9%) | 7 (14%) |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron únicos, para el grupo con HIV fue 52% y sin HIV 39%. Figura 14.

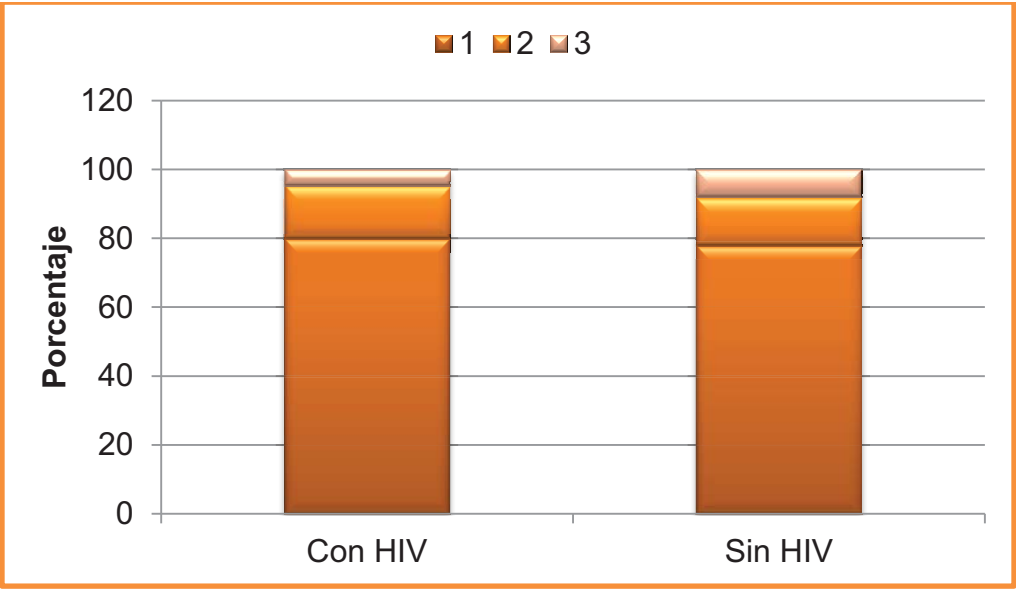


Figura 14. Distribución de recién nacidos únicos y múltiples.

El sexo masculino predominó en ambos grupos con una frecuencia similar, siendo 55.3% y 54% respectivamente. Figura 15.

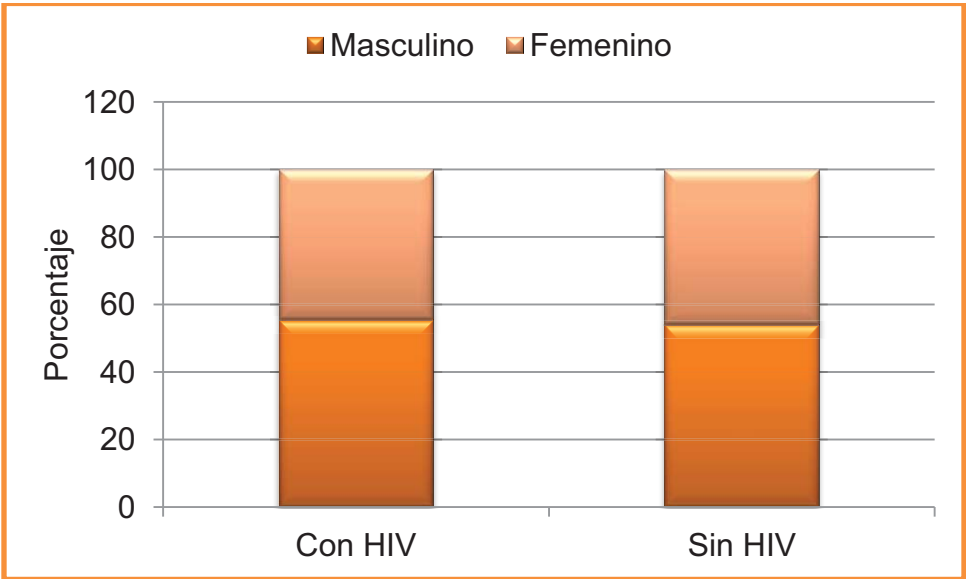


Figura 15. Distribución por sexo en ambos grupos.

El grupo con hemorragia tuvo un peso al nacer promedio de 1061 ± 274.29 g y el grupo sin hemorragia de 1260.68 ± 221.64 g ($p = 0.002$). Figuras 16 y 17.

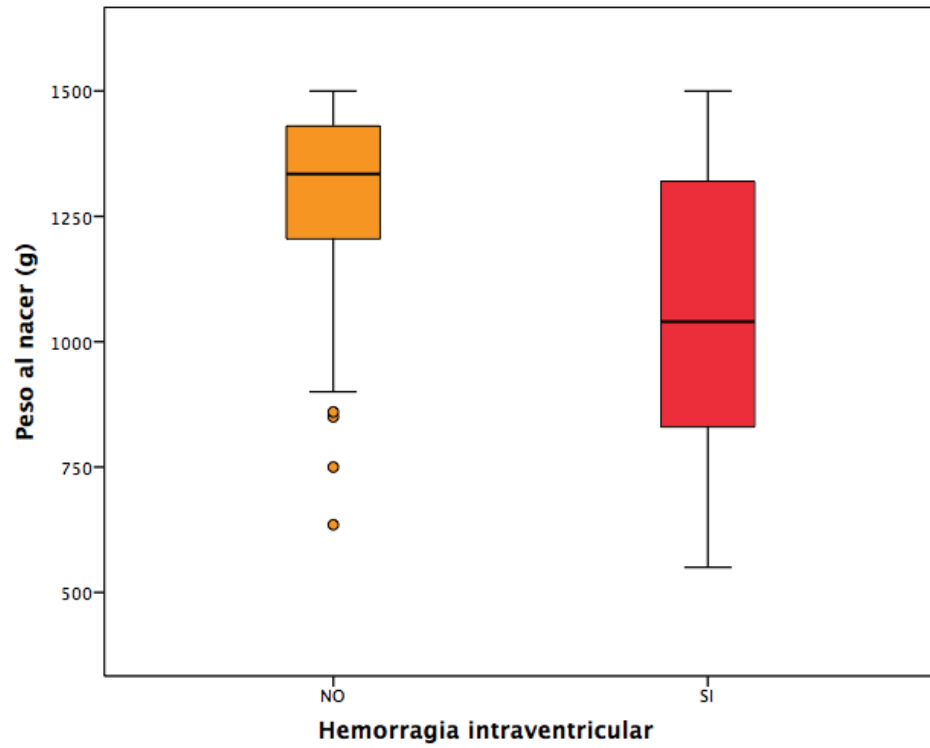


Figura 16. Comparación de peso al nacer en ambos grupos.

Presencia de Hemorragia Intraventricular

SI

NO

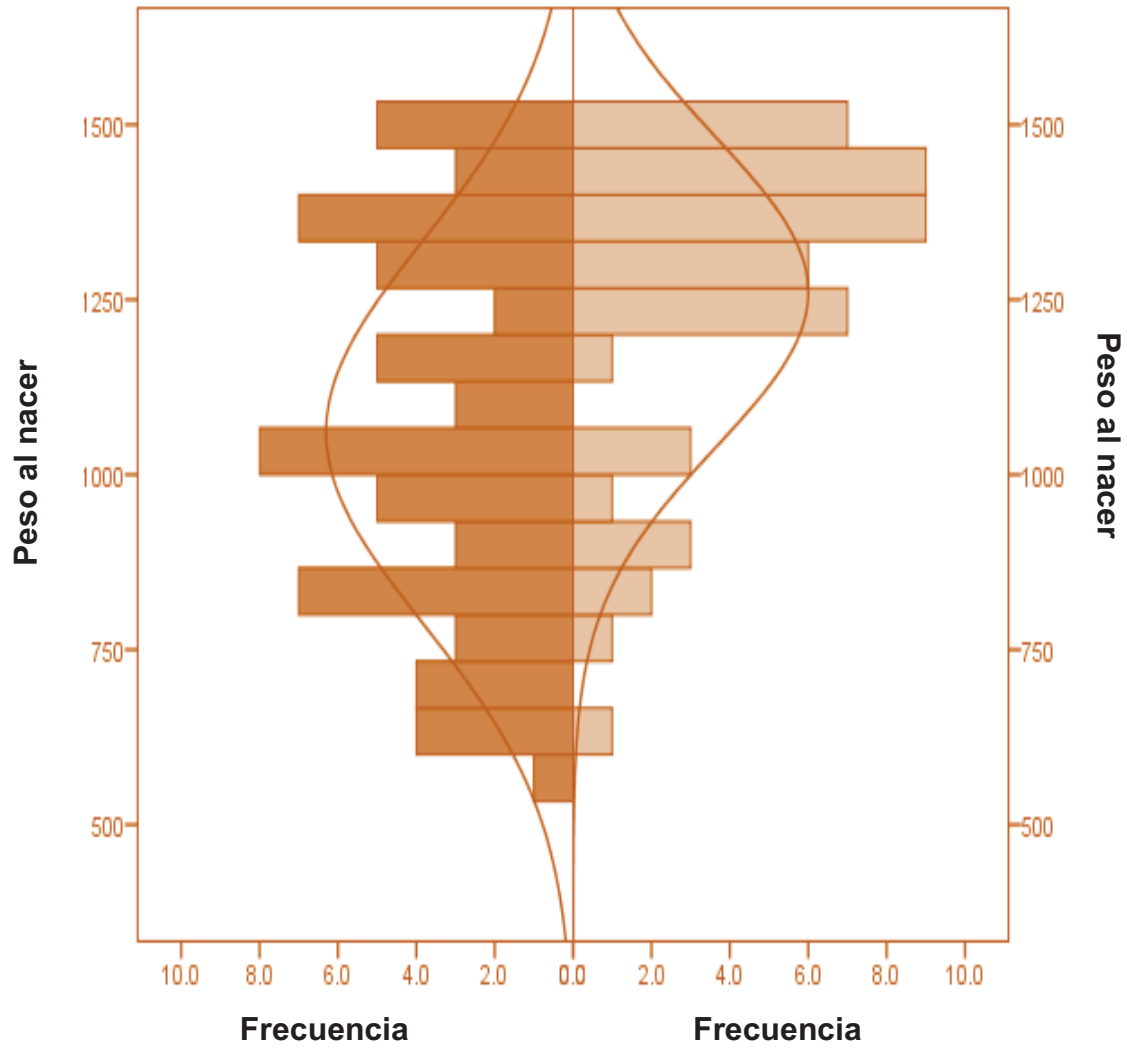


Figura 17. Distribución de peso al nacer en ambos grupos.

El grupo de casos mostró una edad gestacional promedio de 29.2 ± 2.35 semanas y el control de 31.76 ± 2.31 ($p=0.000$). Figura 18.

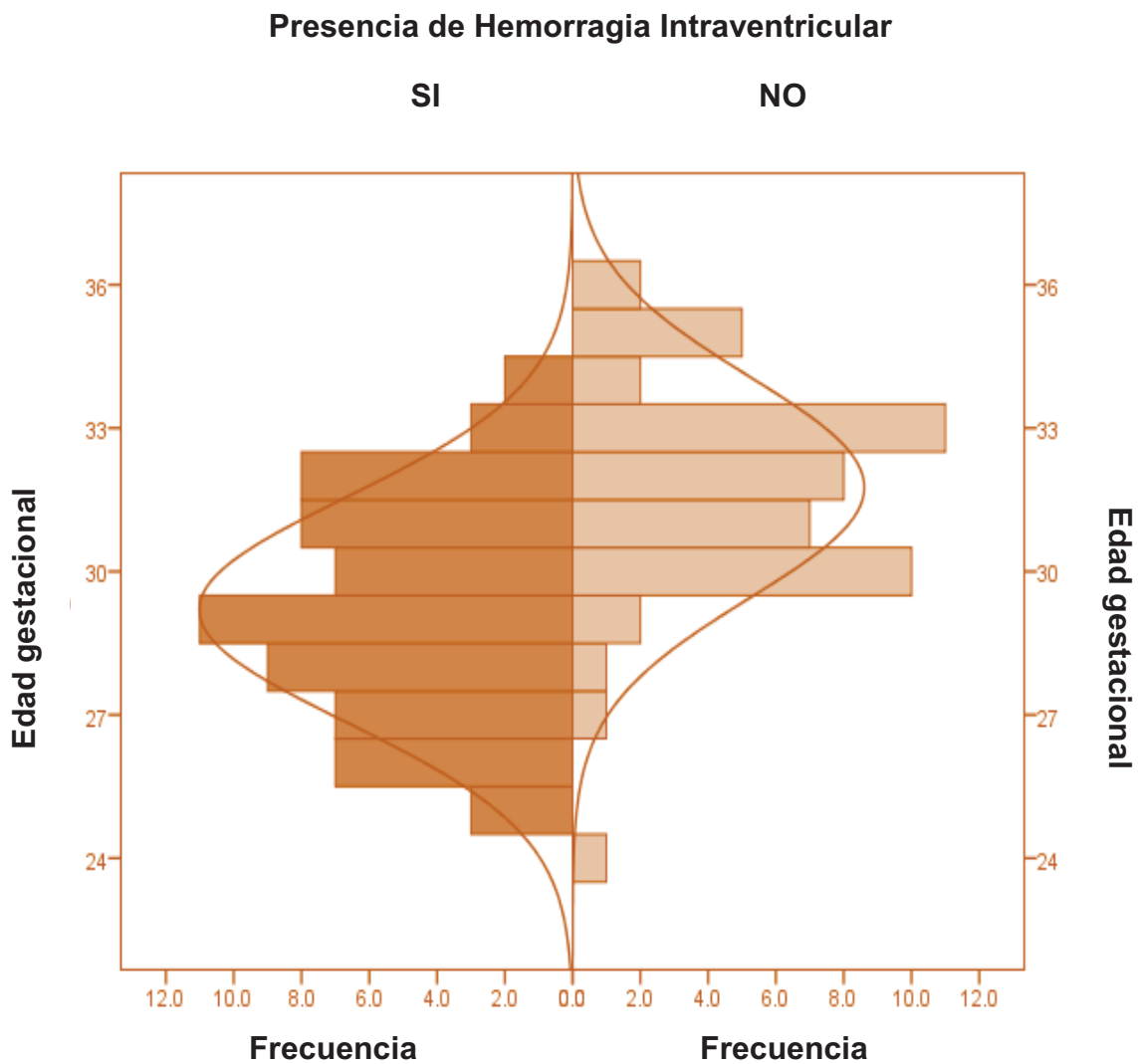


Figura 18. Distribución de edad gestacional en ambos grupos.

Se clasificó en tres subgrupos a los prematuros de acuerdo a las semanas de edad gestacional según la OMS.

En ambos grupos, el prematuro moderado (28 - 32 SDG) fue el más frecuente 66.1% y 60%. Tabla 8.

Tabla 8. Clasificación de prematuro por edad gestacional según la OMS.

| | Con HIV | Sin HIV |
|---------------|------------|----------|
| ≤ 27.6 SDG | 17 (26.2%) | 2 (4%) |
| 28 - 32 SDG | 43 (66.2%) | 30 (60%) |
| 32.1 - 37 SDG | 5 (7.7%) | 18 (36%) |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes.

El sufrimiento fetal se presentó con mayor frecuencia, como uno de los factores perinatales que se han reportado como condicionante de la hemorragia, siendo semejante en ambos grupos (16.9% y 14%, respectivamente).

Seguido de desprendimiento de placenta 13.8% en el grupo de HIV y uso de anestesia general para el grupo control con un 20%. Tabla 9.

Tabla 9. Condiciones perinatales en ambos grupos.

| | Con HIV | Sin HIV |
|-----------------------------|------------|----------|
| Sufrimiento fetal | 11 (16.9%) | 7 (14%) |
| Desprendimiento de placenta | 9 (13.8%) | 2 (4%) |
| Presentación pélvica | 7 (10.8%) | 2 (4%) |
| Anestesia general | 6 (9.2%) | 10 (20%) |
| Expulsivo prolongado | 0 | 0 |
| Uso de fórceps | 0 | 0 |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes.

La reanimación avanzada se requirió en la mayoría de los prematuros del grupo de casos (87.7%), mientras en el grupo control se requirió en 64%. Figura 19.

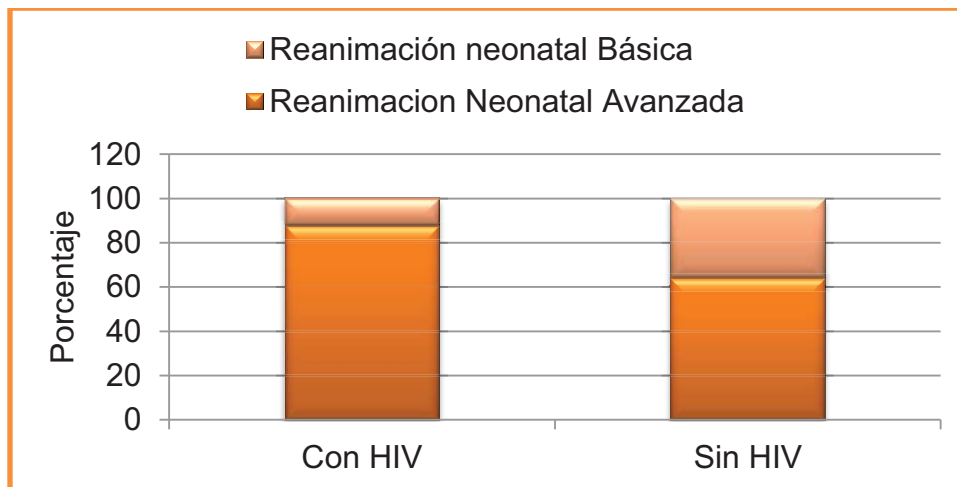


Figura 19. Frecuencia de reanimación neonatal.

Los pacientes del grupo de casos que requirieron maniobras de reanimación avanzada, como la intubación, se requirió en 83%, masaje cardíaco (3%) y administración de adrenalina (1.5%).

No así, el grupo control requirió 62% de intubaciones, masaje cardíaco (4%) y administración de adrenalina (2%).

Cabe resaltar que en los pacientes con HIV, no a todos los intubados se les otorgó un ciclo previo de presión positiva (83% y 67.7% respectivamente), en el grupo sin HIV fue similar (62% y 58%, respectivamente). Figura 20.

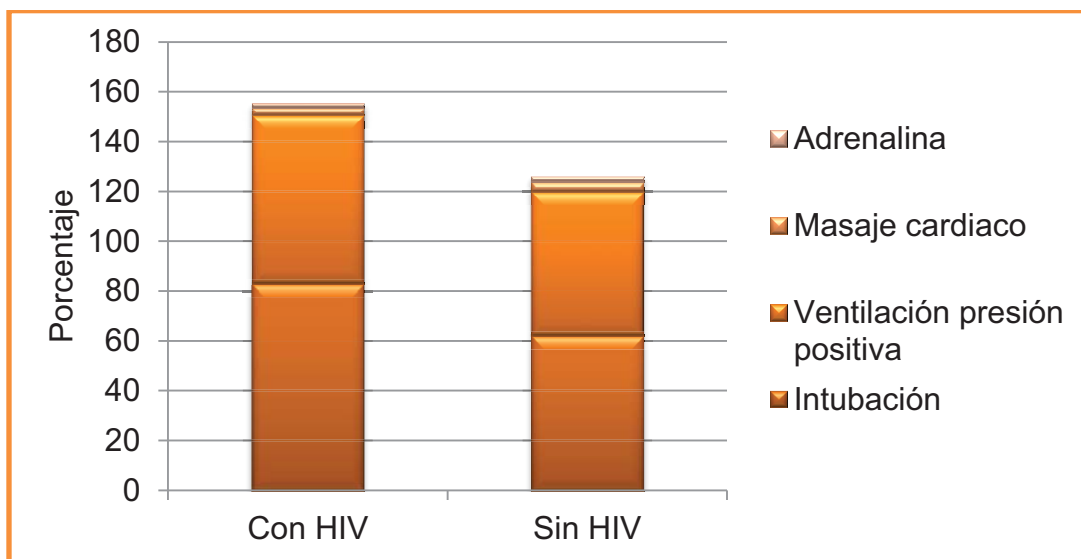


Figura 20. Maniobras de reanimación avanzada en ambos grupos.

La calificación de Apgar en el grupo de casos, poco más de la tercera parte de los pacientes se evaluaron con puntuación baja, ≤ 5 puntos al minuto (32.3%), mientras que en el grupo control la frecuencia fue de 26%.

En ambos grupos hubo incremento en la puntuación del Apgar al minuto 5, la mayoría alcanza 8 puntos (63.1% y 68% respectivamente).

Ningún paciente presentó una calificación ≤ 3 a los 5 minutos de vida.

Algunos, ameritaron una reevaluación a los 10 minutos, 7.7% en el grupo de casos y 4% en el grupo control. Figura 21.

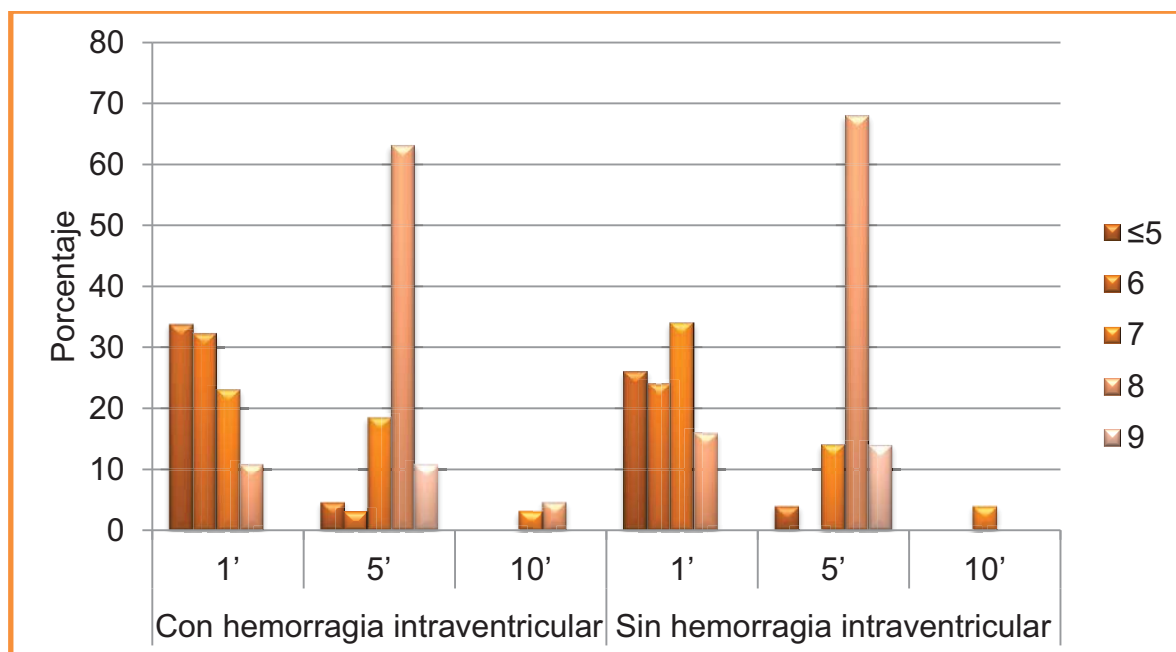


Figura 21. Calificación de Apgar en ambos grupos

El pinzamiento tardío se realizó en 20% de los pacientes con HIV y en 32% del grupo sin HIV. El grupo con HIV alcanzó un pinzamiento tardío de 60” en el 46% de los pacientes, a diferencia del grupo sin HIV donde el pinzamiento tardío de 30” fue más frecuente en el 75%.

Posterior a la reanimación y la atención inicial en el lugar de nacimiento (quirófano o toco), el prematuro se envía al servicio correspondiente según sus condiciones clínicas (UCIN, UTIN, prematuros). El tiempo de traslado para ambos grupos fue entre 31 y 60 minutos, 57% para el grupo con HIV y 72% en el grupo sin HIV.

Al llegar al servicio correspondiente, se registra hipotermia en más de la mitad de los pacientes con HIV (52.3%), a diferencia del grupo sin HIV donde se presentó en 38% de ellos.

El cateterismo umbilical (arterial y venoso) se realizó con mayor frecuencia en los dos grupos (84.6% y 74%, respectivamente). Tabla 10.

Tabla 10. Atención del recién nacido en las primeras horas de vida.

| | Con HIV | Sin HIV |
|-------------------------------------|------------|-----------|
| Pinzamiento tardío: | 13 (20%) | 16 (32%) |
| 30 segundos | 4 (30.8%) | 12 (75%) |
| 35 segundos | 2 (15.4%) | 1 (6.2%) |
| 40 segundos | 1 (7.7%) | 1 (6.2%) |
| 60 segundos | 6 (46.1%) | 2 (12.5%) |
| Traslado desde toco, ≤ 30 minutos | 4 (6.2%) | 1 (2%) |
| Traslado desde toco 31 - 60 minutos | 37 (57%) | 36 (72%) |
| Traslado desde toco ≥ 61 minutos | 24 (37%) | 13 (26%) |
| Hipotermia (< 36.5°C) al ingreso | 34 (52.3%) | 19 (38%) |
| Cateterismo umbilical venoso | 19 (29.2%) | 10 (20%) |
| Cateterismo umbilical arterial | 0 | 2 (4%) |
| Ambos | 36 (55.4%) | 25 (50%) |
| Ninguno | 10 (15.4%) | 13 (26%) |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes.

De acuerdo a sus condiciones respiratorias, los pacientes ameritaron ventilación mecánica 90.7% el grupo de casos y 78% el grupo control.

La modalidad ventilatoria manejada por presión fue más frecuentemente utilizada en ambos grupos (75.4% y 66% respectivamente).

La ventilación por volumen garantizado, considerada como factor protector de hemorragia, sólo se usó en 18.5% de los pacientes con HIV y en menor proporción en el grupo control (10%). Figura 22.

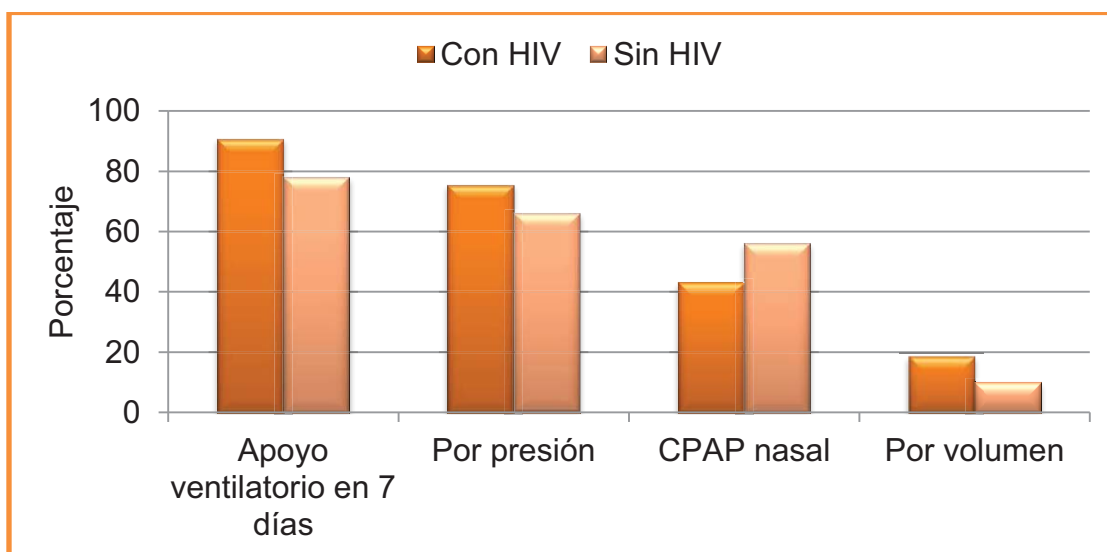


Figura 22. Apoyo ventilatorio en ambos grupos.

Durante la primera semana de vida, el uso promedio de ventilación por presión fue de 3.9 ± 2.9 días en el grupo de casos, a diferencia del grupo control quien lo requirió 2.2 ± 2.3 días. Tabla 11.

Tabla 11. Modalidad de ventilación en primer semana de vida.

| | Con HIV | Sin HIV |
|-----------------------------------|---------------|----------------|
| Presión (Días de uso) | 3.9 ± 2.9 | 2.2 ± 2.3 |
| CPAP (Días de uso) | 1.4 ± 2.2 | 1.38 ± 1.7 |
| Volumen garantizado (Días de uso) | 0.5 ± 1.2 | 0.2 ± 0.7 |

Los datos de la tabla se expresan en medias y desviación estándar.

Los diagnósticos con que se envía al recién nacido al servicio de ingreso, más frecuente fue la sepsis neonatal con 97% para el grupo de casos y 80% para el control; síndrome de dificultad respiratoria 87.7% en los casos y 56% para los controles. Figura 23.

El diagnóstico de asfixia perinatal no fue posible de corroborar para cuando se realizó el presente estudio, por lo cual esta patología no se incluyó.

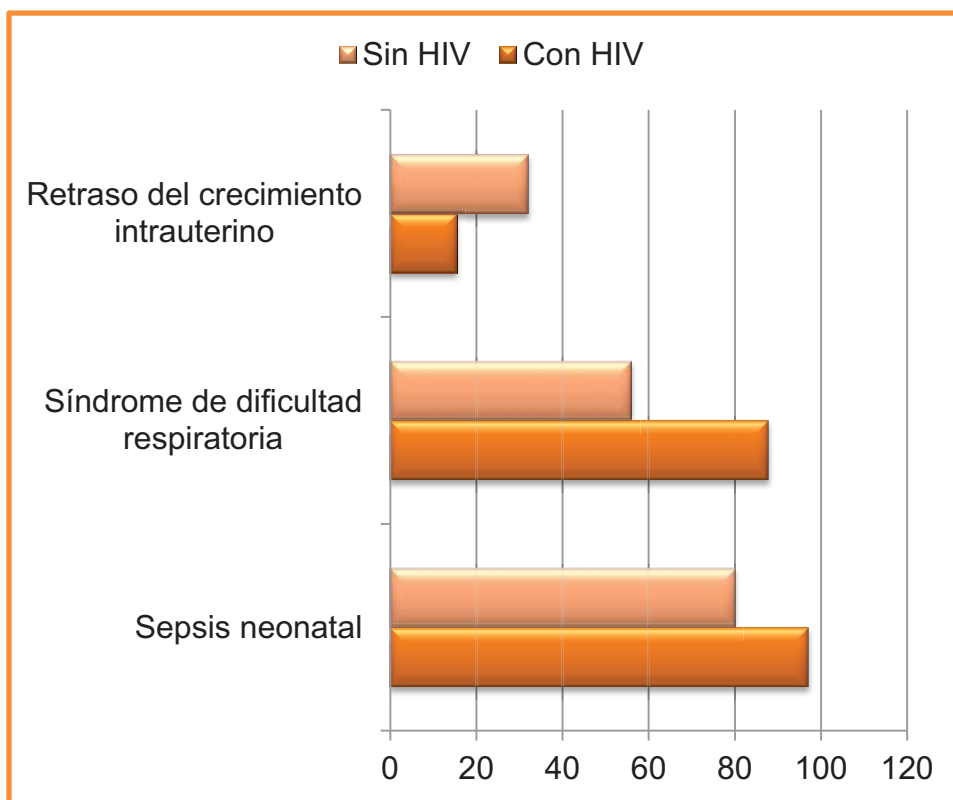


Figura 23. Diagnósticos de ingreso en ambos grupos.

Estos pacientes requieren control gasométrico para establecer el grado de acidosis, la acidemia severa ($\text{pH} < 7.15$) se presentó en 29.2% del grupo de casos y 12% el de control. Figura 24.

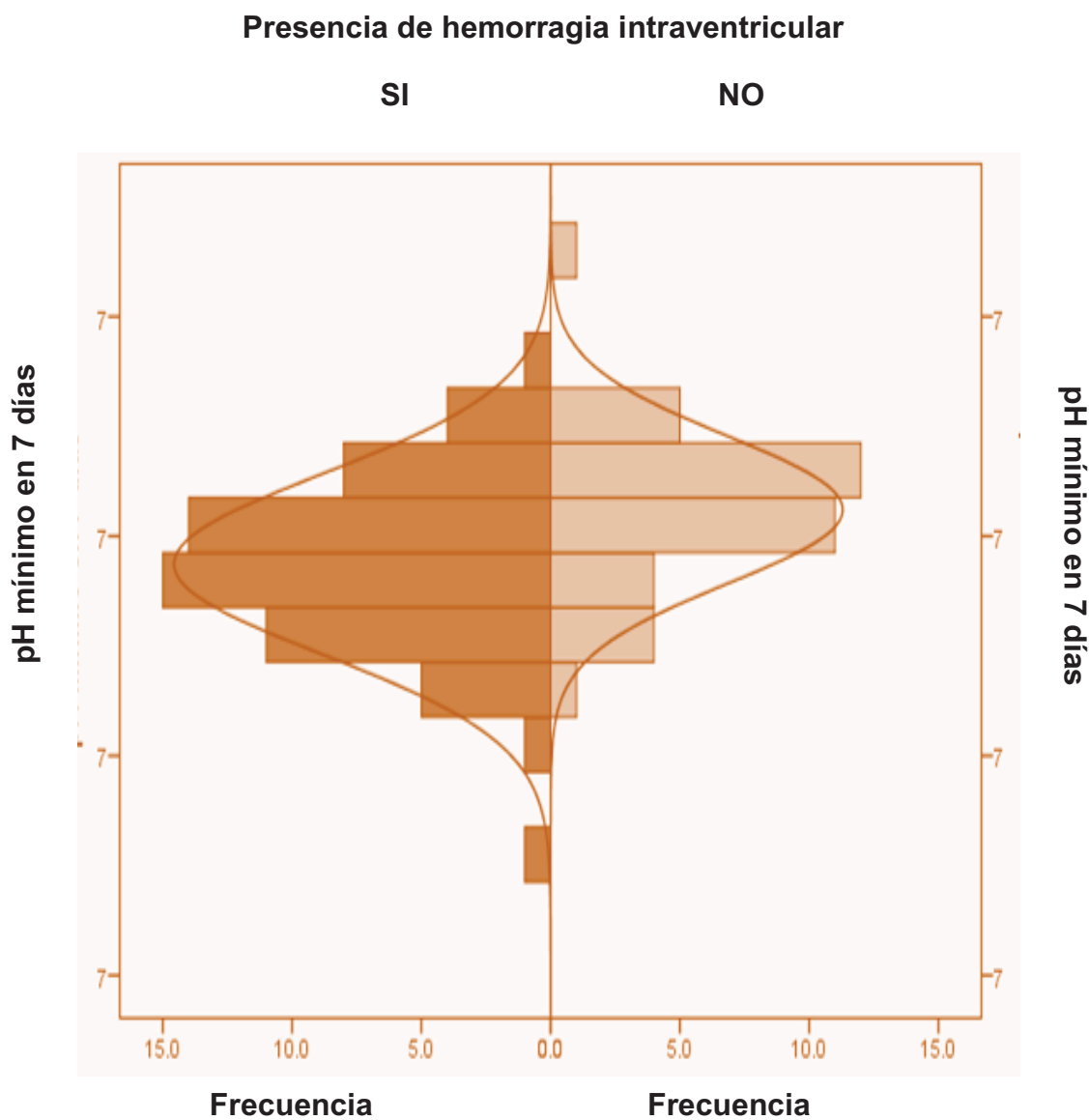


Figura 24. Distribución de pH mínimo en los primeros 7 días de vida.

En el grupo 1 la hipercapnea severa ($pCO_2 > 55$) resultó en 43% a diferencia del grupo 2 con 26%. Figura 26.

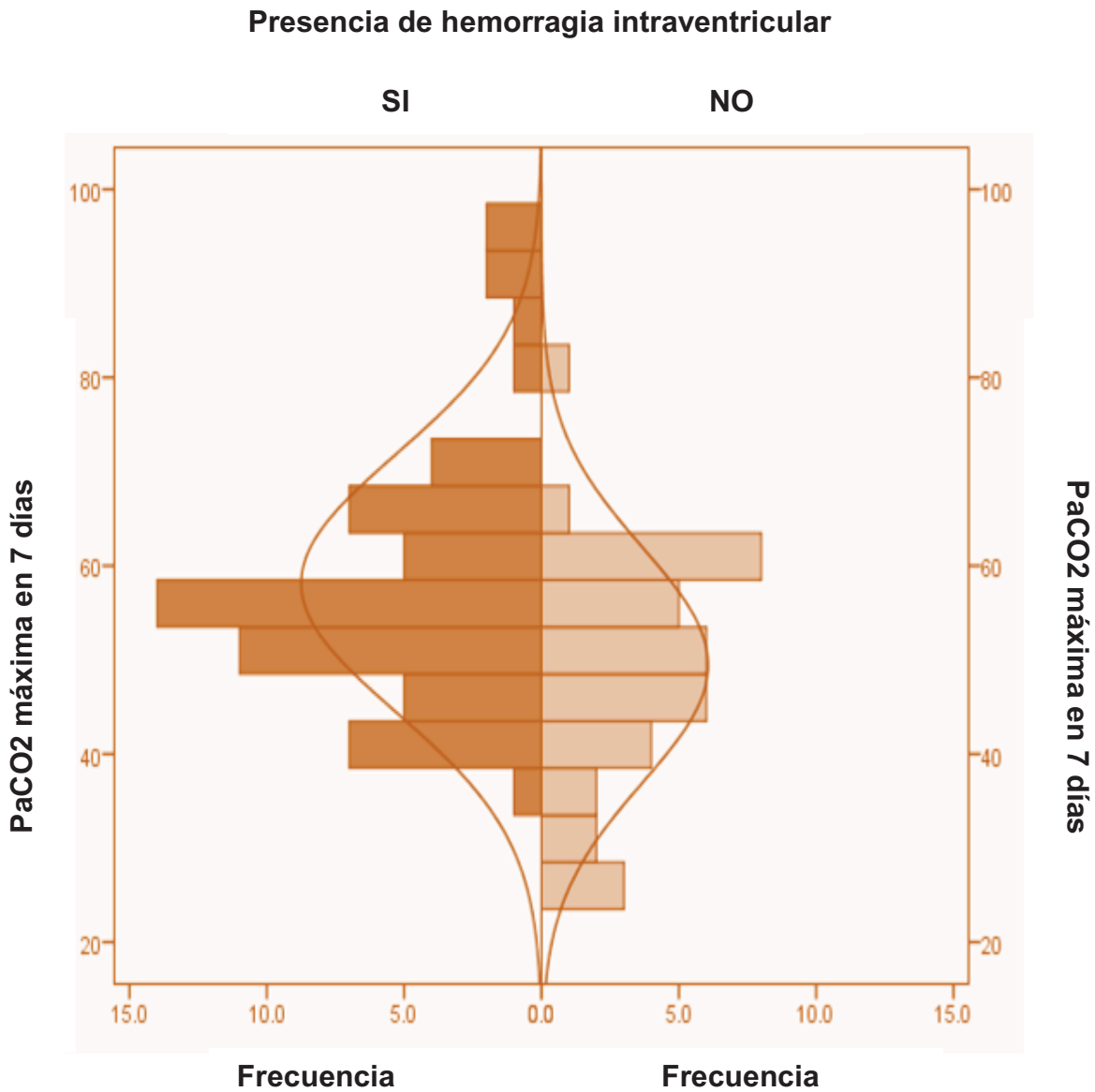


Figura 26. Distribución de PaCO₂ máxima en los primeros 7 días de vida.

Los prematuros presentaron hipercapnea ($p\text{CO}_2 > 45$) con acidemia ($\text{pH} < 7.35$), en 78.5% de los casos y en 50% de los controles. Tabla 12.

Tabla 12. Resultados gasométricos basados en $p\text{CO}_2$ en ambos grupos.

| | Con HIV | Sin HIV |
|--------------------------|------------|----------|
| Acidemia severa | 19 (29.2%) | 6 (12%) |
| Hipocapnea < 35 | 54 (83%) | 32 (64%) |
| Hipercapnea severa > 55 | 28 (43%) | 13 (26%) |
| Hipercapnea con acidemia | 51 (78.5%) | 25 (50%) |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes.

A nivel nivel gasométrico los pacientes cursaron con acidosis metabólica en 78.4% del grupo con HIV y 70% en el grupo sin HIV. La severidad se presentó sólo en 9.2% del grupo de casos y 10% del control. Requiriendo corrección con bicarbonato en 58.5% del primer grupo a diferencia del 30% del segundo grupo. Tabla 13.

Tabla 13. Resultados gasométricos basados en HCO_3 en ambos grupos.

| | Con HIV | Sin HIV |
|-------------------------------------|------------|----------|
| Acidosis metabólica | 51 (78.4%) | 35 (70%) |
| Acidosis metabólica severa | 6 (9.2%) | 5 (10%) |
| Necesidad de cristaloides en carga. | 12 (18.5%) | 7 (14%) |
| Corrección con bicarbonato. | 38 (58.5%) | 15 (30%) |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes.

En el grupo de casos generalmente las cargas con cristaloides se otorgaron entre 1 y 4 veces (10 a 15 mlkgdo).

En cambio en los controles se administraron 1 a 2 cargas (10 mlkgdo).

La hiponatremia se presentó en 46.2% de los pacientes con HIV y 38% sin HIV, la forma severa ocurrió en menor proporción para ambos grupos (10% y 10.5%, respectivamente).

El grupo de casos presentó hipernatremia (> 150 mmol/L), en 23.1% y en los controles 16%. Las alteraciones en el sodio que ameritaron corrección se realizaron en forma adecuada casi en la totalidad de los pacientes para ambos grupos.

El 27.7% de los prematuros con hemorragia cursó con hiperglucemia, en cambio los que no tuvieron hemorragia la presentaron sólo 14%. La administración de insulina se realizó en 88.9% del primer grupo y 57.1% del segundo grupo. Tabla 14.

Tabla 14. Alteraciones metabólicas en ambos grupos.

| | Con HIV | Sin HIV |
|----------------------------|------------|------------|
| Hiponatremia | 30 (46.2%) | 19 (38%) |
| Leve | 25 (83.3%) | 16 (84.2%) |
| Moderada | 2 (6.7%) | 1 (5.3%) |
| Severa | 3 (10%) | 2 (10.5%) |
| Corrección de Na | 5 (16.7%) | 0 |
| Corrección adecuada | 2 (40%) | 0 |
| Hipernatremia >150 | 15 (23.1%) | 8 (16%) |
| Corrección agua libre | 9 (60%) | 1 (12.5%) |
| Corrección adecuada | 8 (88.9%) | 1 (100%) |
| Hiperglucemia | 18 (27.7%) | 7 (14%) |
| Administración de insulina | 16 (88.9%) | 4 (57.1%) |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes.

Otras de las complicaciones con las que cursó el prematuro de muy bajo peso al nacer fueron las alteraciones hemodinámicas, la hipotensión se presentó en el 30.8% de los pacientes con HIV y 24% sin HIV. Utilizando como tratamiento una carga de cristaloides, la cual se aplicó en 24.6% del primer grupo y 14% del segundo. Figuras 27 y 28.

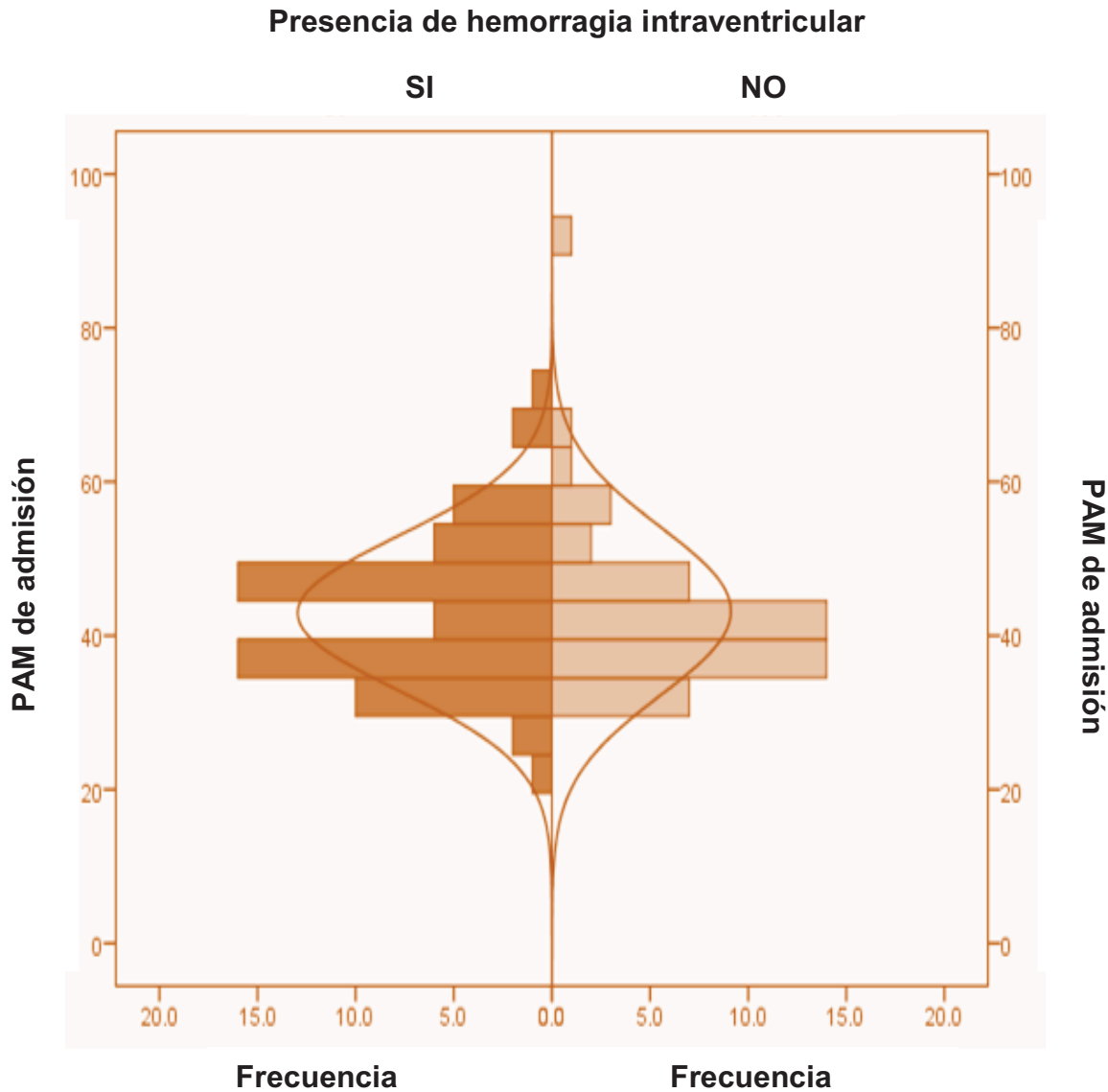


Figura 27. Distribución de la primera toma de presión arterial media (PAM) a la admisión, en ambos grupos.

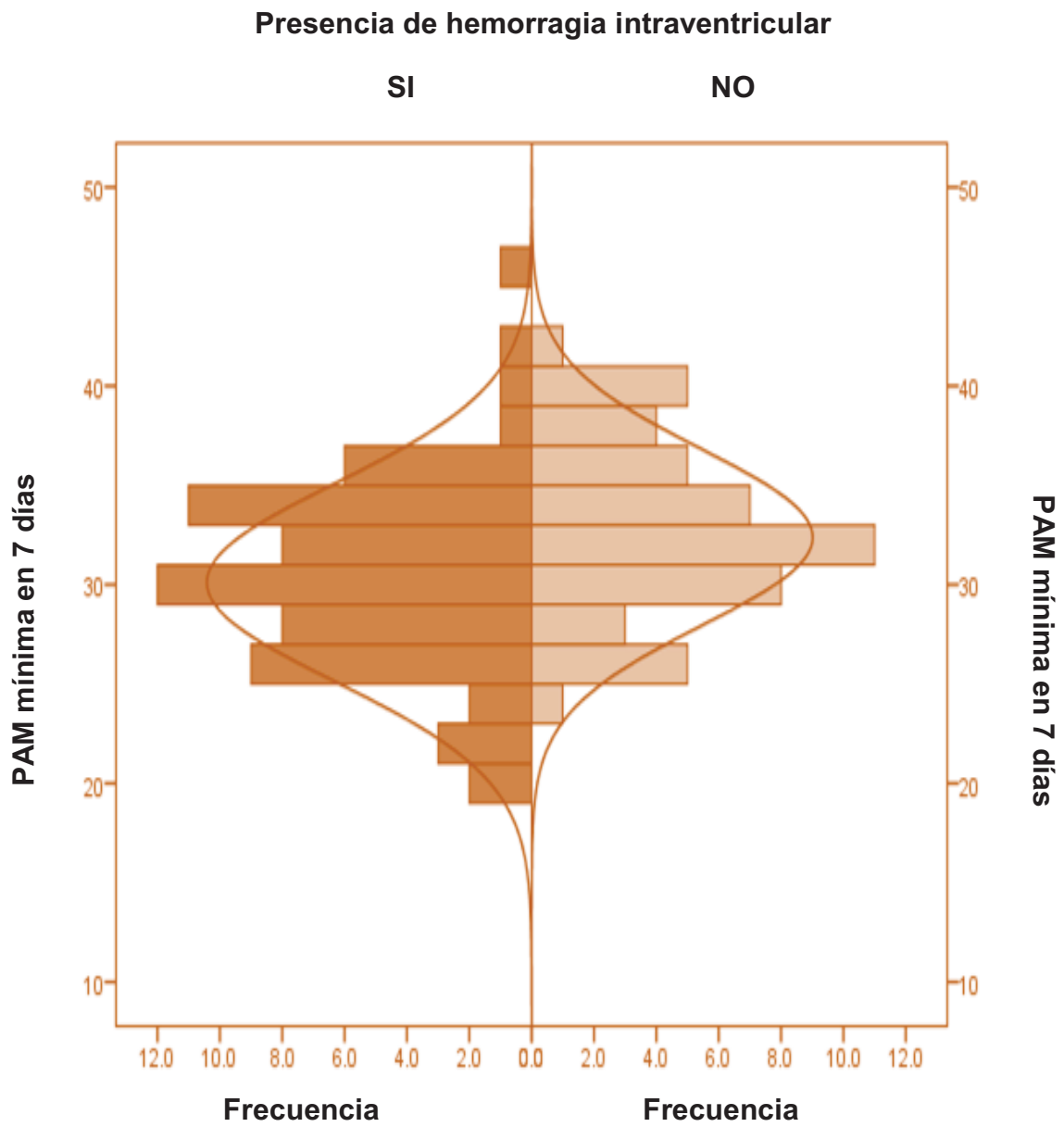


Figura 28. Distribución de la PAM mínima en los primeros 7 días de vida.

Otro tratamiento requerido fue con aminos, la dobutamina se usó de 12 a 168 horas, con dosis de 5 a 12 mcg/kg/min, se administró en 33.8% de los prematuros con hemorragia y sólo en 6% de los que no tuvieron hemorragia, en quienes se usó de 48 a 72 hrs, a 10 mcg/kg/min. La dopamina se usó de 24 a 144 horas, con dosis de 5 a 10 mcg/kg/min en 23.1% del primer grupo y 4% del grupo 2 en el que su uso fue de 24 a 60 hrs, con dosis de 10 mcg/kg/min. Tabla 15.

Tabla 15. Alteraciones hemodinámicas y uso de aminos en ambos grupos.

| | Con HIV | Sin HIV |
|---|------------|----------|
| Presencia de hipotensión | 20 (30.8%) | 12 (24%) |
| Necesidad de carga de cristaloiide por datos de bajo gasto/hipotensión. | 16 (24.6%) | 7 (14%) |
| Dobutamina | 22 (33.8%) | 3 (6%) |
| Dopamina | 15 (23.1%) | 2 (4%) |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes.

Algunos prematuros cursaron con diversas complicaciones por los diagnósticos de base, siendo la más frecuente la persistencia del conducto arterioso en 37% del grupo con HIV y 26% sin HIV.

Llama la atención que la presencia de apneas predominó en el grupo sin hemorragia en 20% a diferencia del grupo con hemorragia (4.6%). Figura 29

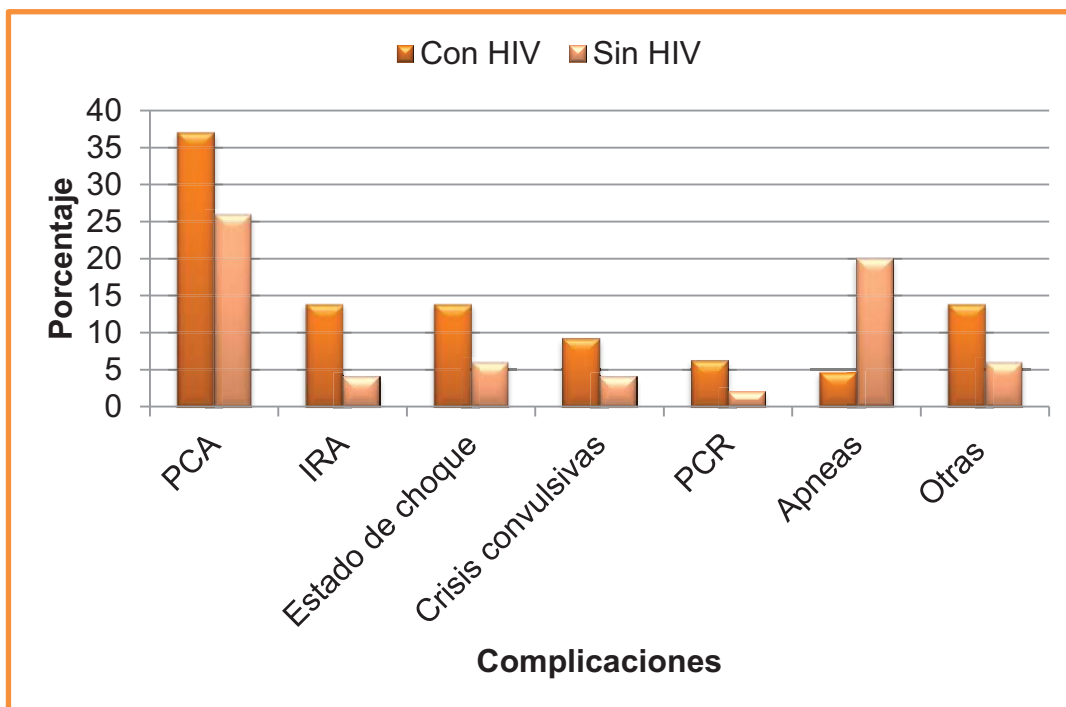


Figura 29. Complicaciones en primer semana de vida.

Los hemocomponentes se utilizaron de forma frecuente en el prematuro de muy bajo peso al nacer, el grupo de casos los requirió en 61.5%, a diferencia de los controles con 18%; siendo el concentrado eritrocitario el más utilizado, ya que en el primer grupo se requirió en 52.3%, y en el segundo 12%. Tabla 16.

Tabla 16. Administración de hemocomponentes en ambos grupos.

| | Con HIV | Sin HIV |
|--|---------------|---------------|
| Necesidad de transfusiones | 40 (61.5%) | 9 (18%) |
| Paquete globular (PG) | 34 (52.3%) | 6 (12%) |
| Nivel de hemoglobina | 12.4 ± 6.2 | 12.5 ± 4.6 |
| Nivel de hematocrito | 34.8 ± 17.6 | 35.5 ± 13.1 |
| Unidades de PG | 1.6 ± 0.9 | 1.1 ± 0.4 |
| Concentrado plaquetario (CP) | 11 (17%) | 4 (8%) |
| Nivel de plaquetas | 58900 ± 31759 | 49000 ± 24073 |
| Unidades de CP | 1.6 ± 0.8 | 1.5 ± 0.7 |
| Plasma | 8 (12.3%) | 5 (10%) |
| Tiempo parcial de tromboplastina (Ttp) | 58.3 ± 25.5 | 88.5 ± 37.3 |
| Unidades de plasma | 1.5 ± 0.57 | 1.6 ± 0.6 |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes, media y ± desviación estándar.

El uso de sedación y analgesia se requirió en algunos pacientes, la administración de midazolam ocurrió en mayor proporción (29.2% y 10%, respectivamente). Tabla 17.

Tabla 17. Medicamentos en la primer semana de vida en ambos grupos.

| | Con HIV | Sin HIV |
|----------------------|------------|----------|
| Aminofilina | 50 (77%) | 40 (80%) |
| Tratamiento para PCA | 24 (37%) | 9 (18%) |
| Midazolam | 19 (29.2%) | 5 (10%) |
| Bolo | 18 (27.7%) | 5 (10%) |
| Infusión | 5 (7.7%) | 0 |
| Fentanyl | 4 (8.2%) | 1 (2%) |
| Bolo | 2 (3.1%) | 1 (2%) |
| Infusión | 4 (6.2%) | 0 |
| Difenilhidantoína | 6 (9.2%) | 1 (2%) |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes.

Secundario al síndrome de dificultad respiratoria, los prematuros requirieron aplicación de surfactante, los casos 86.1%, en cambio los controles sólo 56%. Se administró una dosis en 58.4% cuando presentaban hemorragia y 48% cuando no la presentaban. Sólo 6.2% de los casos ameritaron una tercera dosis. Tabla 18 y Figura 30.

Tabla 18. Uso de surfactante en ambos grupos.

| | Con HIV | Sin HIV |
|---|--------------|--------------|
| Surfactante | 56 (86.1%) | 28 (56%) |
| 1 dosis | 38 (58.4%) | 24 (48%) |
| Minutos de vida al administrar 1ra dosis | 79.8 ± 169.3 | 116.3 ± 92.2 |
| 2 dosis | 14 (21.5%) | 4 (8%) |
| Minutos de vida al administrar 2da dosis | 11.5 ± 6.4 | 13 ± 4.2 |
| 3 dosis | 4 (6.2%) | 0 |
| Horas de vida al administrar 3ra dosis | 57 ± 17.4 | 0 |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias, porcentajes, medias y ± desviación estándar.

Según la clasificación de hemorragia intraventricular de Volpe (para ultrasonido transfontanelar). El grupo de casos, presentó con mayor frecuencia la grado I (40%), la II, en 29.2%, la III en 23.1% y en cambio la grado III con extensión parenquimatosa sólo ocurrió en 7.7% de los pacientes. Figura 31 y tabla 19.

Figura 31. Clasificación de Volpe para la Hemorragia intraventricular

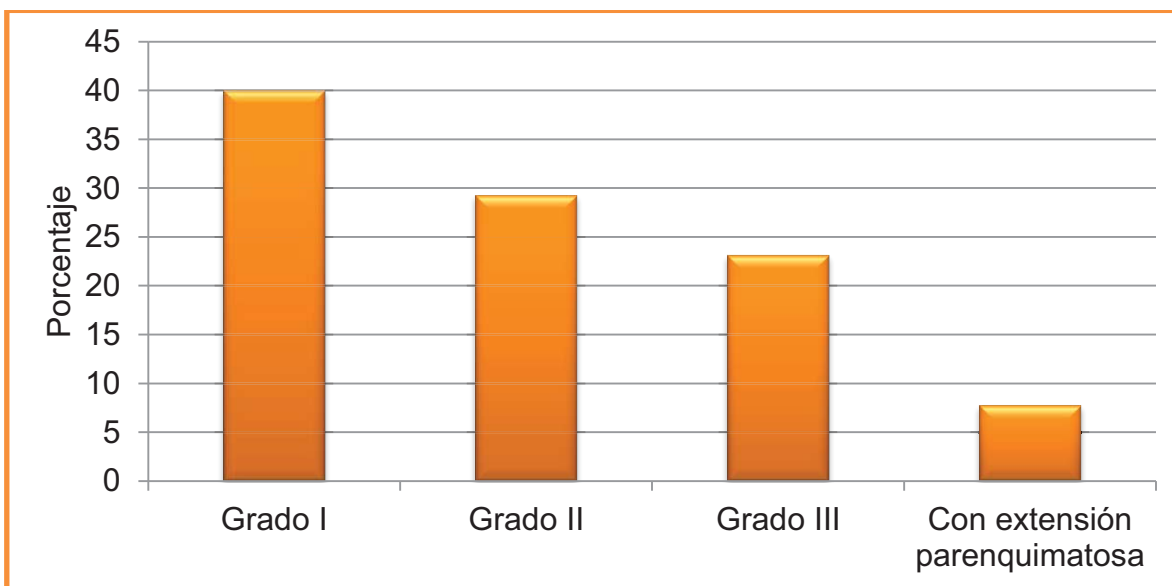


Tabla 19. Clasificación de Volpe para la hemorragia intraventricular.

| | |
|--|------------|
| Grado I | 26 (40%) |
| Grado II | 19 (29.2%) |
| Grado III | 15 (23.1%) |
| Grado III con extensión parenquimatosa | 5 (7.7%) |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes.

Se realizaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk (cuando la frecuencia en las casillas fue mayor de 50 y menor de 50 pacientes, respectivamente) comparando los dos grupos para buscar diferencias entre las variables de interés. Tabla 20.

Tabla 20. Prueba de normalidad para las variables de interés entre los dos grupos.

| | Shapiro-Wilk | | Kolmogorov-Smirnov | |
|--|--------------|-------|--------------------|-------|
| | Estadístico | Sig. | Estadístico | Sig. |
| Edad gestacional (SDG) | 0.948 | 0.027 | 0.103 | 0.083 |
| Peso al nacer (g) | 0.869 | 0.000 | 0.105 | 0.070 |
| Edad materna (años) | 0.984 | 0.748 | 0.123 | 0.015 |
| Apgar al minuto | 0.912 | 0.001 | 0.203 | 0.000 |
| Apgar a los 5 minutos | 0.696 | 0.000 | 0.363 | 0.000 |
| Ventilación por presión (días) | 0.843 | 0.000 | 0.207 | 0.000 |
| Ventilación por volumen garantizado (días) | 0.325 | 0.000 | 0.467 | 0.000 |
| CPAP (días) | 0.794 | 0.000 | 0.313 | 0.000 |
| pH mínimo en 7 días | 0.957 | 0.154 | 0.077 | 0.200 |
| Presión arterial de CO2 mínima en 7 días | 0.972 | 0.446 | 0.096 | 0.200 |
| Presión arterial de CO2 máxima en 7 días | 0.971 | 0.417 | 0.162 | 0.000 |
| Minutos de vida al administrar 1a. dosis | 0.847 | 0.001 | 0.313 | 0.000 |
| Horas de vida al administrar 2da. dosis | 0.963 | 0.826 | 0.871 | 0.019 |

Cuando se clasificaron a los prematuros estudiados en subgrupos, según la edad gestacional, se realizó la prueba U de Mann-Whitney, mostrando diferencias significativas para el desarrollo de hemorragia intraventricular.

Los prematuros extremos (≤ 27.6 SDG) tuvieron mayor riesgo para la presencia de hemorragia intraventricular con un OR de 8.5 (IC 95% 1.86 - 38.81, $p = 0.002$) con respecto a una edad gestacional mayor.

En el prematuro moderado (28 - 32 SDG) no se encontraron diferencias significativas ($p = 0.267$) con respecto a las otras edades gestacionales.

En cambio el prematuro tardío (≥ 32.1 SDG) se comportó como factor protector para el desarrollo de hemorragia, OR 0.125 (IC 95% 0.043 - 0.366, $p = 0.000$) respecto a una edad gestacional menor. Tabla 21 y figura 32.

Tabla 21. Prematuros por edad gestacional en ambos grupos.

| | | Con HIV | Sin HIV | p |
|---------------------------|-----------------|------------|----------|-------|
| Edad gestacional (grupo). | ≤ 27.6 SDG | 17 (26.2%) | 2 (4%) | 0.000 |
| | 28 - 32 SDG | 43 (66.2%) | 30 (60%) | |
| | ≥ 32.1 SDG | 5 (7.7%) | 18 (36%) | |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias, porcentajes y valor de p.

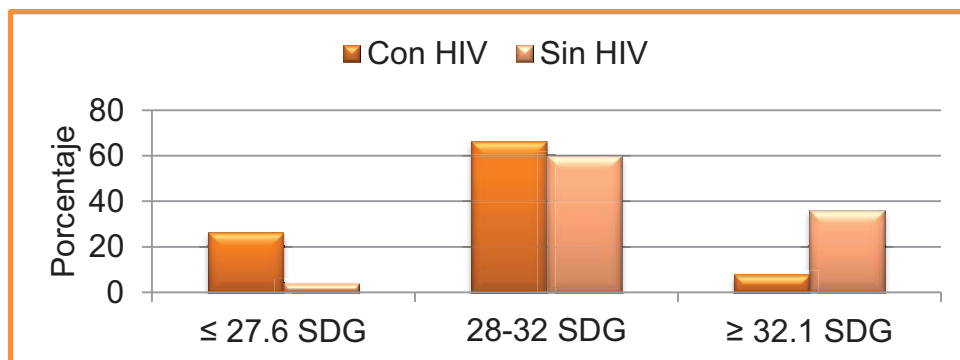


Figura 32. Comparación de los prematuros por edad gestacional.

La clasificación del prematuro por peso al nacer mostró diferencias significativas para que presentaran hemorragia intraventricular.

De la misma forma el prematuro ≤ 999 g, presentó mayor riesgo de desarrollar hemorragia con un OR de 3.73 (IC 95% 1.51-9.20, $p = 0.003$) con respecto a un mayor peso al nacer.

En cambio el de 1000 - 1250 g, no mostró diferencias significativas ($p = 0.486$) en relación a otros pesos al nacer.

Asimismo el ser ≥ 1251 g es un factor protector, con un OR 0.272 (IC 95% 0.125 - 0.592, $p = 0.001$). Tabla 22 y figura 33.

Tabla 22. Clasificación de peso al nacer en ambos grupos

| | | Con HIV | Sin HIV | p |
|-------------------------|---------------|------------|----------|-------|
| Peso al nacer por grupo | ≤ 999 g | 27 (41.5%) | 8 (16%) | 0.002 |
| | 1000 - 1250 g | 18 (27.7%) | 11 (22%) | |
| | ≥ 1251 g | 20 (30.8%) | 31 (62%) | |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias, porcentajes y valor de p.

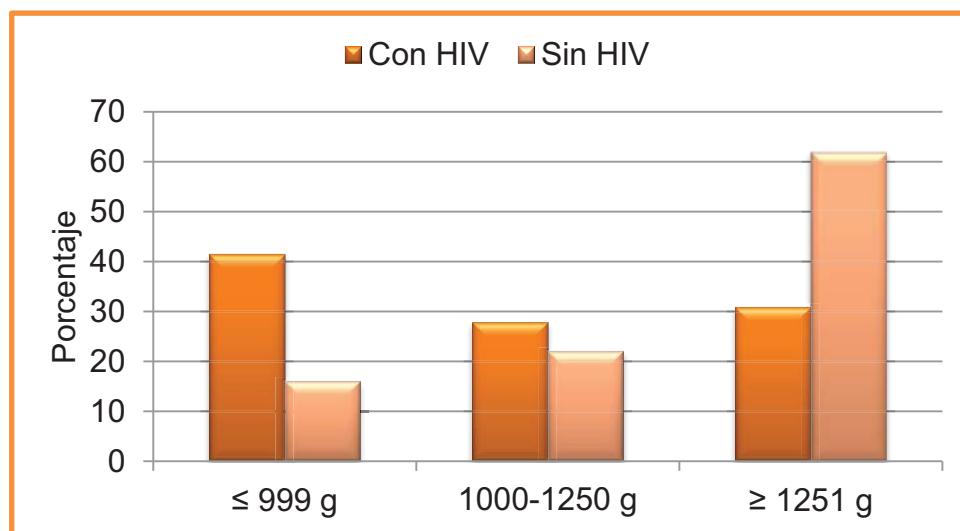


Figura 33. Comparación de los prematuros por peso en ambos grupos.

Cuando los pacientes requirieron maniobras de reanimación neonatal avanzada, adquirieron mayor riesgo para presentar hemorragia, con un OR de 4.00 (IC 95% 1.56-10.24, $p = 0.003$) con respecto a los que no. Tabla 23 y figura 34.

Tabla 23. Reanimación neonatal avanzada en ambos grupos

| | | Con HIV | Sin HIV | p |
|-------------------------------|----|------------|----------|-------|
| Reanimación neonatal avanzada | No | 8 (12.3%) | 18 (36%) | 0.003 |
| | Si | 57 (87.7%) | 32 (64%) | |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias, porcentajes y valor de p.

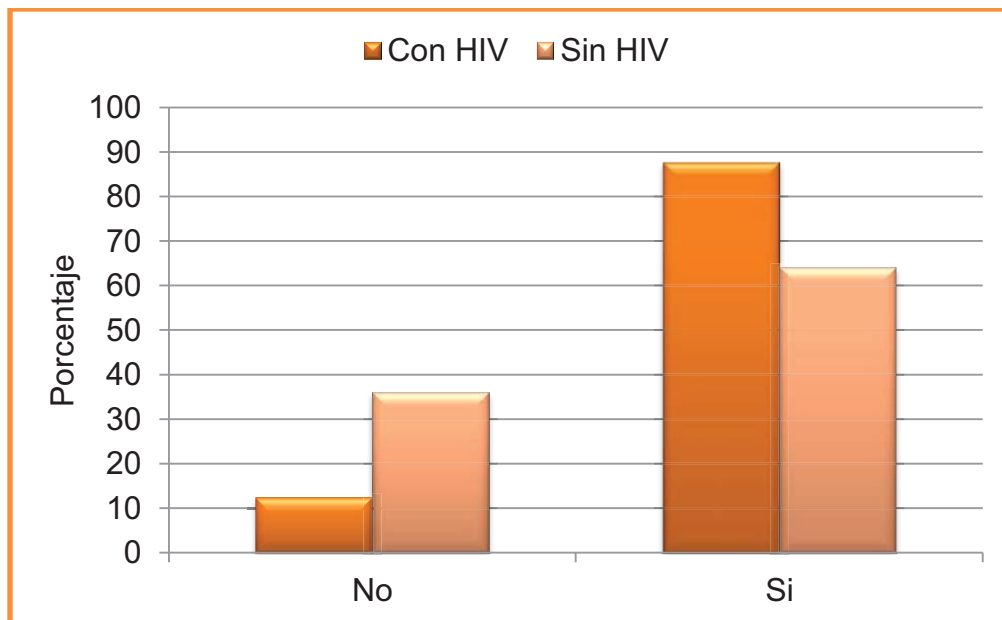


Figura 34. Comparación en la necesidad de reanimación neonatal avanzada.

Los prematuros que requirieron administración de surfactante tuvieron mayor riesgo de cursar con hemorragia, con un OR de 4.88 (IC 95% 1.99 - 12.00, $p = 0.000$) con respecto en quienes no se administró. Tabla 24 y figura 35.

Tabla 24. Uso de surfactante en ambos grupos.

| | | Con HIV | Sin HIV | p |
|-------------|----|------------|----------|-------|
| Surfactante | No | 9 (13.8%) | 22 (44%) | 0.000 |
| | Si | 56 (86.2%) | 28 (56%) | |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias, porcentajes y valor de p.

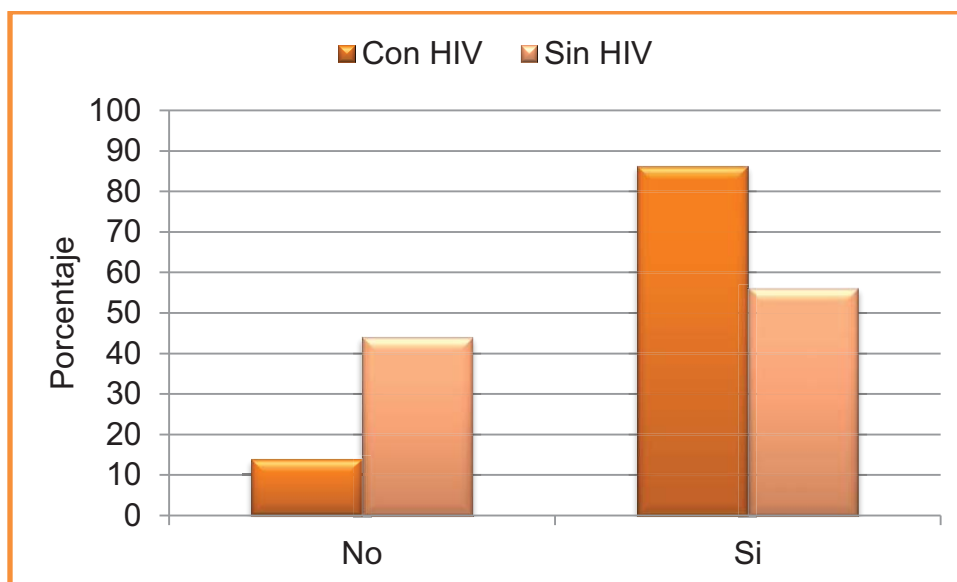


Figura 35. Comparación del uso de surfactante en ambos grupos.

El tiempo de uso de ventilación por presión, la presión arterial de CO₂ máxima en 7 días y el número de dosis de surfactante utilizadas, al compararse en ambos grupos todas mostraron significancia estadística. Tabla 25 y figuras 36, 37 y 38.

Tabla 25. Variables de interés a nivel respiratorio en ambos grupos.

| | Con HIV | Sin HIV | p |
|--|--------------|--------------|-------|
| Días de ventilación por presión | 5 (0 - 7) | 1 (0 - 7) | 0.003 |
| Presión arterial de CO ₂ máxima en 7 días | 55 (34 - 98) | 51 (26 - 83) | 0.006 |
| Número de dosis de surfactante | 1 (0 - 3) | 1 (0 - 2) | 0.000 |

Los datos de la tabla se expresan en mediana, valor mínimo, máximo y valor de p.

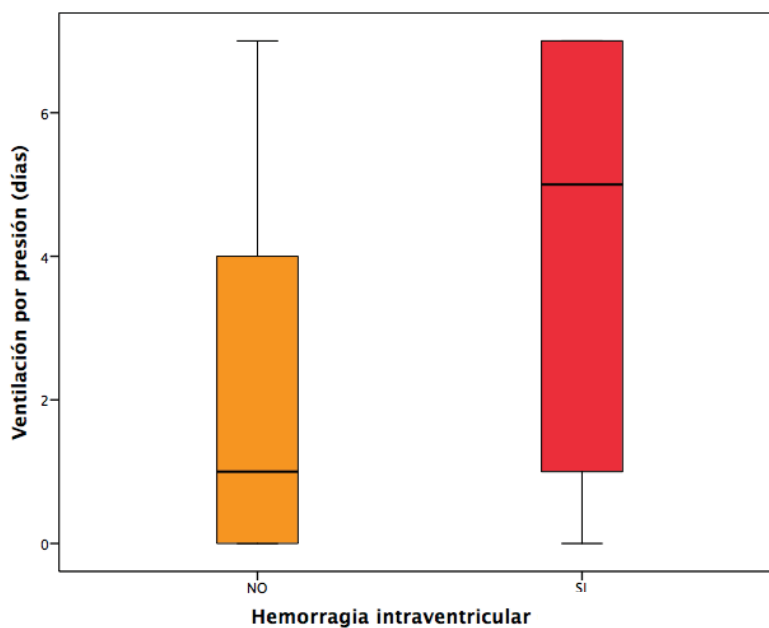


Figura 36. Comparación de los días con ventilación por presión.

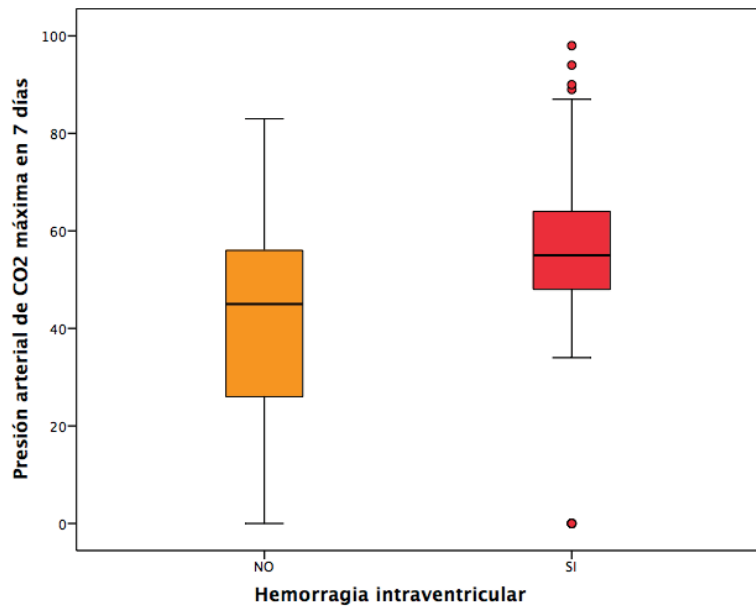


Figura 37. Comparación de la PaCO₂ máxima en los primeros 7 días de vida.

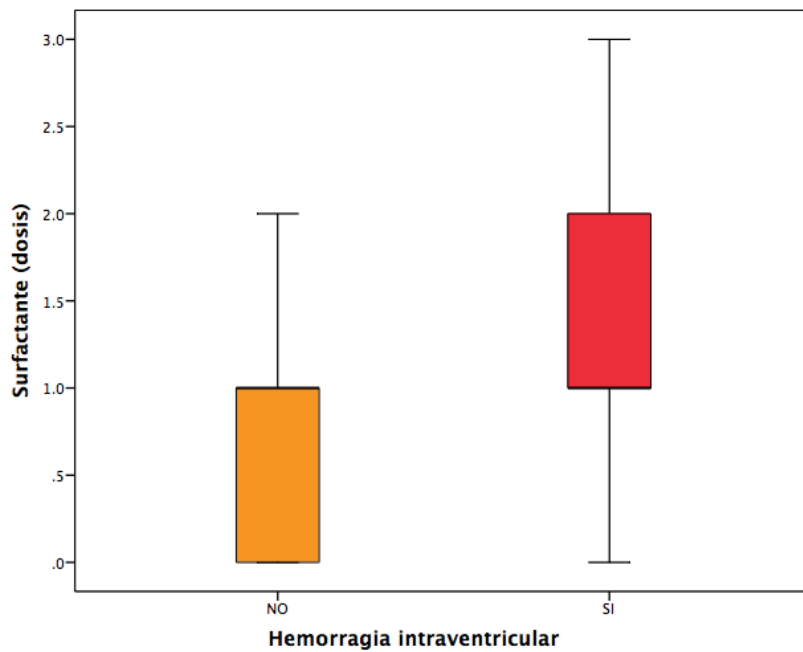


Figura 38. Comparación del uso de surfactante para ambos grupos.

El pH mínimo que presentaron los prematuros en el control gasométrico durante los primeros 7 días de vida, mostró diferencias significativas al compararse entre los dos grupos, mediante la prueba t de Student. Tabla 26 y figura 39.

Tabla 26. Comparación del pH mínimo y PaCO₂ mínima en 7 días.

| | Con HIV | Sin HIV | p |
|--|-------------|-------------|-------|
| pH mínimo en 7 días | 7.17 ± 0.08 | 7.22 ± 0.07 | 0.002 |
| Presión arterial de CO ₂ mínima en 7 días | 27 ± 5 | 25 ± 7 | 0.199 |

Los datos de la tabla se expresan en media, ± desviación estándar y valor de p.

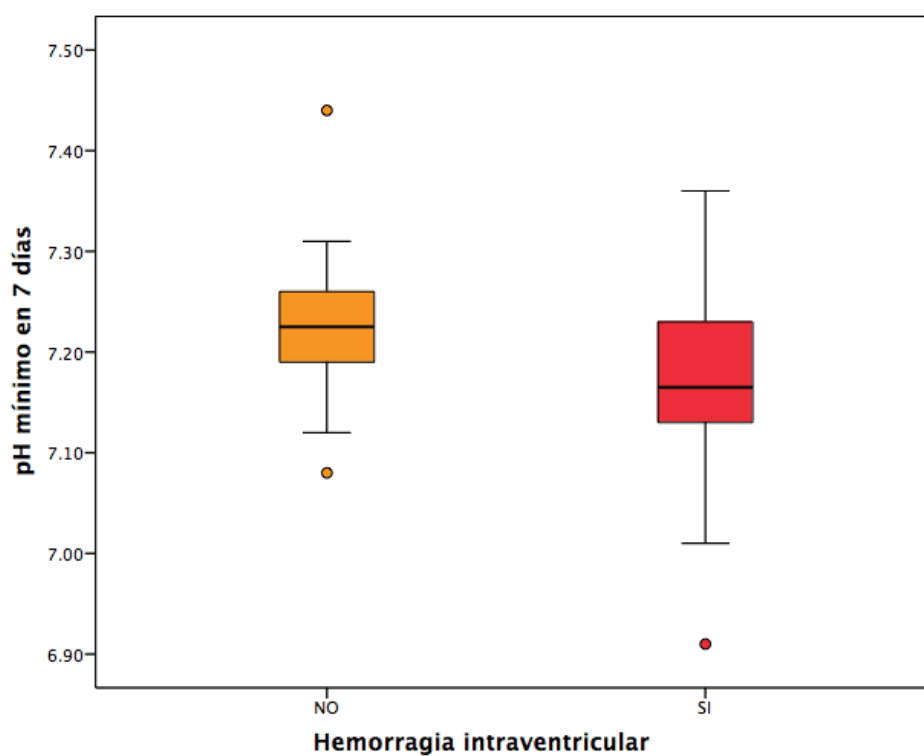


Figura 39. Comparación del pH mínimo en 7 días de vida.

Algunos diagnósticos mostraron significancia estadística al ser comparados entre los dos grupos y utilizando la prueba de U de Mann-Whitney.

Tabla 27. Morbilidad neonatal en ambos grupos.

| | | Con HIV | Sin HIV | p |
|--------|----|------------|----------|-------|
| SDR | No | 8 (12.3%) | 22 (44%) | 0.000 |
| | Si | 57 (87.7%) | 28 (56%) | |
| Sepsis | No | 2 (3.1%) | 10 (20%) | 0.003 |
| | Si | 63 (96.9%) | 40 (80%) | |
| RCIU | No | 55 (84.6%) | 34 (68%) | 0.035 |
| | Si | 10 (15.4%) | 16 (32%) | |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias, porcentajes y valor de p.

El SDR mostró mayor riesgo para el desarrollo de hemorragia intraventricular con un OR de 5.59 (IC 95% 2.21 - 14.14, p = 0.000) con respecto a los que no. Tabla 27 y figura 40.

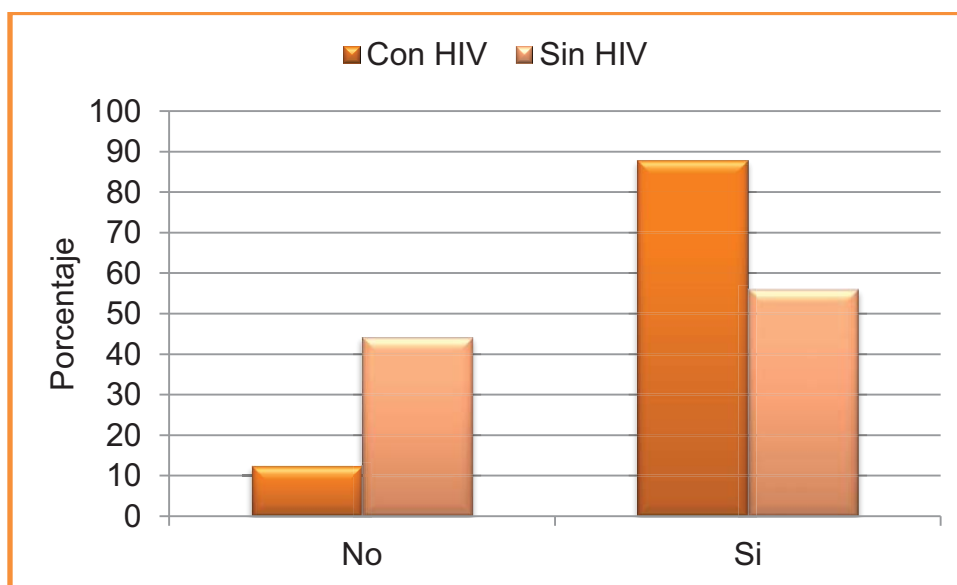


Figura 40. Comparación del SDR para ambos grupos.

De igual forma la sepsis mostró un gran riesgo para cursar con hemorragia, OR de 7.87 (IC 95% 1.64 - 37.81, $p = 0.008$) con respecto a quienes no. Figura 41.

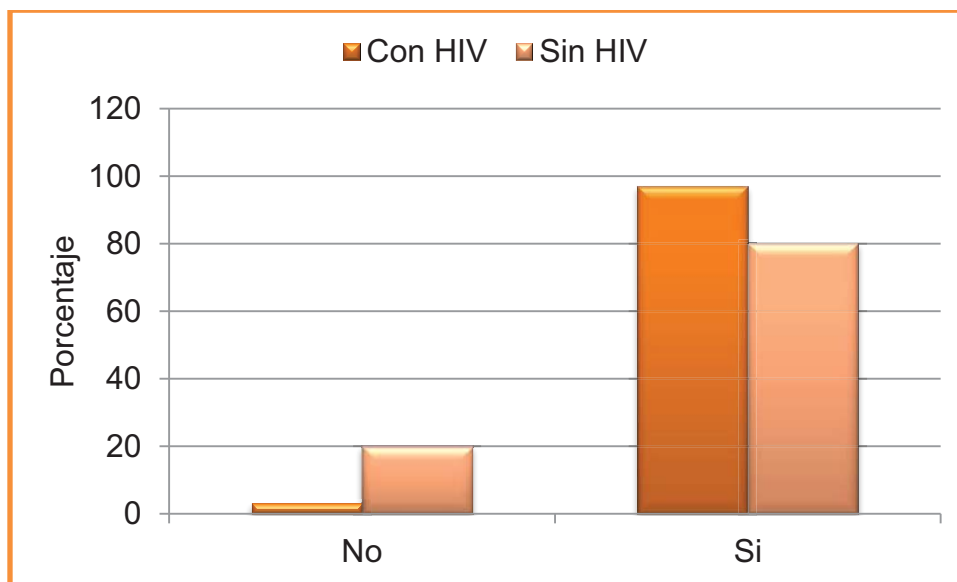


Figura 41. Comparación de diagnóstico de sepsis para ambos grupos.

El retraso en el crecimiento intrauterino fue un factor protector con un OR de 0.386 (IC 95% 0.157 - 0.949, $p = 0.035$) con respecto a quienes no lo presentaron. Figura 42.

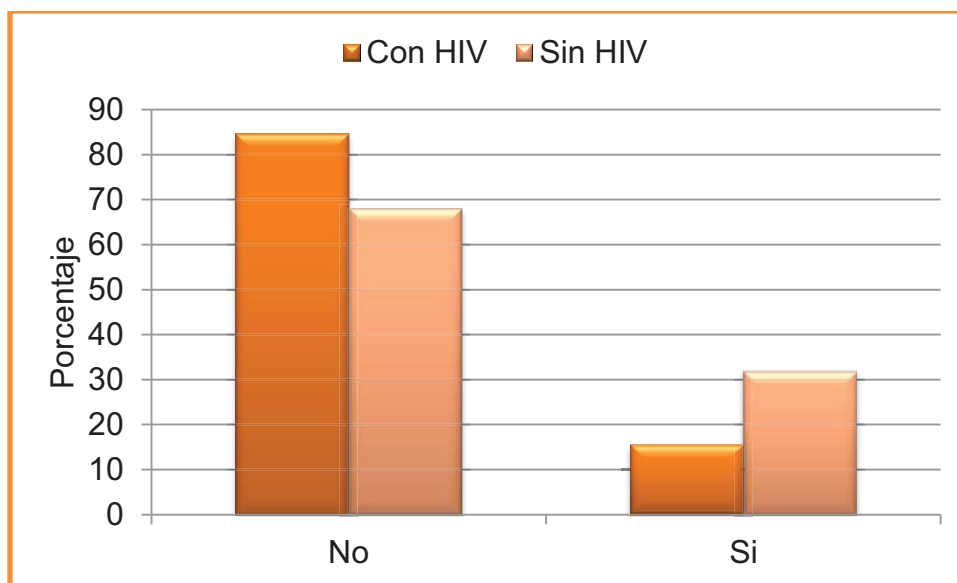


Figura 42. Comparación de RCIU para ambos grupos.

Los pacientes que ameritaron corrección de bicarbonato, tuvieron mayor riesgo de desarrollar hemorragia intraventricular con un OR de 3.28 (IC 95% 1.50 - 7.16, $p = 0.003$) con respecto a quienes no lo requirieron. Tabla 28 y figura 43.

Tabla 28. Corrección con bicarbonato en ambos grupos.

| | | Con HIV | Sin HIV | p |
|----------------------------|----|------------|----------|-------|
| Corrección con bicarbonato | No | 27 (41.5%) | 35 (70%) | 0.002 |
| | Si | 38 (58.5%) | 15 (30%) | |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias y porcentajes.

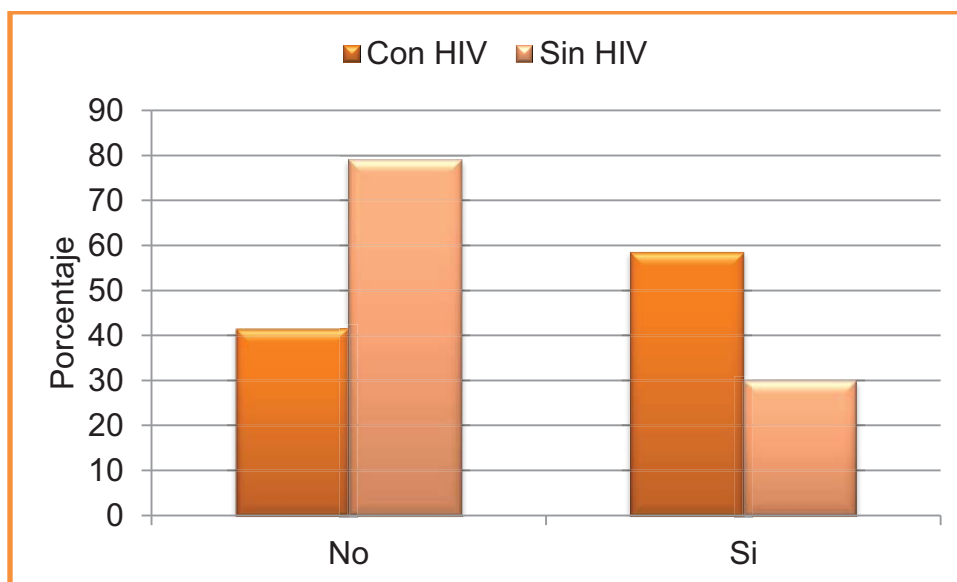


Figura 43. Comparación de la corrección con bicarbonato en ambos grupos.

Los pacientes que ameritaron administración de dobutamina presentaron riesgo de desarrollar hemorragia intraventricular con un OR de 8.01 (IC 95% 2.23 - 28.69, $p = 0.000$) con respecto a quienes no la requirieron.

En forma similar cuando se administró dopamina el OR fue de 7.20 (IC 95% 1.56 - 33.17, $p = 0.004$) con respecto a quienes no la requirieron.

Asimismo la aplicación de midazolam mostró un mayor riesgo de desarrollar hemorragia intraventricular con un OR de 3.71 (IC 95% 1.27 - 10.80, $p = 0.012$) con respecto a quienes no. Tabla 29 y figura 44.

Tabla 29. Uso de medicamentos en ambos grupos.

| | | Con HIV | Sin HIV | p |
|------------|----|------------|----------|-------|
| Dobutamina | No | 43 (66.2%) | 47 (94%) | 0.000 |
| | Si | 22 (33.8%) | 3 (6%) | |
| Dopamina | No | 50 (76.9%) | 48 (96%) | 0.004 |
| | Si | 15 (23.1%) | 2 (4%) | |
| Midazolam | No | 46 (70.8%) | 45 (90%) | 0.012 |
| | Si | 19 (29.2%) | 5 (10%) | |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias, porcentajes y valor de p.

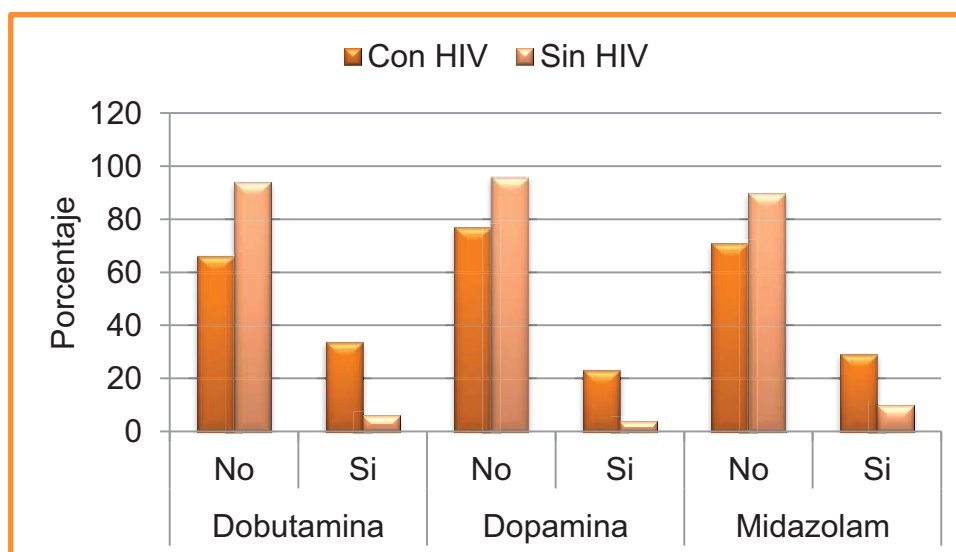


Figura 44. Comparación en el uso de medicamentos en ambos grupos.

El uso de transfusiones mostró riesgo para desarrollar hemorragia con un OR de 7.28 (IC 95% 3.03 - 17.53, $p = 0.000$) con respecto a quienes no las requirieron.

Particularmente el concentrado eritrocitario, con un OR de 8.04 (IC 95% 3.01 - 21.47, $p = 0.000$). Tabla 30 y figura 45.

Tabla.30 Requerimiento de transfusiones en ambos grupos.

| | | Con HIV | Sin HIV | p |
|------------------------------|----|------------|-----------|-------|
| Transfusiones | No | 25 (38.5%) | 41 (82%) | 0.000 |
| | Si | 40 (61.5%) | 9(18%) | |
| Paquete globular (PG) | No | 31 (47.7%) | 44 (88%) | 0.000 |
| | Si | 34 (52.3%) | 6 (12%) | |
| Concentrado plaquetario (CP) | No | 54 (83.1%) | 46 (92%) | 0.159 |
| | Si | 11 (16.9%) | 4 (8%) | |
| Plasma (PL) | No | 57 (87.7%) | 45 (90%) | 0.698 |
| | Si | 5 (10%) | 8 (12.3%) | |

Los datos de la tabla se expresan en frecuencias, porcentajes y valor de p

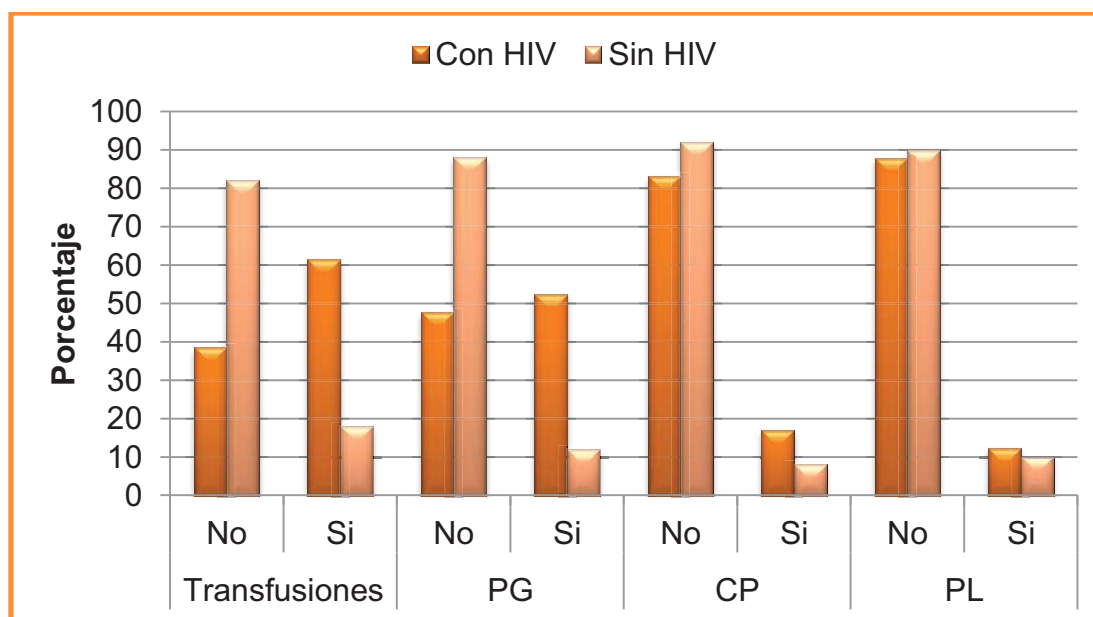


Figura 45. Comparación en el requerimiento de transfusiones en ambos grupos.

DISCUSIÓN

Poryo y colaboradores⁴⁸ realizaron durante el 2018 un estudio multicéntrico para identificar los factores ante, peri y postnatales para la hemorragia intraventricular, en 765 neonatos, dividido en dos grupos (grupo 1, ≤ 27.6 SDG y grupo 2, ≥ 28.0 a < 32 SDG).

Asimismo Szpecht y colaboradores²⁹ estudiaron en 2016, 267 prematuros menores de 32 SDG. A diferencia de nuestro estudio donde el número de pacientes incluidos fue menor, pero con una edad gestacional semejante. Sin embargo Lu y colaboradores⁴⁹ en 2016, tuvieron una muestra similar a la nuestra con 137 prematuros, dividida en grupo de casos (con HIV) y controles (sin HIV) y Szchpet y colaboradores³³ en el 2017 estudiaron 110 pacientes, parecido al nuestro.

Szpecht y colaboradores³³ publicaron un grupo de estudio con edad gestacional de 23 a 26 SDG. Mientras Lu y colaboradores⁴⁹ reportaron una edad gestacional de 29.3 ± 2.8 SDG en los casos y 32.7 ± 2.5 SDG en los controles, similar a la edad gestacional que presentaron nuestros pacientes.

Poryo y colaboradores⁴⁸ describieron pacientes con peso al nacimiento de 315 a 2200 g en promedio de 1149.7 ± 371.9 , 17.3% fueron de bajo peso al nacer, 43.9% de muy bajo peso al nacer y 38.8% extremo bajo peso al nacer. Por otro lado Lu y colaboradores⁴⁹ reportaron un peso de 986 ± 122 g y 1274 ± 153 g en casos y controles respectivamente, semejante a nuestros resultados.

Lu y colaboradores⁴⁹ describieron una edad materna en promedio de 28.6 ± 6.2 años en los casos y 29.8 ± 6.1 en los controles que no fue significativo ($p = 0.143$), semejante a la presentada en nuestros pacientes.

Poryo y colaboradores⁴⁸ describen en sus pacientes, la vía vaginal 6.7% y 87.7% por cesárea como vía de nacimiento. Lu y colaboradores⁴⁹ reportaron por cesárea en 21.2% de sus casos y 18.3% en los controles. A diferencia de nuestro estudio en donde prevaleció la cesárea.

Lu y colaboradores⁴⁹ encontraron en sus pacientes el diagnóstico de preeclampsia en 30.3% de los casos y 29.8% de los controles. En cambio la preeclampsia en nuestros pacientes fue mayor en el grupo control.

Poryo y colaboradores⁴⁸ reportaron el uso de esquema de maduración pulmonar con predominio de betametasona, 74.6% con esquema completo, no se usó en el 12.7% y 12.7% con datos incompletos. En contraste Lu y colaboradores⁴⁹ utilizaron dexametasona en 45.5% de los casos y 51% de los controles. El esquema de maduración pulmonar se utilizó en una proporción mayor en nuestro estudio.

Poryo y colaboradores⁴⁸ usaron la tocólisis en 65.4% de las embarazadas. En nuestro estudio la tocólisis fue usada en menor proporción, asimismo el sulfato de magnesio, no encontrando significancia estadística.

Schzpet y colaboradores²⁹ encontraron datos de corioamnionitis en 44.5% del grupo 1 y 46.4 % del grupo 2. Lu y colaboradores⁴⁹ describieron 63.6% de corioamnionitis en los casos y 37.5% en los controles, la cual se relacionó con mayor riesgo de hemorragia. La corioamnionitis se documentó en una proporción muy baja, en las embarazadas de nuestro estudio, lo que probablemente se debe a que se subdiagnostica.

Lu y colaboradores⁴⁹ reportaron la presencia de sufrimiento fetal agudo en 54.5% de los casos y 34.6% de los controles; así mismo la asfixia perinatal (69.7% y 35.6%, respectivamente), una calificación baja de Apgar a los 5 minutos se asoció con incremento de hemorragia. De la misma forma Poryo y colaboradores⁴⁸

describen una calificación de Apgar al minuto y a los 5 minutos con una mediana de 7 (1 - 10) y de 8 (0 - 10), respectivamente. De los hallazgos presentados en nuestro grupo de pacientes, el sufrimiento fetal ocurrió en menor frecuencia. La calificación de Apgar al minuto fue menor de 5 en una tercera parte de nuestros pacientes. Destaca que las maniobras de reanimación avanzada se requirieron en la mayoría de los del grupo de casos.

La ventilación mecánica se requirió en casi el total de nuestros pacientes con hemorragia, a diferencia de Poryo y colaboradores⁴⁸ donde sólo el 35.3% la requirió. Los prematuros incluidos en nuestro trabajo y que ameritaron apoyo ventilatorio fueron manejados con diferente modalidad de ventilación, la más usada fue por presión en ambos grupos y por volumen garantizado, que se ha descrito en la literatura como un factor protector, tuvo un uso menor.

En nuestro estudio el síndrome de dificultad respiratoria ocurrió en la mayoría de los prematuros incluidos en el grupo de casos y más de la mitad del grupo control. A diferencia de Poryo y colaboradores⁴⁸ quienes encontraron que el 78.4% de sus pacientes la presentaron, encontrando una relación entre la severidad del SDR y de HIV ($p < 0.001$).

Durante la primera semana de vida la persistencia del conducto arterioso ocurrió en un tercio de todos los prematuros incluidos en el presente estudio, en contraste con Poryo y colaboradores⁴⁸ quienes diagnosticaron persistencia de conducto arterioso en el 45.8% de sus pacientes.

En nuestros pacientes se registraron los parámetros gasométricos durante la primera semana de vida; la acidemia severa ($pH < 7.15$), se presentó en 29.2% del grupo de casos y 12% el de control, con significancia estadística entre los dos grupos. En cambio cuando el pCO_2 era menor de 35 (hipocapnea) los pacientes con HIV la tuvieron en 83% y en 64% sin HIV. La hipercapnea severa ($pCO_2 > 55$) ocurrió en un poco menos de la mitad de los pacientes que conformaban el grupo

1 y en el 2 en un tercio de ellos. Cuando ocurría la combinación de estos, es decir hipercapnea ($p\text{CO}_2 > 45$) con acidemia ($\text{pH} < 7.35$), los pacientes con HIV la tuvieron en 78.5% de los casos y la mitad sin HIV.

Por otra parte los pacientes que cursaron con acidosis metabólica fueron 78.4% en el grupo con hemorragia y 70% sin hemorragia. Secundario a las alteraciones gasométricas, algunos pacientes de nuestro estudio requirieron uso de bicarbonato, en más de la mitad del primer grupo se administró y una tercera parte del segundo.

Poryo y colaboradores⁴⁸ reportaron el uso de catecolaminas en 39.7% de sus pacientes y 13.4% que no la ameritaron, en quienes desarrollaron hemorragia, con diferencias estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Los prematuros ingresados al presente estudio, requirieron dobutamina en un tercio, del grupo de casos y sólo algunos (6%) de los controles. Así mismo ocurrió en el uso de dopamina en ambos grupos.

Poryo y colaboradores⁴⁸ administraron surfactante en 59.1% de sus pacientes del grupo 1 y 60.5% del grupo 2, sin referir diferencias estadísticas con el grado de hemorragia ($p = 0.69$). Mientras en nuestros pacientes la mayoría de los casos ameritaron por lo menos una dosis, no así en los controles donde la mitad de ellos la requirió.

Los recién nacidos pretérmino analizados requirieron hemotransfusiones en más de la mitad de los casos, no así en los controles donde la necesidad de transfusión fue menor. De estos el más utilizado fue el concentrado eritrocitario, más de la mitad del primer grupo lo requirió, a diferencia del segundo que fue menor.

En nuestro estudio se formaron dos grupos, el grupo de casos que cursaba con hemorragia intraventricular, siendo la grado I la más frecuente en menos de la mitad de los pacientes y la menos frecuente la grado III con extensión

parenquimatosa, sólo en 5 prematuros. En contraste Lu y colaboradores⁴⁹ reportaron la presencia de hemorragia intraventricular en 33 de sus pacientes, la grado I fue la más frecuente (17), grado II (6), grado III (8) y grado IV (2). Semejante a lo descrito por Poryo y colaboradores⁴⁸ donde el 23.1% de su grupo de estudio desarrollaron hemorragia de estos, el 7.1% presentó grado I, grado II 5.8%, grado III 4.8% y IV en 5.5%.

Se calcularon riesgos en las variables que tuvieron significancia estadística y algunos se mostraron como factor protector.

En nuestros pacientes el peso al nacer entre ≥ 1251 g a 1500 g, mostró ser un factor protector para la presencia de hemorragia intraventricular, con una p significativa y un intervalo de confianza fuerte.

Otra variable que se encontró como riesgo reducido fue el retraso en el crecimiento intrauterino, la p tuvo un valor significativo y el intervalo de confianza fue apropiado.

La edad gestacional ≥ 32.1 SDG (prematuro tardío), se comportó como un factor protector para el desarrollo de la hemorragia, la cual fue estadísticamente significativo, con un intervalo de confianza adecuado.

En contraste Poryo y colaboradores⁴⁸ en su estudio determinaron con riesgo reducido una mayor edad gestacional, esteroides prenatales y cesárea sin trabajo de parto.

Es importante comentar que en nuestros pacientes el esteroide prenatal no tuvo este efecto, por lo que es necesario realizar más estudios en donde las características de los pacientes, sobre todo edad gestacional y peso al nacer se asemejen en los dos grupos, ya que esto evidenciaría qué variables favorecen la presencia de la hemorragia.

En nuestro estudio el prematuro extremo (≤ 27.6 SDG) tuvo 850 veces más probabilidad de cursar con hemorragia, que una mayor edad gestacional, aunque mostró significancia estadística, el intervalo de confianza es demasiado amplio, lo que nos habla de que el número de pacientes en este rubro fue insuficiente.

Secundario a las condiciones clínicas de los pacientes estudiados, el uso de la dobutamina eleva 801 veces la probabilidad de HIV, en relación a los que no la requirieron. Así mismo la dopamina lo incrementa 720 veces; la p fue significativa pero el intervalo de confianza amplio, demostrando que el número de pacientes incluidos para este rubro es pequeño.

El riesgo de presentar hemorragia en un prematuro con sepsis neonatal temprana es de 787 veces más que los que no la presentan, aunque tuvo significancia estadística, el intervalo de confianza es amplio y traduce poca frecuencia de este diagnóstico.

Por otro lado al requerir un paciente transfusión de hemoderivados, se encontró que esto aumenta 728 veces el riesgo de hemorragia, siendo el paquete globular de todos los hemoderivados el que mostró mayor riesgo (804 veces), a pesar de cursar con significancia estadística, el intervalo de confianza amplio, nos habla de un tamaño de muestra inadecuado.

Los pacientes con SDR resultaron ser 559 veces más propensos al desarrollo de HIV, con una p significativa, pero con intervalos amplios.

Secundario a la presencia de SDR en los pacientes estudiados, se requirió el uso de surfactante, cuando esto ocurrió se incrementaba el riesgo 488 veces más hemorragia, en comparación a quienes no se administró, el valor de p fue estadísticamente significativo, pero el intervalo nuevamente fue amplio.

Las condiciones clínicas al nacimiento que condicionaron la necesidad de maniobras de reanimación neonatal avanzada, reportaron un incremento del riesgo de 400 veces la presencia de HIV, en comparación en los que no ameritaron estas maniobras, con significancia estadística y aún intervalos de confianza amplios.

Cuando el prematuro era extremo (≤ 999 g) el riesgo de cursar con hemorragia se incrementaba 373 veces más que cuando el peso era mayor. La p fue significativa y los intervalos amplios.

Cuando los pacientes ameritaron sedación con midazolam, el riesgo de tener HIV era de 371 veces más que cuando no se usó, aunque mostraba significancia estadística el intervalo era amplio.

Al cursar con acidosis metabólica se indicaba corrección con bicarbonato, lo cual incrementaba el riesgo de hemorragia en 328 veces en comparación de cuando no se realizaba la corrección, aunque se demuestra una p significativa el intervalo de confianza fue amplio.

Poryo y colaboradores⁴⁸ describieron en forma semejante que el SDR (OR 5,6, IC 95%: 1,3 - 24,2) y uso de catecolaminas (OR 2,7 IC 95%: 1,7 - 4,5) incrementan el riesgo de desarrollar hemorragia intraventricular, así mismo el neumotórax (OR 2,8, IC 95%: 1,4 - 5,5) en sus pacientes fue un factor de riesgo. Además describen que al excluir pacientes con menor edad gestacional y peso al nacimiento, al realizar análisis multivariado con regresión logística, se mantuvieron las variables iniciales y se agregaron conducto arterioso (OR 1,9, IC 95%: 1,1 - 3,1) y sepsis neonatal temprana (OR 1,6, IC 95%: 1,01 - 2,7).

En cambio Lu y colaboradores⁴⁹ publicaron en su estudio que al realizar la regresión logística se confirman los factores de riesgo iniciales, menor edad gestacional (OR 6,66, IC 95%: 2,79 - 9,35), bajo peso al nacer (OR 4,92, IC 95%:

1,69 - 7,12), reanimación con asfixia (OR 3,15, IC 95%: 1,01 - 5.88) y corioamnionitis (OR 1.56, IC 95%: 1.13 - 2.77). Siendo el mayor riesgo la reanimación con asfixia y cuando se diagnosticó corioamnionitis.

De la misma forma Szpecht y colaboradores²⁹ buscaron factores de riesgo en diferentes condiciones, presentes en los prematuros con hemorragia grave (grado III y IV), encontrando mayor riesgo cuando el uso de esteroides prenatales era menor ($p = 0.014$; OR 1.27; IC 95%: 0.62 - 2.61), nacimiento en hospitales de tercer nivel ($p = 0.007$; OR 2.25; IC 95%: 1.23 - 4.08), asfixia perinatal ($p < 0.0001$; OR 3.46; IC 95%: 1.8 - 6.64), con acidosis tratada con bicarbonato ($p < 0.0001$; OR 6.67; IC 95%: 3.78 - 11.75), hipotensión en los primeros días de vida ($p < 0.0001$; OR 9.92; IC 95%: 5.12 - 19.21). Al realizar el análisis multivariado, se mantuvieron los factores iniciales excepto el nacimiento en hospital de tercer nivel.

A los factores de riesgo iniciales que tuvieron nuestros pacientes, se les realizó análisis multivariado, realizando regresión logística, sin embargo ninguno de ellos mantuvo la significancia estadística, lo que nos indica que el presente estudio requiere ampliarse.

Debido a esto es evidente que además de requerir un incremento en el tamaño de muestra en nuestros grupos de estudio, se requiere realizar una estratificación por peso y edad gestacional en todos los pacientes (con HIV y sin HIV).

CONCLUSIONES

- Peso al nacimiento ≤ 999 gramos y edad gestacional ≤ 27.6 semanas son factores de riesgo para hemorragia intraventricular.
- El uso de catecolaminas, bicarbonato y midazolam mostraron significancia estadística, incrementando el riesgo de hemorragia.
- Las transfusiones de hemoderivados, particularmente el concentrado eritrocitario fueron también un riesgo.
- Cuando el prematuro era mayor de 32.1 semanas y peso al nacimiento mayor de 1251 gramos, se comportaron como factores protectores para el desarrollo de hemorragia intraventricular.
- El tener retraso en el crecimiento intrauterino también fue un factor protector, con significancia estadística.

REFERENCIAS

1. Howson C, Kinney M, Lawn J, et al. March of Dimes, PMNCH, Save the children, WHO. Born too soon. The global action report on preterm birth. World Heal Organ Publ Geneva 2012;1-126.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. Lancet 2012;379:2162-2172.
3. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. Lancet 2016;388:3027-3035.
4. Cárdenas L, Méndez L, Vázquez O, et al. Morbilidad y mortalidad del recién nacido pretérmino menor de 1500 g. Rev Cuba pediatr 2012;84:47-57.
5. Moreno H, Rangel H, Félix C, et al. Morbilidad a corto plazo de recién nacidos en periodo pretérmino tardío. Ginecol Obstet Mex 2011;79:116-124.
6. Pineda I, Eguigurems I. Morbilidad y mortalidad del recién nacido prematuro ingresado en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Instituto Hondureño de Seguridad Social. Rev Médica los Post Grados Med UNAH 2008;11:186-191.
7. Islas L, González P, Cruz J, et al. Prematuro tardío: morbilidad y mortalidad en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Rev Med Hosp Gen Mex 2013;76:29-33.
8. Villanueva L, Contreras A, Pichardo M, et al. Perfil epidemiológico del parto prematuro. Ginecol Obstet Mex 2008;76:542-548.
9. Pérez R, López C, Rodríguez A. Morbilidad y mortalidad del recién nacido prematuro en el hospital general de Irapuato. Bol Med Hosp Infant Mex 2013;70:299-303.
10. Teune M, Bakhuizen S, Bannerman C, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. Am J Obstet Gynecol 2011;205:374.e1-374.e9.

11. Sotomayor V, Ramirez L, Lacarruba J, et al. Estudio comparativo de morbimortalidad del prematuro tardío y el recién nacido de término. Hospital de Clínicas Asunción, Paraguay. *Pediatr (Asunción)* 2017;44:104-110.
12. Fernández R, D'Aprémont I, Domínguez A, et al. Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una red neonatal sudamericana. *Arch Argent Pediatr* 2014;112:405-412.
13. Caner I, Tekgunduz K, Temuroglu A, et al. Evaluation of premature infants hospitalized in neonatal intensive care unit between 2010-2012. *Eurasian J Med* 2015;47:13-20.
14. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, et al. Early and late infections in newborns: where do we stand. A review. *Pediatr Neonatol* 2016;57:265-273.
15. Ferreira R, Mello R, Silva K. Neonatal sepsis as a risk factor for neurodevelopmental changes in preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:293-299.
16. Strunk T, Inder T, Wang X, et al. Infection-induced inflammation and cerebral injury in preterm infants. *Lancet Infect Dis* 2014;14:751-762.
17. Sehgal A, McNamara P. International perspective on management of a patent ductus arteriosus: Lessons learned. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018.
18. Benitz W. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2016;137:1-8.
19. Dominguez K, Moss R. Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol* 2012;39:387-401.
20. Eaton S, Rees C, Hall N. Current research in necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev* 2016;97:33-39.
21. Neu J. Necrotizing enterocolitis. *World Rev Nutr Diet* 2014;110:253-263.
22. Stone Jr. C, McEvoy C, Aschner J, et al. Update on vitamin E and its potential role in preventing or treating bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2018;8300:366-378.
23. Principi N, Di Pietro G, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med* 2018;16:36.

24. Jordan C. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin North Am* 2014;61:567-577.
25. Asano M, Dray P. Retinopathy of prematurity. *Disease a month* 2014;60:282-291.
26. Hartnett M. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol* 2017;62:257-276.
27. Cervantes M, Rivera M, Yescas G, et al. Hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino en una unidad de tercer nivel en la Ciudad de México. *Perinatol Reprod Hum* 2012;26:17-24.
28. Lizama O, Hernandez H, Rivera F, et al. Incidencia de la hemorragia intraventricular en prematuros de muy bajo peso y sus factores asociados en un hospital nacional de Lima, Perú. *Rev Medica Hered* 2014;25:60-67.
29. Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, et al. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation - retrospective analysis of risk factors. *Child's Nerv Syst* 2016;32:1399-1404.
30. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: Understanding it, preventing it. *Clin Perinatol* 2009;36:737-762.
31. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel M, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 2014;133:55-62.
32. Eisenhut M, Choudhury S. In premature newborns intraventricular hemorrhage causes cerebral vasospasm and associated neurodisability via heme-induced inflammasome-mediated interleukin-1 production and nitric oxide depletion. *Front Neurol* 2017;8:1-8.
33. Szpecht D, Nowak I, Kwiatkowska P, et al. Intraventricular hemorrhage in neonates born from 23 to 26 weeks of gestation: Retrospective analysis of risk factors. *Adv Clin Exp Med* 2017;26:89-94.
34. Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol* 2014;41:47-67.

35. Mitsiakos G, Papathanasiou AE, Kyriakidis I, et al. Intraventricular hemorrhage and platelet indices in extremely premature neonates. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38:533-538.
36. Zayek M, Alrifai W, Whitehurst R, et al. Acidemia versus hypercapnia and risk for severe intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol* 2014;31:345-352.
37. Faust K, Härtel C, Preuß M, et al. Short-term outcome of very low birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2015;100:F388-F392.
38. Bermick J, Dechert R, Sarkar S. Does hyperglycemia in hypernatremic preterm infants increase the risk of intraventricular hemorrhage? *J Perinatol* 2016;36:729-732.
39. Waitz M, Nusser S, Schmid M, et al. Risk factors associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants with ≤ 28 weeks gestational age. *Klin Padiatr* 2016;228:245-250.
40. Peng W, Zhu H, Shi H, et al. Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2013;99:F158-F165.
41. Almeida B, Rios L, Araujo Júnior E, et al. Antenatal corticosteroid treatment for the prevention of peri-intraventricular haemorrhage in preterm newborns: a retrospective cohort study using transfontanelle ultrasonography. *J Ultrason* 2017;17:91-95.
42. Wei J, Catalano R, Profit J, et al. Impact of antenatal steroids on intraventricular hemorrhage in very-low-birth weight infants. *J Perinatol* 2016;36:352-356.
43. Berger R, Söder S. Neuroprotection in preterm infants. *Biomed Res Int* 2015;1:14.
44. Volpe J. Intraventricular hemorrhage in the premature infant-Current concepts. Part II. *Nebr Med J* 1994;79:322-325.
45. Papile L, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1500 g. *J Pediatr* 1978;92:529-534.

46. Grant E, Schellinger D, Richardson J, et al. Echogenic periventricular halo: Normal sonographic finding or neonatal cerebral hemorrhage. *AJR* 1983;140:793-796.
47. Ayala A, Carvajal L, Carrizosa J, et al. Evaluación de la incidencia y los factores de riesgo para hemorragia intraventricular (HIV) en la cohorte de recién nacidos prematuros atendidos en la unidad neonatal del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín. *Iatreia* 2007;20:341-353.
48. Poryo M, Boeckh J, Gortner L, et al. Ante-,peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev* 2018;116:1-8.
49. Lu H, Wang Q, Lu J, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in preterm infants born at 34 weeks of gestation or less following preterm premature rupture of membranes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:807-812.

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.

| FACTORES DE RIESGO PARA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR EN PREMATUROS DE MUY BAJO PESO AL NACER | | | | | |
|---|--|---|---|---|--|
| DATOS GENERALES | | | | | |
| NOMBRE: | | AFILIACION: | | FOLIO: | |
| | | | | FECHA DE NACIMIENTO: _____ | |
| 1. SEXO | 2. EDAD GESTACIONAL | | 3. PESO AL NACER | | 4. EDAD MATERNA |
| 1. HOMBRE () 2. MUJER () | 1. MENOR A 28 SDG () 2. DE 28 A 32 SDG () 3. MÁS DE 32 SDG () | | 1. MENOR A 1000 GR () 2. DE 1001 A 1250 GR () 3. DE 1251 A 1500 GR () 1. PBEG () 2. PAEG () 3. PPEG () | | 1. MENOS DE 20 () 2. 20-35 () 3. MÁS DE 35 () |
| ANTECEDENTES PRENATALES: | | | | | |
| 5. AGO: GESTA ____ P ____ C ____ A ____ | | 8. DIAGNOSTICO DE INGRESO A TOCO: SI NO | | 12. TABAQUISMO 1. SI () 2. NO () | |
| 6. ANTECEDENTE DE HIJO PREMATURO 1. SI () 2. NO () 3. SE DESCONOCE () | | 9. AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO () () | | 13. TRATAMIENTO DE REPRODUCCION ASISTIDA 1. SI () 2. NO () | |
| 7. AMENAZA DE ABORTO 1. SI () 2. NO () | | 10. INCOMPETENCIA CERVICAL () () | | 14. AMNIOCENTESIS 1. SI () 2. NO () | |
| 15. PATOLOGÍA MATERNA: SI NO | | 16. TX PREVIO A RESOLUCION DE EMB SI NO | | 17. INFECCIONES MATERNAS SI NO | |
| 1. DIABETES GESTACIONAL () () | | 1. PROFILAXIS ANTIB () () | | 1. IVU () () | |
| 2. DIABETES TIPO 1 () () | | 2. ESTEROIDES () () | | 2. CERVICOVAGINITIS () () | |
| 3. DIABETES TIPO 2 () () | | 2.1 DEXAMETASONA () DOSIS ____ SDG | | 3. RPM () () | |
| 4. HIPOTIROIDISMO () () | | 2.2 BETAMETASONA () DOSIS ____ SDG | | 3.1 MENOR A 16 HRS () () | |
| 5. LES () () | | 3. OXITOCINA () () | | 3.2 16 HRS O MAS () () | |
| 6. HIPERTENSION GEST () () | | 4. ANALGESIA OBST () () | | 4. CORIOAMNIOITIS () () | |
| 7. HIPERTENSION CRONICA () () | | 5. TERAPIA TOCOLITICA () () | | | |
| 8. PREECLAMPSIA () () | | 5.1. SULFATO DE MAGNESIO () () | | | |
| 9. PLACENTA PREVIA () () | | 5.2 INDOMETACINA () () | | | |
| 10. OTRAS _____ | | 5.3 NIFEDIPINO () () | | | |
| ANTECEDENTES PERINATALES | | | | | |
| 18. VIA DE NACIMIENTO | | 20. NACIMIENTO ACTUAL | | 21. FACTORES DE RIESGO EN SALA DE LABOR SI NO | |
| 1. PARTO () 2. CESÁREA () | | 1. ÚNICO () | | 4. USO DE FORCEPS () () | |
| 19. INDICACION DE CESÁREA | | 2. GEMELAR () | | 5. ANESTESIA GENERAL () () | |
| | | 3. TRILLIZOS () | | 6. DPPNI () () | |
| ANTECEDENTES POSTNATALES | | | | | |
| 22. REANIMACION NEONATAL AVANZADA: SI NO | | 23. APMAR | | 24. TIEMPO DE TRASLADO A UCIN: | |
| 1. VPP () () | | 1. AL MINUTO 2. A LOS 5 MIN. | | 1. MENOR O IGUAL A 30 MIN () | |
| 2. INTUBACIÓN () () | | 1. 0-3 () 1. 0-3 () | | 2. 31-60 MIN () | |
| 3. MASAJE CARDIACO () () | | 2. 4-6 () 2. 4-6 () | | 3. MÁS DE 60 MIN. () | |
| 4. ADRENALINA () () | | 3. 7-9 () 3. 7-9 () | | 25. TEMPERATURA A SU INGRESO A LA UCIN: _____ | |
| | | | | 26. PINZAMIENTO TARDÍO 1. SI () 2. NO () | |
| | | | | Tiempo _____ | |
| | | | | 27. CATÉTERISMO UMBILICAL | |
| | | | | 1. VENOSO SI () NO () | |
| | | | | 2. ARTERIAL SI () NO () | |
| 28. VENTILACION EN 7 DVEU | | 30. GASOMETRIA | | 31. ALT. METABOLICAS EN 7 DVEU. | |
| 1. VENTILACION POR PIP () | | pH PCO2 pO2 HCO3 EB | | 1. ACIDOSIS METABÓLICA () () | |
| Tiempo _____ | | 1. CORDÓN _____ | | 1.1 PH <7.0 () () | |
| 2. VENTILACION POR VG () | | 2. ING UCIN _____ | | 1.2 HCO3 < 12 mEq/L () () | |
| Tiempo _____ | | 3.12 HRS _____ | | 2. CARGA CRISTALOIDEOS () () | |
| 3. CPAP NASAL () | | 4.24 HRS _____ | | 2.1 NO. DE CARGAS _____ | |
| Tiempo _____ | | 5.48 HRS _____ | | 2.2 DOSIS _____ | |
| 29. MORBILIDADES EN 72 HRS. | | 6.72 HRS _____ | | 2.3 TIEMPO DE ADMIN _____ | |
| SI NO | | EN PRIMEROS 7 DÍAS: | | 3. CORRECCION DE BINA () () | |
| 1. SDR () () | | 7. pH MIN _____ 8. PaCO2 MIN _____ | | 3.1 TIEMPO DE ADMIN _____ | |
| 2. SEPSIS TEMPRANA () () | | 9. PaCO2 MAX _____ 10. PO2 MIN _____ | | 3.2 NO. DE CORRECCIONES _____ | |
| 3. ASFIXIA NEONATAL () () | | | | | |
| 4. RCIU () () | | | | | |
| | | | | 4. HIPONATREMIA 1. SI () 2. NO () | |
| | | | | 4.1 125-135 () 120-124.9 () < 120 () | |
| | | | | 4.2 CORRECCION () () | |
| | | | | 4.3 TIEMPO EN QUE CORRIGIÓ _____ | |
| | | | | 4.4 AUMENTO DE mEq EN 24 HRS. _____ | |
| | | | | 5. HIPERNATREMIA >150 () () | |
| | | | | 6.1 COR. AGUA LIBRE () () | |
| | | | | 6.2 TIEMPO CORRECCION _____ | |
| | | | | 7. HIPERGLUCEMIA > 180 () () | |
| | | | | 7.1 INSULINA () () | |
| 32. ALT. HEMOD. EN 7 DIAS DVEU. | | 3. AMINAS EN 7 DVEU | | 34. TRANSFUSIONES EN 7 DVEU | |
| 1. PRESION ARTERIAL MEDIA | | 3.1 DOBUTAMINA SI () NO () | | 1. TRANSFUSION SI () NO () | |
| 1.1 PAM ADMISION _____ | | DOSIS _____ HRS _____ | | PAQUETE GLOBULAR () | |
| 1.2 PAM MIN/MAX _____ | | 3.2 DOPAMINA SI () NO () | | NIVEL DE HB Y HTO ____/____ | |
| 1.3 24 HRS ____/____ | | DOSIS _____ HRS _____ | | DOSIS _____ | |
| 1.4 48 HRS ____/____ | | 3.3 ADRENALINA SI () NO () | | No. DE UNIDADES _____ | |
| 1.5 72 HRS ____/____ | | DOSIS _____ HRS _____ | | 2. PLAQUETAS () | |
| EN PRIMEROS 7 DIAS PAM: | | 33. COMPLIC. EN 7 DIAS DVEU | | NIVEL DE PLAQUETAS _____ | |
| 1.6 MIN ____/1.7 MAX _____ | | SI NO | | DOSIS _____ | |
| | | CRISIS CONVULSIVAS () () | | No. DE UNIDADES _____ | |
| | | PARO CARDIORRESP. () () | | 3. PLASMA () | |
| | | PNEUMOTORAX () () | | TTP _____ | |
| | | HEMORRAGIA PULM () () | | DOSIS _____ | |
| | | APNEAS () () | | No. DE UNIDADES _____ | |
| | | ECN () () | | 4. CRIOPRECIPITADOS () | |
| | | CID () () | | DOSIS _____ | |
| | | PCA () () | | No. DE UNIDADES _____ | |
| | | FALLA RENAL () () | | | |
| | | ESTADO DE CHOQUE () () | | | |
| 2. CRISTALOIDE POR HIPOTENSION O BAJO GASTO | | | | | |
| 1. SI () 2. NO () | | | | | |
| 2.1 NO. DE CARGAS _____ | | | | | |
| 2.2 DOSIS _____ | | | | | |
| 2.3 TIEMPO DE ADMIN _____ | | | | | |
| | | | | 35. MEDICAMENTOS EN 7 DVEU | |
| | | | | SI NO | |
| | | | | 1.1 DFH () () | |
| | | | | 1.2 MIDAZOLAM () () | |
| | | | | 1.2.1 BOLOS () () | |
| | | | | 1.2.2 DOSIS _____ | |
| | | | | 1.2.3 INFUSION () () | |
| | | | | 1.2.4 DOSIS _____ | |
| | | | | 1.3 AMINOFILINA () () | |
| | | | | 1.4 TX PCA () () | |
| | | | | CUAL _____ | |
| | | | | 1.5 FENTANYL () () | |
| | | | | 1.5.1 BOLOS () () | |
| | | | | 1.5.2 DOSIS _____ | |
| | | | | 1.5.3 INFUSION () () | |
| | | | | 1.5.4 DOSIS _____ | |
| | | | | 1.6. SURFACTANTE () () | |
| | | | | 1.6.1 HRAS DE VIDA AL ADMINISTRARLO _____ | |
| | | | | 1.6.2 No. DE DOSIS _____ | |
| | | | | | |
| | | | | 36. ULTRASONIDO EN LOS PRIMEROS 7 DIAS DVEU | |
| | | | | EDAD AL USGT: _____ | |
| | | | | FECHA _____ | |
| | | | | NORMAL () | |
| | | | | HIV GRADO I () | |
| | | | | HIV GRADO II () | |
| | | | | HIV GRADO III () | |
| | | | | HIV GRADO IV () | |
| | | | | OBSERVACIONES: | |

Anexo 2. Factores de riesgo en la patogenia de la hemorragia intraventricular.

| Principal mecanismo patogénico | Mecanismos secundarios | Factores de riesgo |
|---|--|--|
| 1. Alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral. | Fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral. | Hipoxia |
| | | Hipercapnia |
| | | Acidosis severa |
| | | Asincronía con el ventilador mecánico. |
| | | SDR severo |
| | | Conducto arterioso persistente |
| | | Aspiraciones frecuentes de la vía aérea. |
| | Presión cerebral venosa alta | Infusiones rápidas de bicarbonato. |
| | | Neumotórax |
| | Presión sanguínea anormal | Presiones de ventilación altas |
| | | Trabajo de parto prolongado y vaginal. |
| | | Hipotensión |
| | | Hipertensión |
| Presión pasiva en la circulación | Sepsis | |
| | Deshidratación | |
| | Prematuridad extrema y peso ≤ 1000 g | |
| 2. Fragilidad inherente de la vasculatura de la matriz germinal | Empeora tras daño inflamatorio a la barrera hematoencefálica | Clínica inestable resultado de compromiso respiratorio, sepsis, etc. |
| | | Insulto hipóxico isquémico |
| 3. Alteraciones en la coagulación y plaquetas. | Falla en la hemostasia | Sepsis |
| | | Trombocitopenia |
| | | Coagulopatía intravascular diseminada |

Anexo 3. Clasificación de hemorragia intraventricular según Papile.

| Clasificación de Papile por Tomografía Axial Computarizada | |
|--|---|
| Hemorragia grado I | Sangrado limitado a la matriz germinal (origen principal de la hemorragia). |
| Hemorragia grado II | Hemorragia en algún ventrículo lateral sin dilatación del ventrículo. |
| Hemorragia grado III | Se presenta sangrado en un ventrículo lateral, provocando dilatación del mismo. |
| Hemorragia grado IV | Es una hemorragia intraventricular más hemorragia parenquimatosa. |

Anexo 4. Clasificación de hemorragia intraventricular según Volpe.

| Clasificación de Volpe por Ultrasonido Transfontanelar | |
|--|--|
| Hemorragia grado I | Sangrado limitado a la matriz germinal (origen principal de la hemorragia). |
| Hemorragia grado II | Cuando se presenta en un ventrículo lateral con sangrado en menos del 50% del diámetro ventricular. |
| Hemorragia grado III | Se presenta sangrado en un ventrículo lateral, en más del 50% del diámetro, provocando dilatación del mismo. |
| Hemorragia grado III con extensión parenquimatosa | Hemorragia intracerebral u otra lesión parenquimatosa. |

Anexo 5. Clasificación de leucomalacia periventricular. Escala de De Vries.

| Clasificación de De Vries | |
|---------------------------|---|
| Grado I | Densidades periventriculares transitorias, que persisten por 7 días o más. |
| Grado II | Densidades periventriculares transitorias, que evolucionan a pequeños quistes localizados en área frontoparietal. |
| Grado III | Densidades periventriculares, que evolucionan a lesiones quísticas extensas periventriculares. |
| Grado IV | Densidades que se extienden a la profundidad de la materia blanca evolucionando a lesiones quísticas extensas. |