



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología**  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“EVALUACIÓN DEL TIEMPO DE PRESENTACIÓN DEL PRIMER  
EVENTO HEMORRÁGICO INTRAVENTRICULAR EN LOS RECIÉN  
NACIDOS MENORES DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN”**

**T E S I S**

para obtener el Título de  
**ESPECIALISTA EN NEOANTOLOGÍA**

**PRESENTA**

DR. EDGAR ALBERTO JORGE CHANG

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO

Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología

DR. RENÉ HUMBERTO BARRERA REYES

Asesor de Tesis



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

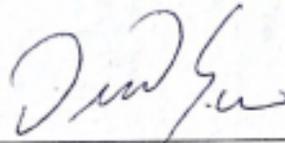
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

**AUTORIZACIÓN DE TESIS:**

**EVALUACIÓN DEL TIEMPO DE PRESENTACIÓN DEL PRIMER EVENTO  
HEMORRÁGICO INTRAVENTRICULAR EN LOS RECIÉN NACIDOS MENORES  
DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN**



---

**DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ**  
Directora de Educación en Ciencias de la Salud  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO**  
Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**DR. RENÉ HUMBERTO BARRERA REYES**  
Tutor (a) de Tesis  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**DR. RENÉ HUMBERTO BARRERA REYES**  
Asesor (a) Metodológico  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

## INDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Epidemiología .....	2
4. Fisiología .....	3
5. Etiología .....	4
6. Fisiopatología.....	5
7. Cuadro clínico .....	6
8. Tratamiento .....	8
9. Complicaciones .....	9
10. Medidas de neuroprotección .....	9
11. Material y métodos .....	10
12. Análisis estadístico .....	10
13. Resultados .....	10
14. Discusión .....	15
15. Conclusiones .....	16
16. Implicaciones futuras.....	17
17. Bibliografía.....	17

# EVALUACIÓN DEL TIEMPO DE PRESENTACIÓN DEL PRIMER EVENTO HEMORRÁGICO INTRAVENTRICULAR EN LOS RECIÉN NACIDOS MENORES DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN

## RESUMEN

La hemorragia intraventricular es una causa importante de daño cerebral en el recién nacido pretérmino, con una mayor incidencia en los menores de 32 semanas de gestación, con un tiempo de presentación descrito en las primeras horas de vida, por lo que en este trabajo buscamos el momento más común en el que se presenta la patología en nuestra población, asociando factores protectores y de riesgo como determinantes de ésta.

Se analizaron todos los nacimientos de enero 2017 a diciembre 2021 excluyendo a los mayores de 32 semanas de gestación y los que no contaban con datos suficientes en el expediente electrónico. Se obtuvo un total de 492 pacientes sin variabilidad estadísticamente significativa entre peso y edad gestacional.

La hemorragia intraventricular la diagnosticamos en 128 de los pacientes (26%) con una mediana de presentación al séptimo día de vida, siendo el uso de esteroides el único factor protector identificado ( $p < 0.001$ ); identificamos como principales factores de riesgo la acidosis ( $p < 0.001$ ) así como uso de ventilación mecánica ( $p < 0.001$ ). Comparamos el tipo de presentación (tardía vs temprana) y los factores protectores y de riesgo, sin identificar uno estadísticamente significativo.

Este trabajo demuestra que el tiempo de presentación de la hemorragia intraventricular en la población del Instituto Nacional de Perinatología es de presentación tardía, asociado al uso de esquemas completos de esteroides prenatales, con principales factores de riesgo acidosis y uso de ventilación mecánica.

## ABSTRACT

Intraventricular hemorrhage is a major cause of brain damage in the preterm new born, with a greater incidence in those born before 32 weeks of gestation, appearing in the first hours of life, this is why in this investigation we looked for the most common moment in which it appears in our population, we tried also to associate with protective factors and risk factors.

All births from January 2017 to December 2021 were analyzed, excluding those who were born with a gestational age greater than 32 weeks and those that had an incomplete clinical file. We collected a total of 492 patients no statistical variability between birth weight and gestational age.

Interventricular hemorrhage was diagnosed in 128 patients (26%) with an average of appearance at the seventh day of life, steroid use was the only protective factor identified ( $p < 0.001$ ); we also identified as major risks factor for intraventricular hemorrhage the presence of acidosis ( $p < 0.001$ ), mechanical ventilation ( $p < 0.001$ ).

We also compared the moment when intraventricular hemorrhage appears (early vs late appearance) with protective and risk factors, we didn't find any no statistical significance in the results.

Our investigation shows that the appearance time of intraventricular hemorrhage in Instituto Nacional de Perinatología population is characterized to be of late presentation, associated with prenatal steroid use and that the main risk factors are mechanical ventilation and acidosis.

## INTRODUCCIÓN

Un recién nacido prematuro, es aquel que nace antes de las 37 semanas de gestación (SDG). Los recién nacidos pretérmino se pueden clasificar como: extremadamente prematuros ( $< 28$  SDG), muy prematuros (28 - 32 SDG), moderadamente prematuro (32 - 33 SDG), o prematuro tardío (34 - 36 SDG). De acuerdo con el peso al nacimiento, los recién nacidos pretérmino se pueden clasificar como: peso bajo ( $< 2500g$ ), peso muy bajo ( $< 1500g$ ), o peso extremadamente bajo ( $< 1000g$ ). Actualmente la mayoría de las muertes neonatales se presentan en los pretérmino, con una relación importante a menor edad gestacional y del peso al nacer; por lo que las edades gestacionales menores y el peso bajo, están asociados con un incremento en el riesgo de retraso en el desarrollo. <sup>(1)</sup>

La hemorragia de la matriz germinal - intraventricular (HMGI), es la complicación neurológica más importante en los recién nacidos pretérmino. Es ocasionada por la ruptura de los vasos sanguíneos de la matriz germinal, siendo ésta una estructura altamente vascularizada que se encuentra en la región subependimaria periventricular, que es una fuente de células neuronales y gliales en el cerebro inmaduro que migrarán durante el desarrollo cerebral en la etapa fetal. <sup>(1)</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de los nacimientos prematuros varía significativamente de la región geográfica, siendo mayor en países de bajos recursos (11.8%), seguida de los países en desarrollo (11.3%), y en los países desarrollados (9.3%). <sup>(1)</sup>

Los pacientes prematuros tienen mayor riesgo de desarrollar patologías asociadas, principalmente: respiratorias (síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar), cardiológicas (persistencia de conducto arterioso), o de alteraciones en el neurodesarrollo. Las comorbilidades más importantes, asociadas

con mayor mortalidad son: la HMGI, el síndrome de dificultad respiratoria, y la enterocolitis necrosante. <sup>(1)</sup>

Con el desarrollo de la neonatología y la obstetricia y con el uso antenatal de corticosteroides y de sulfato de magnesio <sup>(2)</sup>, la mortalidad de los recién nacidos pretérmino ha disminuido con mejores índices de sobrevivencias, sin embargo, la incidencia de complicaciones neurológicas se ha incrementado, incluyendo alteraciones en el neurodesarrollo y alteraciones funcionales. Los pacientes prematuros extremos y/o con peso bajo al momento del parto, nacen en un momento crítico de inmadurez cerebral, por lo que mantener un adecuado neurodesarrollo es un reto. <sup>(1)</sup>

## FISIOLOGÍA

En los fetos con un crecimiento normal entre la semana 25 a 37 de gestación, el volumen cerebral incrementa en un 230%, el tronco encefálico aumenta en un 134%, y el cerebelo en un 384%.

A partir de la semana 24 de gestación: la sustancia gris de la corteza cerebral madura, desaparece la glía radial, las conexiones complejas se incrementan, y el plegamiento cortical y los giros se hacen más complejos. En la sustancia blanca hay un mayor desarrollo de axones, células gliales y oligodendrocitos. <sup>(1)</sup> Los precursores gliales formarán oligodendrocitos, astrocitos de la sustancia blanca, neuronas GABAérgicas en el tálamo y en la corteza cerebral. Inicialmente, la matriz germinal rodea todo el sistema ventricular fetal e inicia su involución después de la semana 32, desapareciendo completamente al término de la gestación, por lo que disminuye el riesgo de hemorragia a partir de la semana 32. <sup>(1)</sup>

En el cerebro de los menores de 32 semanas de gestación, la sustancia blanca está ocupada por oligodendrocitos prematuros y células precursoras de oligodendrocitos, que son mucho más sensibles a la excitotoxicidad y al estrés oxidativo en comparación a los oligodendrocitos maduros. En los pacientes de peso muy bajo, aproximadamente al momento del nacimiento, los precursores gliales se encuentran en proceso de migración a la corteza cerebral, por lo que las alteraciones en esta etapa pueden resultar en un déficit de oligodendroglia y de precursores de astrocitos que pueden afectar el desarrollo cortical y de mielinización. <sup>(1)</sup>

La matriz germinal tiene un objetivo metabólico altamente funcional, con regiones de angiogénesis intensa comparada con la corteza cerebral. La angiogénesis es promovida por la secreción *in-situ* del factor de crecimiento epitelial vascular (VEGF) y la angioproteína (ANGPT). Además, se ha descrito un eje de angiogénesis placentario - cerebral. El factor de crecimiento placentario (PIGF) también ha sido descrito en la angiogénesis del cerebro fetal <sup>(2)</sup>

## ETIOLOGÍA

La HMGI es una patología multifactorial en la que todos los factores de riesgo de prematurez y de estrés oxidativo, tales como: infecciones, gestaciones múltiples, o hematoma retroplacentario, son responsables de alteraciones en la homeostasis y del flujo sanguíneo. En los pacientes pretérminos, la autorregulación cerebral se encuentra comprometida en comparación con los neonatos de término. Cuando la autorregulación cerebral se encuentra comprometida, la presión arterial media se encontrará disminuida a pesar de la hipoperfusión cerebral; en el periodo de adaptación a la vida neonatal, hay un incremento de las resistencias vasculares. En los prematuros, este estrés vascular está pobremente compensando, lo que condiciona daño endotelial y riesgo de hemorragias. <sup>(2)</sup>

La persistencia de conducto arterioso, condición frecuente en los prematuros, produce incremento en el gasto cardiaco del ventrículo izquierdo, con disminución de las resistencias vasculares lo que ocasiona hipoperfusión cerebral. Otra condición que altera el flujo sanguíneo cerebral son las fluctuaciones en el pH sanguíneo. La acidosis respiratoria puede ocasionar variaciones en el flujo sanguíneo sistémico produciendo vasodilatación cerebral. <sup>(2)</sup>

Las alteraciones en la coagulación son un tema en discusión como factor de riesgo, sin embargo, la trombocitopenia, condición frecuente en los prematuros, es un factor independiente para la presencia y extensión del sangrado en comparación con pacientes sin trombocitopenia. Una causa frecuente de trombocitopenia es la aloinmunización, o hipoxia crónica asociada a preeclampsia. La trombocitopenia de presentación tardía (> 72 horas de vida) está principalmente relacionada a estados inflamatorios.

La sepsis es usualmente asociada a un incremento en niveles de trombotocina para compensar el consumo plaquetario secundario al estado inflamatorio. Este proceso es inmaduro en los prematuros, por lo que presentan una incapacidad en recobrar el conteo plaquetario normal. Así mismo, alteraciones de coagulación demostradas por niveles anormales del coeficiente internacional normalizado (por sus siglas en inglés INR), antitrombina III y fibrinógeno, son comunes. <sup>(2)</sup>

Se han identificado genes relacionados con la presentación de la HMGI, entre ellos, los involucrados con la organización vascular, así como los relacionados con patologías de coagulación e inflamación. El *COL4A1* es un gen que codifica procolágeno tipo 4 (estabilizador vascular); el *NOS3* es un codificador de óxido nítrico endotelial asociado con alteración en la regulación cerebral en neonatos; de igual forma, variantes en el gen de la endotelina 1 (*END1*), y variantes en los genes que codifican interleucinas, como la interleucina 1  $\beta$  o factor de necrosis tumoral. <sup>(2)</sup>

En el número de intentos de intubación durante la reanimación, se ha demostrado el incremento de riesgo de hemorragia severa, así como nacimientos

entre las 00:00 horas y las 07:00 horas, siendo un factor de riesgo independiente.  
(3)

## **FISIOPATOLOGÍA**

La inmadurez del sistema nervioso central se basa en: la fragilidad de las estructuras vasculares de la matriz germinal, la baja migración neuronal, la escasa mielinización de la sustancia blanca, y en el crecimiento exponencial de la sustancia gris. Estas limitaciones dan como resultado diferentes tipos de lesiones cerebrales en los pacientes pretérminos, entre ellas: lesión en la sustancia blanca (asociada con alteraciones neuronales y de axones en la corteza cerebral y de la sustancia gris), hemorragias intracraneales, lesiones cerebelosas, leucomalacia periventricular, o infartos hemorrágicos periventriculares con la complicación de hidrocefalia posthemorrágica o ventriculomegalia posthemorrágica. <sup>(1)</sup>

Posterior a la ruptura de los vasos sanguíneos, la sangre es depositada en el espacio intraventricular y los eritrocitos son lisados, liberando hemoglobina en el líquido cefalorraquídeo intraventricular y en la sustancia blanca periventricular. La hemoglobina es altamente reactiva y espontáneamente se auto oxida de oxígeno hemoglobina a metahemoglobina y iones superóxido. El grupo hem es convertido en hemosiderina, el cual puede pasar del líquido cefalorraquídeo y depositarse en el cerebro y en la superficie del cerebelo, dañando sus estructuras, y alterando el desarrollo normal de la corteza. La degradación del grupo hem produce bilirrubinas, monóxido de carbono y hierro libre; el hierro libre puede generar especies reactivas de oxígeno que pueden dañar lípidos, proteínas, y ADN. Puede también depositarse entre las membranas celulares con efectos citolíticos, y con una muerte celular periventricular como consecuencia. La HMGI produce pérdida de células progenitoras y gran lesión de la sustancia blanca secundarias al estrés oxidativo y a la presión, contribuyendo de esta forma a la patogénesis de leucomalacia periventricular. Aún hemorragias pequeñas pueden producir efectos negativos en la señalización de la migración neuronal y glial de los cerebros inmaduros. <sup>(1)</sup>

La HMGI, puede ocurrir excepcionalmente en los pacientes de término, probablemente asociado a factores de riesgo maternos o a asfixia severa durante el nacimiento, representando el 3-5% de los casos. En estas ocasiones, la hemorragia se produce en los plexos coroideos y en menos ocasiones en la matriz germinal. Por este motivo la HMGI, es casi exclusiva de los pretérmino, especialmente menores de 1500g y/o menores de 32 SDG, los cuales son más vulnerables a: isquemia y sangrado debido a la inmadurez del SNC, inestabilidad hemodinámica, dificultad para autorregular el flujo sanguíneo cerebral y para compensar las fluctuaciones; además de alta sensibilidad a hipoxia y cambios en osmolaridad y en la presión. Como consecuencia de los cambios en la presión sanguínea, en la presión arterial de dióxido de carbono y en el flujo sanguíneo cerebral, los pretérmino no logran compensarlos con lesión en los vasos sanguíneos de la matriz germinal, ocasionando sangrado. La fragilidad de los capilares está dada por la red capilar con vasos largos y de paredes endoteliales débiles, capas

endoteliales con pocos pericitos, lámina basal inestable como consecuencia de la disminución de la expresión de fibrinonectina y deficiencia de colágeno, barrera hemato encefálica con prolongaciones de astrocitos discontinuos, estructura débil de citoesqueletos, o falta de autorregulación de la vasculatura para modular la luz del vaso con las fluctuaciones hemodinámicas. La matriz germinal tiene una vasculatura con una tasa metabólica alta que predispone a la ruptura del área subependimal. <sup>(1)</sup>

## CUADRO CLÍNICO

Normalmente, la HMGI se desarrolla en los primeros días de vida, y excepcionalmente se produce durante el nacimiento. En más del 90% de los casos, aparece en la primera semana de vida, siendo rara la presentación después del tercer día de vida.<sup>(1)</sup> Estudios realizados con ultrasonidos seriados, determinaron que la mayoría de los pacientes presentan HMGI en las primeras 24 - 48 horas posteriores al nacimiento <sup>(3)</sup>, algunos autores como Valdez refieren que más del 50% de los pacientes desarrollarán HMGI en las primeras 24 horas posteriores al nacimiento, y el 90% lo presentará durante la primer semana de vida <sup>(6)</sup>, otros autores refieren que es poco común la presentación después del quinto día de vida extrauterina <sup>(3,4,5)</sup>. Por lo que se recomienda realizar ultrasonido transfontanelar en todos los recién nacidos menores de 32 SDG y en todos los recién nacidos mayores de 32 SDG con factores de riesgo o que presentan alteraciones neurológicas, el protocolo de tamizaje varía de centro a centro pero se recomienda realizarse en las primeras 24 horas de vida, y en los días 3, 7, 14, y 28 de vida extrauterina y previo al egreso.<sup>(4)</sup> Sin embargo, el estándar de oro es la resonancia magnética, ya que tiene mayor sensibilidad para determinar lesiones en la sustancia blanca. <sup>(4)</sup>

La HMGI, en los días siguientes, puede producir un bloqueo del drenaje venoso terminal, afectando al parénquima adyacente y desarrollando ventriculomegalia por obstrucción de la circulación del líquido cefalorraquídeo.<sup>(1)</sup> Se han realizado diversas clasificaciones para estadificar la severidad, entre las más utilizadas son la clasificación de Papile utilizando criterios tomográficos, y la clasificación de Volpe utilizando criterios ultrasonográficos <sup>(1,5)</sup>

Clasificación tomográfica de Papile *et al.*, basada en criterios tomográficos:

- I. Hemorragia localizada sólo en el área subependimaria
- II. Hemorragia intraventricular sin dilatación ventricular
- III. Hemorragia intraventricular con dilatación ventricular Hemorragia parenquimatosa que corresponde a infartos venosos periventriculares con evolución hemorrágica.
- IV. Hemorragia parenquimatosa que corresponde a infartos venosos periventriculares con evolución hemorrágica.

Actualmente, el grado IV no se considera una propagación de la hemorragia original, sino una consecuencia de la obstrucción del drenaje venoso, con un infarto venoso consecuente y una hemorragia del tejido adyacente. (1,5)

Clasificación de Volpe *et al.*, basada en criterios ultrasonográficos:

- I. Hemorragia confinada al área subependimaria
- II. Hemorragia que penetra a los ventrículos laterales ocupando menos del 50% sin dilatación ventricular.
- III. Hemorragia con infiltración ventricular mayor al 50% y dilatación ventricular
- IV. Hemorragia ventricular que se extiende al parénquima adyacente.

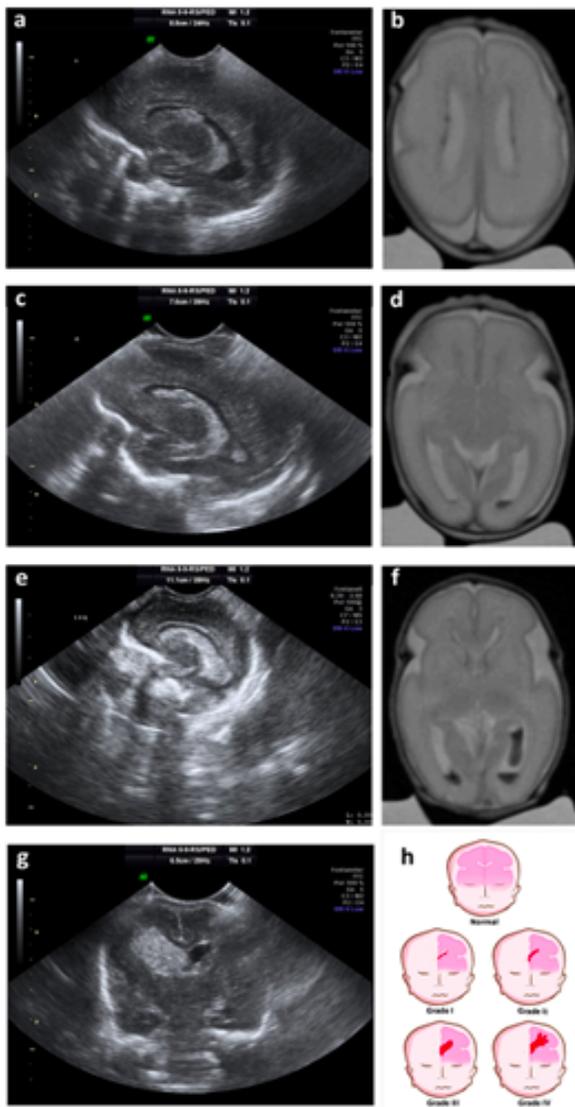


Imagen 1: Tomada de 1 ultrasonido y resonancia magnética que muestran los diversos grados de hemorragia.

Desde 1970 el ultrasonido cerebral (USC) ha sido la piedra angular para el diagnóstico, con una sensibilidad del 96% y especificidad del 94%. A nivel mundial, es el estudio de gabinete más accesible de neuroimagen en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), siendo de fácil acceso, libre de radiación no invasivo; sin embargo, los hallazgos son operador dependiente, y lesiones menores o cerebelosas son difíciles de diagnosticar. <sup>(5)</sup>

La resonancia magnética (RM) es superior al ultrasonido, detectando alteraciones en la sustancia blanca, hemorragias y lesiones quísticas. Aunque la utilización de la RM se ha incrementado, aún no se encuentra disponible en la mayoría de los centros hospitalarios; requiere sedación del paciente en la mayoría de las ocasiones y no se sugiere en pacientes con deterioro clínico. Actualmente se sugiere su uso para pacientes con cuadros severos, (HMGIV grados III/IV), dilatación ventricular post hemorrágica, o leucomalacia grado III/IV. <sup>(5)</sup>

Basados a la edad de presentación, el 40.6% de los recién nacidos pretérmino se detecta HMGIV en los primeros 3 días de vida extrauterina, 50% para el quinto día de vida extrauterina y el 71.5% presentan el cuadro al séptimo día de vida. <sup>(5)</sup>

En muchos de los casos, el cuadro clínico es silente y se detecta con ultrasonidos craneales de rutina. En algunos casos, los pacientes presentan cambios sutiles en el estado de alerta, movimientos de las extremidades, tono o movimientos oculares en las primeras horas o días siguientes a la lesión. En casos severos, se puede presentar un deterioro súbito del estado de alerta con el paciente estuporoso, posturas de descerebración, crisis convulsivas, o hipotonía <sup>(1)</sup>

Se han descrito tres tipos de presentación: I) deterioro catastrófico: súbito, con acidosis metabólica e hipotensión severas, estado de coma, postura de descerebración, crisis convulsivas, alteraciones en los nervios craneales, II) paulatino: cambios clínicos graduales, con cambios en los movimientos generales, III) silente: cuadro clínico asintomático, siendo este el más común presentándose hasta en el 50% de los casos. <sup>(3)</sup>

## **TRATAMIENTO**

No existe un tratamiento específico que delimite el daño de la hemorragia o su extensión una vez que se ha presentado. Sin embargo, se ha descrito el uso de eritropoyetina recombinante (rEPO) en la reducción de la incidencia de HMGI severa y en la mejoría del neurodesarrollo en los pacientes pretérmino. <sup>(3)</sup>

El tratamiento actual es de soporte y con el objetivo de mantener una adecuada perfusión cerebral, minimizar el daño neurológico y la detección temprana de complicaciones. Dentro de las estrategias para mantener un adecuado soporte se encuentran la adecuada resucitación hídrica para preservar la perfusión cerebral y evitar la hipotensión e hipertensión; una adecuada oxigenación y ventilación, evitando la hipo/hipercapnia así como un adecuado equilibrio ácido base además de un correcto apoyo nutricional, con un apropiado manejo de crisis convulsivas. <sup>(3)</sup>

## **COMPLICACIONES.**

La HMGI está asociada con dilatación ventricular y lesiones difusas de la sustancia blanca (glisosis difusa, lesiones quísticas periventriculares) diagnosticadas por ultrasonido craneal o resonancia magnética cerebral. Estas complicaciones pueden dar como resultado atrofia cerebral. Secundario a la mala reabsorción de líquido cefalorraquídeo la HMGI es responsable de 15 -33% de hidrocefalia post hemorrágica de los recién nacidos pretérminos.

Aproximadamente el 10% de los RNPT con HMGI desarrollarán parálisis cerebral, y estos pacientes presentarán diplejía espástica en la que ambas piernas se encontrarán afectadas. Otros estudios reportan hasta el 42% de parálisis cerebral en pacientes con hemorragia severa. Otras complicaciones que se reportan son alteraciones visuales (26% en los pacientes con hemorragia grado I y hasta 45% en los pacientes con hemorragia grado III), pérdida de la audición que puede afectar hasta el 3% de los escolares. Los pacientes con antecedente de HMGI se encuentran en mayor riesgo de presentar alteraciones neuropsiquiátricas como trastornos del espectro autista, déficit de atención e hiperactividad, ansiedad, depresión, comportamientos antisociales, además de alteraciones cognitivas, en comparación con los pacientes de término. <sup>(1)</sup>

La atrofia cerebelar sin datos de hemorragia, se ha descrito como una secuela común de inmadurez severa. La HMGI puede exacerbar la leucomalacia periventricular quística, de igual forma lesiones focales pueden ser secundarias a HMGI. La sustancia blanca en el sitio de la hemorragia se vuelve necrótica, resultando en la destrucción del tejido, ocasionando lesiones quísticas de la sustancia blanca pudiendo ser uni o bilaterales, estando asociadas a secuelas neurológicas en etapas de mayor edad. <sup>(3)</sup>

## **MEDIDAS DE NEUROPROTECCIÓN**

La aplicación de esteroides prenatales, así como la administración de sulfato de magnesio en mujeres con riesgo de partos pretérmino, ha sido asociado a una disminución de HMGI y por lo tanto delimitan el riesgo de muerte y parálisis cerebral en los pretérminos sobrevivientes. Los mayores efectos se pueden notar en los pacientes menores de 33 SDG, los efectos de ambas estrategias se encuentran en estabilizar la presión arterial y el flujo sanguíneo cerebral en el pretérmino, así como la aceleración de la maduración cerebral y pulmonar por medio de un efecto anti inflamatorio. <sup>(2)</sup>

La rEPO, tiene un efecto neuroprotector asegurando la neurogénesis y oligodendrogénesis, además de promover la recuperación neurológica después de una lesión, aunque los estudios a largo plazo con impacto en el neurodesarrollo continúan siendo no concluyentes. <sup>(3)</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, con la base de datos de nacimientos del Instituto Nacional de Perinatología de la Ciudad de México en el periodo comprendido del 01 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2021. Se incluyeron los nacimientos de aquellos pacientes menores de 32 semanas de gestación encontrándose un total de 589 pacientes, de los cuales se descartaron 97 pacientes por no contar con datos completos en el expediente electrónico del Instituto.

Se registraron las características demográficas y clínicas de la población de estudio como edad gestacional, peso al nacimiento, tipo de nacimiento, vía de nacimiento y uso de esteroides prenatales. Así como aquellas variables identificadas en la literatura internacional como principales factores de riesgo para desencadenar la patología motivo de nuestro estudio, las cuales fueron tomadas del expediente electrónico.

Así mismo, se realizó una búsqueda de los pacientes diagnosticados con hemorragia intraventricular por medio de ultrasonografía, determinando el día de vida extrauterina en que fue diagnosticada.

### ***Tamaño de muestra***

No se calculó tamaño de muestra ya que se incluyeron el 100% de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección mencionados previamente.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico, se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para conocer la distribución de los datos. Las variables cuantitativas continuas con distribución no normal se presentan como medianas y rango intercuartilar.

En el caso de las variables cualitativas se utilizó estadística descriptiva con determinación de frecuencias y porcentajes. Se realizó la comparación de las variables involucradas utilizando la prueba de Chi-cuadrada ( $X^2$ ) considerando un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

El análisis se realizó con el paquete estadístico jamovi (*The jamovi Project* (2021). *jamovi v.2.0* [Computer Software]. <https://www.jamovi.org>, Sidney, Aust.).

## RESULTADOS

Se incluyeron 589 pacientes con edad gestacional menor o igual a 32 semanas que nacieron en el Instituto en un periodo comprendido de enero del 2017 a diciembre del 2021, de los cuales 97 pacientes fueron excluidos por no completar con los criterios de inclusión, con una población de estudio de 492 pacientes. De éstos, el 51.6% fueron mujeres mientras que el 48.3% del total de la población fueron

hombres con una mediana de edad gestacional de 29 (27 – 30) (Tabla 1). Se identificó que el peso de los recién nacidos variaba de 800g hasta 1230 g, con una mediana de 1015 g; el tipo de nacimiento más común fue el de producto único en un 73.5%, mientras que el menos común fueron los productos de embarazos múltiples, en nuestro caso los embarazos de trillizos con 6.5% de los nacimientos. En cuanto a la vía de nacimiento más frecuente fue la vía abdominal con un total de 412 (83.7%) nacimientos.

La hemorragia intraventricular se diagnosticó en 128 (26%) de los recién nacidos menores de 32 semanas de gestación con una mediana de la fecha en la que tuvo presentación la hemorragia hacia el séptimo día de vida (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características clínicas y demográficas de la población de estudio (recién nacidos <32 semanas de gestación)

<b>Variables</b>	<b>n=492</b>
<b>Sexo, n (%)</b>	
<b>Mujer</b>	254 (51.6)
<b>Hombre</b>	224 (48.3)
<b>Edad gestacional (semanas)<sup>a</sup></b>	29 (27 - 30)
<b>Peso (g)<sup>a</sup></b>	1015 (800 – 1230)
<b>Tipo de nacimiento, n (%)</b>	
<b>Único</b>	362 (73.5)
<b>Gemelar</b>	98 (19.9)
<b>Trillizos</b>	32 (6.5)
<b>Vía de nacimiento, n (%)</b>	
<b>Eutócico</b>	78 (15.8)
<b>Cesárea</b>	412 (83.7)
<b>Distócico</b>	2 (0.4)
<b>Hemorragia intraventricular, n (%)</b>	
<b>Si</b>	128 (26)
<b>No</b>	364 (74)
<b>Día de vida extrauterina</b>	7 (3-14)

<sup>a</sup>Los datos se expresan como mediana (rango intercuartilar) y n (%) según corresponda.

Al estratificar por grupos a la población, analizando a los que presentaron hemorragia intraventricular vs. los que no, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo ( $p=0.27$ ), edad gestacional ( $p=0.77$ ) y peso ( $p=0.63$ ) (Tabla 2).

De igual forma se comparó la vía de nacimiento ( $p=0.47$ ) y el tipo de nacimiento ( $p=0.36$ ) como posibles factores determinantes para la presentación de

hemorragia intraventricular sin encontrarse valores estadísticamente significativos (Tabla 2).

Sin embargo, en el uso de esteroides como esquema de maduración pulmonar, se observó que aumentaron los casos de hemorragia intraventricular cuando no se completaba el esquema, presentando hemorragia el 49.2 % vs. 32.4% ( $p<0.001$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características clínicas y demográficas (divididas por evento hemorrágico)

Variables	Con hemorragia n=128	Sin hemorragia n=364	p
<b>Sexo, n (%)<sup>a</sup></b>			
Mujer	61 (47.6)	170 (46.7)	0.27
Hombre	67 (52.3)	194 (53.2)	
<b>Edad gestacional (semanas)<sup>a</sup></b>	29 (27 - 30)	29 (28-30)	0.77
<b>Peso (g)</b>	1053 (795 – 1248)	1045 (830- 1244)	0.63
<b>Tipo de nacimiento, n (%)</b>			
Único	90 (70.3)	262 (71.9)	0.36
Gemelar	26 (20.3)	81 (22.2)	
Trillizos	12 (9.3)	21 (5.7)	
<b>Vía de nacimiento, n (%)</b>			
Eutócico	23 (17.9)	53 (14.5)	0.47
Cesárea	104 (81.2)	310 (85.1)	
Distócico	1 (0.7)	1 (0.2)	
<b>Esteroides prenatales, n(%)</b>			
<b>Esquema completo</b>	52 (24)	163 (76)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Esquema incompleto</b>	63 (34.8)	118 (65.1)	
<b>Sin esquema</b>	13 (13.5)	83 (86.4)	
<b>Muerte temprana &lt; 7 días, n (%)</b>	4 (3.1)	13 (3.5)	0.94

<sup>a</sup>Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil) y n (%) según corresponda.

<sup>b</sup> Prueba de U-Man Whitney para variables continuas y  $X^2$  para variables categóricas. Se consideró significativo una  $p < 0.05$ .

Con respecto a las variables descritas como factores de riesgo para hemorragia intraventricular, que se observaron previo o durante el evento hemorrágico y que presentaron diferencias estadísticamente significativas fueron:

pH ácido 41.4 vs. 25.3 ( $p < 0.001$ ), el uso de ventilación mecánica 62.5 vs. 37.1 ( $p < 0.001$ ), sepsis ( $p = 0.01$ ), bicarbonato  $< 18$  ( $p = 0.004$ ), hipoxemia  $pO_2 < 35$  ( $p = 0.03$ ), hipercapnia  $pCO_2 > 55$  ( $p = 0.01$ ) e hipernatremia ( $p = 0.05$ ) (Tabla 3).

Los factores de riesgo descritos como hipertensión arterial sistémica (HAS), conducto arterioso permeable, no fueron factores determinantes para la presentación de hemorragia intraventricular, de igual forma encontramos que en estos pacientes la presencia de hipoglucemia no fue asociado a mayor presentación de hemorragia intraventricular ( $p = 0.062$ ) aunque si muestra cierta tendencia estadística (Tabla 3).

**Tabla 3.** Factores de riesgo para evento hemorrágico intraventricular

<b>Factores de riesgo, n (%)</b> <i>(previos o durante el diagnostico de hemorragia)</i>	<b>Con hemorragia n=128</b>	<b>Sin hemorragia n=364</b>	<b>p</b>
<b>HAS<sup>a</sup> neonatal</b>	11 (8.6)	16 (4.4)	0.07*
<b>Conducto arterioso permeable</b>	70 (54.7)	212 (58.2)	0.48
<b>Acidosis pH <math>&lt; 7.25</math></b>	53 (41.4)	92 (25.3)	<b><math>&lt; 0.001</math></b>
<b>Ventilación mecánica</b>	80 (62.5)	135 (37.1)	<b><math>&lt; 0.001</math></b>
<b>Bicarbonato <math>&lt; 18</math></b>	42 (32.8)	74 (20.3)	<b>0.004</b>
<b>Sepsis</b>	83 (64.8)	192 (52.7)	<b>0.01</b>
<b>Hipoxemia <math>pO_2 &lt; 35</math></b>	55 (43)	118 (32.4)	<b>0.03</b>
<b>Hipercapnia <math>pCO_2 &gt; 55</math></b>	42 (32.8)	78 (21.4)	<b>0.01</b>
<b>Hipernatremia</b>	24 (18.8)	48 (13.2)	<b>0.05</b>
<b>Hipoglucemia</b>	16 (12.5)	26 (7.1)	0.062*

<sup>a</sup>HAS: Hipertensión arterial sistémica

<sup>c</sup>Prueba de  $X^2$  para variables categóricas. Se consideró significativo una  $p < 0.05$ .

Se realizó una comparación dependiendo del tipo de presentación de la hemorragia intraventricular (tabla 4) y se indentificaron 40 pacientes que presentaron la patología en estudio en los primeros 3 días de vida (36%) y una presentación posterior a los 7 días de vida de 71 (64%). Por lo que realizamos un análisis entre este grupo de pacientes, encontrando que los esteroides prenatales

como factor protector, teniendo una p con tendencia a ser significativa, presentando la patología en análisis 27.5% de los pacientes de forma temprana vs 55% de pacientes que no tuvieron esquema completo, mientras que después de 7 días de vida el 49.3% de los pacientes presentaron hemorragia intraventricular aún con el antecedente de haber tenido esquema esteroideo completo. Con respecto a la severidad de la presentación encontramos que no hay una diferencia estadísticamente significativa al momento de ser diagnosticada, siendo en ambos grupos la hemorragia grado I la más común, con un porcentaje de presentación menor al 15% en los grados severos de la enfermedad (Grados III y IV). De igual forma, podemos mencionar que no se encontraron variaciones estadísticamente significativas en cuanto a los demás factores de riesgo cuando se compararon entre presentación temprana y tardía, ninguna de las variables presentó un resultado de la prueba de Xi cuadrada estadísticamente significativa

**Tabla 4.** Comparación entre presentación temprana y tardía de hemorragia intraventricular de acuerdo a factores protectores y de riesgo

<b>Variables n (%)</b>	<b>Presentación temprana &lt; 3 días n=40</b>	<b>Presentación tardía &gt; 7 días n=71</b>	<b>p</b>
<b>Esteroides prenatales,</b>			
<b>Esquema completo</b>	11 (27.5)	35 (49.3)	0.061
<b>Esquema incompleto</b>	22 (55)	30 (42.3)	
<b>Sin esquema</b>	7 (17.5)	6 (8.4)	
<b>Grado de hemorragia intraventricular</b>			
<b>Grado I</b>	30 (75)	56 (78.8)	0.521
<b>Grado II</b>	7 (17.5)	6 (8.4)	
<b>Grado III</b>	2 (5)	6 (8.4)	
<b>Grado IV</b>	1 (2.5)	2 (2.8)	
<b>Hipertensión sistémica arterial</b>	0	11 (15.4)	NA
<b>Conducto arterioso permeable</b>	18 (45)	32 (45)	0.279
<b>Ventilación mecánica</b>	25 (62.5)	41 (57.7)	0.268
<b>Acidosis pH &lt;7.25</b>	27 (67.5)	20 (28.1)	0.458
<b>Hipercapnia pCO2 &gt;55</b>	16 (40)	24 (33.8)	0.408
<b>Bicarboanto &lt; 18</b>	14 (35)	20 (28.1)	0.794
<b>Sepsis</b>	28 (70)	43 (60.5)	0.845

*°Prueba de X<sup>2</sup> para variables categóricas. Se consideró significativo una p <0.05.  
NA. No aplica*

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio no encontramos diferencia significativa entre peso y edad gestacional ya que se compararon pacientes del mismo grupo ya que la presentación más común de la hemorragia es en el grupo de edad de menores de 32 semanas de gestación.

Nosotros encontramos que el tiempo de presentación de la hemorragia intraventricular fue más común posterior a los 7 días de vida extrauterina (42.1%) lo que corresponde a lo descrito con Valdez <sup>(6)</sup> aunque difiere por 2 días en promedio con lo descrito por otros autores <sup>(3,4,5)</sup> y encontrándose tan tardíamente como posterior de 79 días de vida extrauterina.

En este trabajo, se observaron casos en los que la hemorragia se presentó después de 35 días de vida extrauterina aún con edades corregidas mayores de 32 semanas, en las que se esperaría menor riesgo de sangrado al encontrarse madurez de la matriz germinal, sin embargo, estos casos podrían corresponder a lo descrito con otros autores, refiriéndose a los eventos de asfixia aguda severa como etiología de sangrado en pacientes de término. <sup>(1,2,5)</sup>,

Desde el 2006 con la revisión sistemática de uso de esteroides prenatales hasta la actualización que se dio en el 2017 se han comentado todos los factores protectores que se tienen por el uso de esteroides prenatales entre los que se tienen dos que consideramos de relevancia por el objetivo de nuestra investigación y uno de ellos es la prevención de sepsis dentro de las 48 h posteriores al nacimiento y la disminución de la presencia de hemorragia subependimaria e intraventricular. En nuestro estudio corroboramos la efectividad de un esquema completo de esteroides prenatales, con una disminución de los casos (24% vs. 76%  $p < 0.001$ ) coincidiendo con lo descrito en la literatura internacional, <sup>(1,4,5)</sup> sin embargo, también observamos que las pacientes que no completaron esquema de esteroide prenatal tuvieron menor presentación de hemorragia intraventricular (34.8% vs. 65.1%  $p < 0.001$ ) lo que comprueba que una dosis puede ser efectiva para la prevención e la hemorragia intraventricular<sup>(9,10)</sup>. Lo que toma mayor importancia al realizar una comparación en el grupo del tipo de presentación de la hemorragia intraventricular, ya que se observa una disminución en la presentación de sepsis, factor que puede estar determinado, como descrito por otros autores, al uso de esteroides prenatales. <sup>(3,9,10)</sup>

En relación con las variables que en otras investigaciones son conocidas como factores de riesgo para la presentación de esta patología, en nuestra investigación no fueron significativas, como es la hipertensión arterial sistémica ni el conducto arterioso permeable ( $p=0.07$  y  $p=0.48$  respectivamente), probablemente asociado al diagnóstico temprano que realizamos en el Instituto o al tratamiento hídrico restrictivo de estas patologías. <sup>(1,2,3)</sup> Al realizar el análisis de lo encontrado en nuestro estudio, las variables con mayor diferencia fueron la presencia de acidosis y ventilación mecánica y aunque no se analizó su asociación de forma directa con la presión parcial de dióxido de carbono, es bien sabido que la

hipercapnia secundaria al uso de ventilación mecánica es muy común, siendo ésta, etiología de acidosis respiratoria.

Otros factores que en nuestro estudio resultaron significativos, fueron la presencia de bicarbonato  $<18$  ( $p=0.004$ ) e hipercapnia ( $p=0.01$ ), lo que hace referencia a un trastorno metabólico subyacente, que puede estar asociado a la presencia de sepsis, misma que se presentó con un valor significativo (64.8%  $p=0.01$ ), trastorno conocido por un estado aumentado de inflamación con consumo de bicarbonato y vasorreactividad cerebral <sup>(1,2)</sup>, sumado al factor de riesgo de hipercapnia aumentado la vasodilatación y la presentación de hemorragia <sup>(2)</sup>. Un factor muy común fue la presencia de sepsis en un 64.8% de los pacientes con hemorragia, esto relacionado con un estado inflamatorio generalizado como factor desencadenante.

Ante los resultados obtenidos con respecto a la protección de los esteroides prenatales, nos planteamos comparar el tipo de presentación de la hemorragia intraventricular vs el uso de esteroides y el resto de las variables, encontrando que sólo el uso de esteroides tiende a ser significativo como factor protector temprano para la hemorragia intraventricular, esto puede ser debido al tamaño de la muestra, ya que está descrito los cambios protectores que tienen los esteroides <sup>(3,9,10)</sup>

## **CONCLUSIONES**

En este estudio nos dimos cuenta que el tiempo de presentación de la hemorragia intraventricular en nuestros pacientes es de manera tardía en comparación a lo descrito en otros estudios, encontrándose variables interesantes como probables causas. Entre ellas, el uso de esteroides prenatales, que confieren una protección en los primeros días de vida, que posteriormente se notó un aumento en la presentación de la patología de estudio; las estrategias de ventilación que pudieran estar condicionando a acidosis respiratorias severa, así como el tiempo de presentación de sepsis, ya que por el estado hipermetabólico con consumo de bicarbonato y estado proinflamatorio que condiciona una mayor reactividad de los vasos sanguíneos.

En nuestra población, el conducto arterioso permeable no fue un factor significativo probablemente por la detección temprana y el tratamiento adecuado del mismo, con adecuada restricción hídrica y los esquemas farmacológicos que utilizamos.

Posterior a comparar las variables de factores protectores y de riesgo en grupos de acuerdo con el momento de la presentación de la hemorragia intraventricular, podemos concluir que el uso de esteroides prenatales sigue siendo el mejor factor protector, aunque en nuestro estudio el resultado haya sido con tendencia a ser significativo, probablemente por el tamaño de la muestra, por lo que se podría tomar como base para estudios posteriores.

Este estudio tiene sus limitaciones ya que es retrospectivo y con fines descriptivos, se necesitan estudios longitudinales para poder estudiar estos factores de riesgo a largo plazo y poder establecer las correlaciones o asociaciones entre los mismos. Sin embargo, este trabajo representa un punto de partida importante para caracterizar a esta población y encontrar áreas de oportunidad en su tratamiento y atención oportuna.

## IMPLICACIONES FUTURAS

Este estudio puede utilizarse como base para realizar análisis más detallados sobre las causas de hemorragia intraventricular posteriores a 7 días de vida extrauterina, con la finalidad de mejorar la atención en salud, así como determinar la dosis de esteroide prenatal necesaria para neuroprotección en la población mexicana.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Atienza, I., Alves, P., Lubian, S., & Garcia, M. Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the preterm newborn and preclinical models: Inflammatory considerations. *International Journal of Molecular Sciences*; 2020. 21(21), 1–24. <https://doi.org/10.3390/ijms21218343>
2. Gilard, V., Tebani, A., Bekri, S., & Marret, S. Intraventricular hemorrhage in very preterm infants: A comprehensive review. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. 9(8), 1–11. <https://doi.org/10.3390/jcm9082447>
3. Leijser, L. M., & de Vries, L. S. Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 162). 2019. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00008-4>
4. Özek, E., & Kersin, S. G. Intraventricular hemorrhage in preterm babies. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2020. 55(3), 215–221. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2020.66742>
5. Egesa, W. I., Odoch, S., Odong, R. J., Nakalema, G., Asiiimwe, D., Ekuk, E., Twesigemukama, S., Turyasiima, M., Lokengama, R. K., Waibi, W. M., Abdirashid, S., Kajoba, D., & Kumbakulu, P. K. Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: A Tale of Preterm Infants. *International Journal of Pediatrics (United Kingdom)*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6622598>
6. Valdez, P., Hernández, P., Quiñones, D., Chavana, E., & García, V. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options. *Child's Nervous System*, (2019). 35(6), 917–927. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04127-x>
7. Kuperman, A., Brenner, B., & Kenet, G. Intraventricular hemorrhage in preterm infants and coagulation - Ambivalent perspectives *Thrombosis Research*, (2013) 131(SUPPL.1), S35–S38. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(13\)70018-5](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(13)70018-5)

8. Kuperman, A., Kenet, G., Papadakis, E., & Brenner, B. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: Coagulation perspectives. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, (2011). 37(7), 730–736.  
<https://doi.org/10.1055/s-0031-1297163>
9. McGoldrick, E., Stewart, F., Parker, R., & Dalziel, S. R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006 (2).  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>
10. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel S. Antenatal corti- costeroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3:CD004454.