

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS**  
**DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS**  
**COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA**  
**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A GRADO DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR EN  
RECIEN NACIDOS PREMATUROS EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DEL  
HOSPITAL GENERAL DE ATIZAPAN “DR SALVADOR GONZALEZ HERREJON” EN EL  
PERIODO DEL 1RO DE MARZO DE 2018 AL 28 DE FEBRERO DE 2020”

HOSPITAL GENERAL DE ATIZAPAN “DR. SALVADOR GONZALEZ HERREJON”

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

PRESENTA: **M. C. MIGUEL AXEL SANDOVAL AGUILAR**

DIRECTOR DE TESIS: E. en P. CARLOS LEYVA HERNANDEZ

REVISORES DE TESIS:

E. en P. LUIS RAFAEL SANCHEZ GALLARDO

E. en P. JERÓNIMO AMADO LÓPEZ ARRIAGA

E. en P. VERÓNICA AVILA RESENDIZ

E. en P. DIANA LUGO VILLA

**TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021**

**TITULO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.**

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A GRADO DE HEMORRAGIA  
INTRAVENTRICULAR EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS EN LA UNIDAD  
DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DEL HOSPITAL GENERAL DE ATIZAPAN  
“DR SALVADOR GONZALEZ HERREJON” EN EL PERIODO DEL 1RO DE  
MARZO DE 2018 AL 28 DE FEBRERO DE 2020”

## ÍNDICE GENERAL

PORTADA.....	II
TITULO .....	III
ÍNDICE .....	1
1. MARCO TEÓRICO.....	2
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	35
3. JUSTIFICACIÓN.....	38
4. HIPÓTESIS .....	39
5. HIPÓTESIS NULA .....	39
6. OBJETIVOS.....	39
6.1. General .....	39
6.2. Especifico.....	39
7. METODOLOGÍA .....	41
7.1. Diseño del estudio.....	41
7.1.1. Tipo de estudio .....	41
7.2. Operacionalización de variables .....	41
7.3. Universo de trabajo y muestra .....	42
7.4. Criterios de inclusión.....	42
7.5. Criterios de exclusión .....	43
7.6. Criterio de eliminación.....	43
7.7. Instrumento de investigación.....	43
7.8. Desarrollo del proyecto.....	43
7.9. Limite de tiempo y espacio.....	43
7.10. Cronograma de actividades.....	44
7.11. Analisis estadístico .....	44
8. IMPLICACIONES ÉTICAS.....	44
9. ORGANIZACIÓN.....	45
10. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO.....	45
11.RESULTADOS.....	46
12. GRAFICOS.....	50
13. DISCUSIÓN.....	54
14. CONCLUSIONES.....	57
15. RECOMENDACIONES.....	58
16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	59
17. ANEXO.....	64

# 1. MARCO TEÓRICO

## ANTECEDENTES

La hemorragia intraventricular (HIV) es la causa más común de lesión cerebral en el recién nacido prematuro y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatales, generando graves secuelas neurológicas, ya que el periodo neonatal constituye una ventana crítica para el desarrollo del cerebro.<sup>(1)</sup> Consiste en la hemorragia que se presenta a nivel de la matriz germinal,<sup>(2)</sup> los ventrículos y las regiones periventriculares del cerebro. En el 90% de los casos la hemorragia originada en la matriz germinal y el 10% a nivel del plexo coroideo.<sup>(3)</sup>

### **Epidemiología.**

Acorde con un estudio prospectivo de cohorte realizado por Avroy A. Fanaroff et al. en los Estados Unidos de America publicado en 2007, se recabaron datos de 16 centros de la Red de Investigación Neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de enero de 1990 a diciembre de 2002 con el fin de documentar la mortalidad y morbilidad en prematuros de 500 a 1500 gr, reporto que cerca de 12 mil prematuros presentan algún grado de hemorragia intraventricular de manera anual. Es un factor importante en los recién nacidos prematuros ya que 50-75% de los que la presenten desarrollaran parálisis cerebral, retraso mental o hidrocefalia y aproximadamente una cuarta parte de lo que no presenten estas secuelas desarrollaran trastornos psiquiátricos y/o problemas con la función ejecutiva. Según el instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano en los Estados Unidos refiere que de los pacientes con retraso mental más de 3600 son niños que nacieron prematuros y presentaron hemorragia intraventricular.<sup>(1)</sup> En un estudio de tipo prospectivo realizado por Papile et al en el hospital universitario de Nuevo México entre 1976 y 1977 estimaron una incidencia de hemorragia intraventricular hasta el 50% de los recién nacidos prematuros<sup>(4)</sup>, sin embargo, en un artículo de revisión de AG Philip y cols. publicado en 1989 se estima que existe una prevalencia más cercana al 17.5-20% en neonatos prematuros y menores de 1500 gr.<sup>(5,6)</sup> Manteniéndose la incidencia sin cambios en las últimas 2 décadas. La

incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso, causando daño potencial con secuelas en el neurodesarrollo. Por lo tanto continúan siendo un problema importante de salud pública a nivel mundial.<sup>(6)</sup>

Acorde con un artículo de revisión publicado por Eric C. Eichenwald y Ann R. Stark en Estados Unidos en 2018 en *New England Journal of Medicine*, basándose en los sitios web de la Red de Investigación Neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano en el periodo de tiempo de 1991 a 2002, reporta que del 0.7 al 1.5% de todos los recién nacidos vivos en Estados Unidos son prematuros con bajo peso al nacer (BPN) o muy bajo peso al nacer (MBPN), estos pacientes con peso bajo o muy bajo peso al nacer acorde con un estudio de cohorte comparativo realizado por Hintz et al, en un periodo de enero de 1991 a diciembre de 1994 en estados unidos obteniendo datos de la Red de Investigación Neonatal del NICHD (Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano) demostraron que aproximadamente 36% de los prematuros menores de 25 SDG y con BPN y MBPN desarrollan HIV de grado moderado a severo (III-IV), en otro estudio de tipo retrospectivo multicentrico realizado por Jonh C. Wellons et al, en un periodo de tiempo comprendido entre 2001 y 2006 en Estados Unidos, recabando información de los centros pertenecientes a la Red de Investigación Clínica de Hidrocefalia, arrojó que 40% de lo pacientes con HIV de grado moderado a severo (III-IV) desarrollaban hidrocefalia secundaria y requerían algún tipo de tratamiento, de los cuales 78% se sometió a la colocación de una sonda de derivación ventriculo-peritoneal permanente, y estima que 9 mil casos por año de hidrocefalia sean consecuencia de la prematuridad.<sup>(7)</sup> En los neonatos extremadamente prematuros con pesos aproximados entre 500 y 750 gr la prevalencia de HIV es del 45%.<sup>(8)</sup> La incidencia de hemorragia intraventricular en el recién nacido pretérmino menor de 34 semanas es de un 25 y hasta un 40% con un 30 a un 60% de incidencia en el menor de 28 semanas. Las HIV son unilaterales en el 67% y el resto, aunque bilaterales son asimétricos.<sup>(9)</sup>

En un estudio prospectivo de cohorte realizado en 2016 realizado por Segura Roldan et al, en la ciudad de México se muestran una incidencia del 6.1% de los

menores de 30 SDG y menores de 1500 gr ingresados a UCIN. <sup>(6)</sup> Así mismo en otro estudio retrospectivo de cohorte realizado por Cervantes-Ruiz en Monterrey México en el año 2012 un 62%. Mientras que en estudios de cohorte realizados en otros países latinoamericanos como el de Ferreyra M y cols. en Argentina en 2007 y el de Ayala-Mendoza y cols. en Colombia de 1999 a 2004 reportan una incidencia del 40% y 29.8% respectivamente.<sup>(10)</sup>

### **Anatomía y Fisiología de la circulación vascular cerebral.**

La matriz germinal es una estructura embrionaria transitoria del desarrollo del sistema nervioso central ubicada debajo del asta anterior del ventrículo lateral y ligeramente posterior al agujero de Monro, con una consistencia gelatinosa, está constituida principalmente por células con una gran actividad proliferativa que son precursoras de las neuronas en la semana 10-20<sup>(9)</sup>, de los astrocitos y la oligodendroglia en el último trimestre.<sup>(5,9,11)</sup> Se encuentra situada de manera subependimaria a nivel de los ventrículos laterales, siendo más prominente en la cabeza del núcleo caudado.<sup>(1)</sup>

Esta altamente vascularizada, irrigada principalmente por la arteria medial distal también conocida como arteria recurrential de Huebner en honor al médico alemán que la describió Johann Otto Leonhard Huebner, es una rama de la arteria cerebral anterior rama a su vez de la carótida interna, y también es irrigada por ramos perforantes de la arteria cerebral media. La característica que presentan estos ramos que irrigan la matriz germinal es que son muy finas careciendo de capas musculares y de colágena, careciendo de un soporte estructural específico<sup>(5)</sup>, además de contar con capilares muy rudimentarios y ser una zona muy carente de mielina, lo que la hace ser una zona muy susceptible a cualquier noxa<sup>(11)</sup>. La matriz germinal tiene los vasos sanguíneos más grandes a nivel cerebral durante toda la gestación, seguido de los vasos en la corteza cerebral y después los de la sustancia blanca. Curiosamente, los vasos sanguíneos en la matriz germinal son circulares en la sección coronal, mientras que los de la corteza y la sustancia blanca son relativamente planos. El contorno que redondea a los vasos sanguíneos demuestra su inmadurez. La alta vascularización de la matriz germinal aumenta la probabilidad

de hemorragia en comparación con otras regiones del cerebro menos vascularizadas sin embargo por sí mismas no explica completamente el mecanismo de su fragilidad intrínseca. El drenaje venoso se da por venas muy pequeñas que desembocan en la vena terminal.<sup>(1,3,7,8)</sup>

A partir de la semana 24 de gestación el espesor de la matriz germinal, disminuyendo su espesor y casi desapareciendo entre las semanas 32-34 de gestación, siendo referida por otras fuentes entre las 36-37 SDG.<sup>(1)</sup>

### **Patogenia.**

Los recién nacidos prematuros sangran principalmente de la matriz germinal y no del manto cortical o la sustancia blanca, lo que sugiere una debilidad intrínseca de la misma.<sup>(1,2,3)</sup>

La etiología de la hemorragia intraventricular es de etiología multifactorial, pero se resumen en 2 mecanismos fisiopatológicos:

- Debilidad intrínseca de la vasculatura de la matriz germinal
- Alteración en el flujo sanguíneo
- Agregados a estos factores los trastornos relacionados a la coagulación, las plaquetas o cualquier alteración de la homeostasis podría acentuar la hemorragia. Esto se conoce como insuficiencia hemostática.<sup>(8)</sup>

Los niveles altos de factor de crecimiento transformador beta y la angiopoyetina-2 activan una angiogénesis rápida a nivel de la matriz germinal. El alto metabolismo debido a la producción constante de células nerviosas precursoras genera un alto consumo de oxígeno lo que genera un estado de hipoxia relativo, por lo que es una zona muy susceptible cualquier alteración en el flujo sanguíneo cerebral. La matriz germinal es débil debido a la abundancia de vasos sanguíneos angiogénicos que presentan escasos pericitos, inmadurez de su lamina basal y a la deficiencia de proteína acida fibrilar glial en los pies de los astrocitos.<sup>(1,8)</sup>

A diferencia de cualquier otra parte del cuerpo los vasos sanguíneos del cerebro son únicos ya que forman parte de la barrera hematoencefálica (BHE). Esta BHE

es una interfaz compleja entre la sangre y el cerebro y está constituida por células endoteliales, lamina basal, pericitos y los pies de los astrocitos, por lo que cualquier déficit de los componentes de la BHE podrían aumentar la propensión a una hemorragia.<sup>(1,3,8)</sup>

Las uniones entre células endoteliales son muy estrechas a nivel de la matriz germinal. Estas uniones están compuestas principalmente por tres tipos de proteínas las claudinas, ocludinas y moléculas de adhesión, también incluyendo proteínas accesorias del citoplasma entre las que se encuentran ZO1, ZO2, ZO3, cingulina.<sup>(8)</sup> Los contactos de unión célula-célula endotelial de la barrera hematoencefálica requiere de uniones estrechas para así poder mantener cierta permeabilidad paracelular, estas uniones compuestas por claudinas y ocludinas, las uniones estrechas se anclan intracelularmente a proteínas adaptadoras como las proteínas de zona ocludinas (ZO) que anclan las uniones estrechas al citoesqueleto de actina.<sup>(12)</sup> Estas uniones estrechas del endotelio son importantes sin embargo es improbable que sean las responsables de la propensión de la hemorragia de la matriz germinal ya que también se encuentran en la corteza y en la sustancia blanca, pero es importante evaluar la integridad de estas ante los eventos de señalización que controlan estas moléculas de unión.<sup>(1,8)</sup>

Las prolongaciones de los astrocitos conocidas como pies envuelven al 99% vasos sanguíneos en el sistema nervioso central, para formar una barrera hematoencefálica y los proveen de integridad estructural. Los astrocitos contribuyen al desarrollo del BBB y regulan su función, específicamente, proporcionan integridad estructural y controlan su permeabilidad, siendo esenciales para la unidad neurovascular.<sup>(1)</sup> Los estudios de inmunohistoquímica con marcaje en imágenes de alta resolución muestran que la cobertura perivascular por parte de los pies de los astrocitos cuenta con proteína ácida fibrilar glial (GFAP por sus siglas en inglés). Esta GFAP es menos a nivel de la matriz germinal en comparación con otras regiones del cerebro, la GFAP proporciona forma y resistencia mecánica a los astrocitos incluyendo a sus pies.<sup>(8)</sup>



La lamina basal del endotelio de la matriz germinal se encuentra conformada por laminina, colágena principalmente I, II, IV, V y proteoglicanos como el heparán sulfato. En estudios realizados en ratones en los que se ha eliminado los genes de la síntesis de estas moléculas se ha demostrado lo esencial que son para la formación de vasos sanguíneos y su estabilización. La fibronectina promueve la adhesión y migración celular, así como la organización del citoesqueleto, mediante su polimerización proporciona resistencia a la tracción y mecánica de los tejidos. Una evaluación molecular integral de los componentes de la lámina basal en materiales de autopsia de fetos humanos y bebés prematuros ha mostrado niveles significativamente más bajos de proteína de fibronectina en la matriz germinal en relación con el manto cortical o la sustancia blanca. En modelos de ratas sin fibronectina se muestra un incremento de muerte por hemorragia cerebral en el periodo embrionario, por lo que se teoriza que la disminución de la expresión de fibronectina en la matriz germinal puede contribuir a la fragilidad en los vasos sanguíneos de esta región del cerebro. Es importante destacar que tanto los niveles de factor de crecimiento transformador beta (TGF- $\beta$ ) como de fibronectina son menores en la matriz germinal en comparación con las otras regiones del cerebro. El TGF- $\beta$  elevado regula la fibronectina, así como otros componentes de la matriz extracelular. Pudiendo de tal manera relacionarse los niveles bajo de TGF- $\beta$  con niveles bajos de fibronectina en la matriz germinal. Sin embargo, el TGF tiene diversas funciones y su regulación al alza para reducir la fragilidad de la vasculatura de la matriz germinal puede no ser una estrategia terapéutica segura para prevenir la HIV.<sup>(1,8)</sup>

Los pericitos que son células pertenecientes a la microvasculatura, se encuentran envolviendo a las células endoteliales, y le proporcionan estabilidad e integridad estructural. Influyen en diferentes etapas de la angiogénesis entre las que se encuentran iniciación, extensión de brotes, migración y la maduración del vaso sanguíneo.<sup>(1)</sup> Cuando se presenta el inicio de la angiogénesis se encargan de degradar la lámina basal, migrando así fuera del vaso sanguíneo para regular la proliferación y migración de células endoteliales, al término de la angiogénesis vuelven a su posición normal y dan soporte al vaso sanguíneo sintetizando la matriz

extracelular y favoreciendo la diferenciación endotelial. Todo este proceso de angiogénesis en el que participan los pericitos se encuentra regulado por cuatro sistemas que son ligando receptor, los ligandos son TGF, TGF- $\beta$ , angiopoyetina y esfingosina-1 fosfato 1.<sup>(8)</sup> En ratos que fueron diseñados con deficiencia de estos ligandos se producen tubos endoteliales para iniciar la angiogénesis, sin embargo, el resultado es una vasculatura dilatada, irregular y con mayor propensión a la hemorragia, debido a que los pericitos no se asocian y dan soporte a las células endoteliales. En inmunotinciones y micrografías electrónicas del cerebro de autopsias de fetos y prematuros fallecidos humanos y de otras especies destaca que la densidad de los pericitos es menor en la vasculatura de la matriz germinal en comparación con la corteza cerebral y la sustancia blanca.<sup>(13)</sup> El TGF contribuye a la estabilización de los vasos sanguíneos mediante la diferenciación de los pericitos de las células mesenquimales, mientras que un nivel alto de esfingosina 1 fosfato 1 ayuda a la maduración vascular en conjunto con N-cadherina. Por tal motivo la densidad reducida de los pericitos en la vasculatura de la matriz germinal puede y la baja expresión de los ligandos mencionados podría ser base de la escasez de pericitos en su vasculatura y contribuir a la hemorragia.<sup>(8)</sup> Las moléculas denominadas integrinas que son glucoproteínas, son clave en la angiogénesis y contribuyen a estabilizar la neuro vasculatura, gracias a la adhesión que producen en las células endoteliales. El material genético y las proteínas de estas integrinas son más abundantes en promedio 1.6 veces en la matriz germinal en comparación con la corteza cerebral y la sustancia blanca en fetos y recién nacidos prematuros en comparación con recién nacidos a término. Esto nos indicaría que estas integrinas podrían ser un activador clave en la proliferación endotelial en esta región del cerebro. Ratones modificados con delección de genes para síntesis de integrinas, exhiben defectos graves en el desarrollo de la vasculatura con muerte embrionaria.<sup>(13)</sup>

La matriz germinal tiene una rápida proliferación de células endoteliales, esto debido a lo elevados niveles de angiopoyetina y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en ingles), además de que esta proliferación en los recién nacidos prematuros se detiene en promedio hasta los 7 días de vida postnatal,

demostrando que disminuye poco a poco después del nacimiento. En estudios de crías de conejos que se les ha administrado celecoxib un inhibidor de la COX-2, se suprimió la incidencia de HIV. Ya que estos agentes suprimen la proliferación endotelial, reducen la densidad vascular y aumentan la cobertura por los pericitos en la matriz germinal. Durante el período de normalización el bloqueo de receptores para VEGF aumenta la cobertura de pericitos mediante la regulación positiva de angiopoyetina 1 t se degrada la lámina basal que era anormalmente gruesa por activación de metaloproteasas.<sup>(1,2,3,8)</sup>

La matriz germinal contiene diversas células precursoras tanto neuronales como gliales las cuales se encuentran en etapas diferentes de su desarrollo, esto indica que tiene una alta demanda metabólica y de oxígeno, así mismo debido al alto consumo de oxígeno en esta región se desarrolla un estado crónico de hipoxia fisiológica, lo que es un factor desencadenante en la producción de factor de crecimiento transformador beta y VEGF. En conjunto, la matriz germinal podría ser hipóxica, como resultado del consumo rápido de oxígeno, lo que desencadena la producción de VEGF y angiopoyetina-2. Además, es plausible que la disminución del VEGF, la angiopoyetina-2 y el recambio endotelial en función de la edad postnatal, tanto en conejos como en humanos, resulten del aumento de la oxigenación arterial postnatal. En conclusión, la fragilidad de la vasculatura de la matriz germinal se puede atribuir a la falta de pericitos y la inmadurez de la lámina basal en los vasos angiogénicos abundantemente presentes en esta matriz germinal. La rápida remodelación capilar en la vasculatura de la matriz germinal se puede atribuir a la hipoxia fisiológica distintiva de esta región cerebral, que posiblemente sea el resultado de su alta actividad metabólica y el consumo de oxígeno de sus células precursoras neurales.<sup>(1,8,14)</sup>

El cerebro infantil consume el 17% del gasto cardíaco y representa el 17% de la masa corporal. En comparación, el cerebro adulto comprende poco más del 2% de la masa corporal total, pero utiliza el 25% del gasto cardíaco. En recién nacidos a término y prematuros sin síndrome de dificultad respiratoria, el flujo sanguíneo cerebral al nacer es aproximadamente un tercio de los valores de los adultos.<sup>(14)</sup>

La autorregulación de la presión cerebrovascular es el mecanismo fisiológico que mantiene el flujo sanguíneo cerebral relativamente constante a través de los cambios en la presión de perfusión cerebral (CPP). Los estudios en corderos prematuros sugieren que las capas de la arteria cerebral y la arteriola muscular se desarrollan después de 13 semanas de gestación, lo que equivale a aproximadamente 25 semanas de gestación humana. La autorregulación es funcional a las 19 semanas de gestación en corderos, es decir, aproximadamente 36 semanas de gestación humana. tercer trimestre, lo que tiene implicaciones para muchos bebés que nacen prematuramente. El flujo sanguíneo cerebral es fluctuante y se asocia con el desarrollo de HIV. Cuando se mide el flujo sanguíneo cerebral en los recién nacidos prematuros que presentan síndrome de dificultad respiratoria mediante ultrasonido Doppler, se muestran 2 patrones de velocidad: uno estable y otro fluctuante. El patrón estable consiste en un poco y un canal igual de velocidad de flujo sistólico y diastólico, mientras que el patrón fluctuante presenta una alteración continua en la velocidad del flujo sanguíneo sistólico y diastólico. Este último tiene una mayor incidencia de HIV en los recién nacidos prematuros en comparación con el flujo estable. Por tal motivo el disminuir en la medida el flujo fluctuante, se ha empleado el pancuronio con reducción demostrada de la HIV, esto con el fin de que mediante la parálisis inducida por el fármaco sincronizando así la ventilación entre el ventilador y el recién nacido, presentándose así una disminución de la fluctuación del flujo sanguíneo cerebral, lo que resulta en un flujo sanguíneo estable. Pero también se debe tomar en cuenta que el uso rutinario de fármacos que generen un bloqueo neuromuscular tiene un potencial de efectos adversos a nivel neurológico y pulmonar a largo plazo. Los modos de ventilación en la actualidad que en la actualidad son ampliamente utilizadas en las UCIN alrededor del mundo, tienen como finalidad la sincronización de la respiración paciente-ventilador, y así disminuyendo de igual forma la frecuencia cardíaca neonatal y por lo tanto las perturbaciones del flujo sanguíneo. Entre otros factores que pueden modificar la fluctuación del flujo sanguíneo cerebral son la hipercapnia, la hipotensión, la inquietud del paciente, correlacionándose con el desarrollo de HIV.<sup>(1,8,14)</sup>

La autorregulación cerebral se refiere a la capacidad de los vasos cerebrales para mantener un flujo sanguíneo cerebral constante a pesar de las fluctuaciones que se presentan secundario a los cambios de tensión arterial de la frecuencia cardiaca, lo cual esta demostrado que los recién nacido prematuros carecen. Esta autorregulación cerebral ha sido evaluada con estudios como ultrasonido Doppler, espectroscopía de infrarrojo cercano o espectroscopia espacialmente resulta. La pasividad a la presión del flujo sanguíneo cerebral se correlaciona directamente con una menor edad gestacional y peso al nacer y se observa con mayor frecuencia en lactantes prematuros enfermos, ventilados y clínicamente inestables en comparación con los lactantes clínicamente estables, esto se ha corroborado por estudios clínicos, uno de ellos corrobora que en los prematuros se presentaba una variación del flujo sanguíneo cerebral con respecto a los cambios agudos de CO<sub>2</sub> y la presión arterial lo que genero mayor riesgo de HIV en comparación con recién nacidos que presentaban una autorregulación conservada y vasoreactividad al CO<sub>2</sub>, demostrando que se presenta una mayor tasa de ocurrencia en aquellos recién nacidos que tiene una autoregulación cerebral alterada, tomando en cuenta que la autorregulación no es un fenómeno de todo o nada sino un proceso dinamico y en constante evolución.<sup>(1,14)</sup>

La hipotensión es un diagnóstico de 20-45% de los bebés prematuros mientras que la hipertensión es poco frecuente, aun es controversial si las variaciones de la TA incrementan el riesgo de HIV. La elevación de la presión venosa cerebral se ha demostrado un incremento en el riesgo de HIV, de hecho, se ha demostrado que la hemorragia de la matriz germinal es principalmente de origen venoso en una evaluación de materiales de autopsia de bebés prematuros. Este mecanismo podría sustentar por qué durante la ventilación mecánica y el neumotórax se incrementa el riesgo de HIV, y así la alta presión venoso cerebral (PVC) podría reducir la PPC que es la diferencia entre la presión arterial media y la presión intracraneal (PIC). Sin embargo, cuando la PVC es alta con PIC normal o baja, la CPP se reduce, lo que resulta en una disminución del flujo sanguíneo cerebral. Existe desacuerdo sobre el papel patogénico de la infusión rápida de bicarbonato de sodio o fluidos hiperosmolares en la HIV. Estos factores pueden contribuir potencialmente a la HIV

causando un aumento en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral. Una infusión rápida de bicarbonato de sodio también puede producir un alto nivel de CO<sub>2</sub> arterial que puede causar vasodilatación cerebral. Los prematuros enfermos en la UCIN sufren una serie de eventos que incluyen hipercapnia, hipoxia, apnea, bradicardia, falta de cierre del conducto arterioso, necesidad de alta presión del ventilador y otros, lo que podría provocar fluctuaciones en la presión arterial y alteraciones en la hemodinámica cerebral. El determinar con precisión que efecto tiene cada uno de ellos sobre el flujo sanguíneo cerebral en presencia de varios factores de confusión y así establecer una relación causal de estas condiciones clínicas con el desarrollo de la HIV es bastante difícil.<sup>(1,14)</sup>

La circulación a nivel cerebral cuenta con mecanismos de protección para así lograr un suministro sanguíneo adecuado. Estos mecanismos son la autorregulación cerebral y la hiperemia funcional. La autorregulación cerebral es una capacidad intrínseca que tiene el encéfalo para mantener un flujo sanguíneo cerebral relativamente estable a pesar de las fluctuaciones que se presenten en la TA, esta capacidad se atribuye a las células del músculo liso y los pericitos para contraerse o relajarse y así minimizar las variaciones de flujo a lo que se le conoce como respuesta miogénica. La señalización de esta respuesta miogénica consiste en activar los canales de calcio activados por estiramiento secundario al aumento de la presión en la luz del vaso sanguíneo, generándose una elevación de la concentración de calcio intracelular con estimulación de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, lo que produce liberación de ácido araquidónico en los fosfolípidos que conforman la membrana celular. Los metabolitos producto de la vía del ácido araquidónico (20-HETE), inhiben los canales de k dependientes de calcio, resultando en una despolarización de los músculos lisos y la vasoconstricción. El mecanismo de hiperemia funcional implica un aumento del flujo sanguíneo cerebral inducido por la actividad de las neuronas, astrocitos y células endoteliales, para satisfacer la demanda metabólica local, esta interacción no se conoce bien, pero el mecanismo mejor aceptado es que la activación de los receptores de glutamato produce un aumento postsináptico de calcio, que estimula a determinadas enzimas para la producción e agentes vasoactivos, entre los que se incluyen CO<sub>2</sub>, iones de

hidrogeno, potasio, adenosina, óxido nítrico, citocinas y metabolitos resultantes del ciclo del ácido araquidónico, generando el aumento del flujo sanguíneo cerebral. En general todos estos agentes producen una vasodilatación por relajación del musculo liso vascular, mediado por AMPc a través de los canales KATP. Siendo los principales reguladores de la hiperemia funcional el óxido nítrico y la adenosina. (1,8,13,14)

La autorregulación puede verse afectada durante varios estados de enfermedad neonatal, incluyendo prematuridad, encefalopatía hipóxico-isquémica (HIE), hemorragia intraventricular, enfermedad cardíaca congénita y bebés que requieren oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Debido a que los bebés son exquisitamente sensibles a los cambios en el flujo sanguíneo cerebral, tanto la hipoperfusión como la hiperperfusión pueden causar lesiones neurológicas significativas.<sup>(14)</sup>

La trombocitopenia es un factor de riesgo para la HIV, su patogenia no se ha demostrado de manera concluyente. Los polimorfismos en TNF, IL-1, IL-4, IL-6 e IL-10, así como las mutaciones en las proteínas de coagulación, se han evaluado como genes probables para modificar el riesgo y la gravedad de la HIV. Hay evidencia preliminar que sugiere un papel para los genes de citoquinas como modificadores de riesgo para la Hiv.<sup>(8)</sup>

### **Factores de Riesgo.**

Acorde con un artículo de revisión de Nidhi Agrawal Shah et al, publicado en estados unidos 2016 indica que los principales factores de riesgo descritos en la literatura son un peso menor de 1500 gr, prematures, sexo masculino, síndrome de dificultad respiratoria, fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral, corioamnionitis que incrementa el riesgo en 1.6 veces, hipercapnia y esto tambien se describe en un estudio observacional retrospectivo y transversal realizado por Cervantes Ruiz et al, entre enero y diciembre de 2009 en el Instituto Nacional de Perinatología en México se corroboran estos datos. En el estudio retrospectivo realizado por Glauco y colaboradores en Trujillo en 2015 se obtuvo un valor estadístico significativo de  $\chi^2$

6.438 con un valor de p 0.011 obteniéndose con mayor frecuencia en menores de 1500 gr. <sup>(5,10)</sup>

En un estudio de cohorte realizado por Segura-Roldán y cols. en el INPer en el año 2016 en el cual se estudiaron los factores de riesgo asociados a recién nacidos prematuros menores de 1500 gr para desarrollar hemorragia intraventricular, de 135 pacientes ingresados en su UCIN 45 desarrollaron HIV (33.3%) de los cuales 22 presentaron grado I, 6 grado II, 8 grado III y 9 grado IV. Se demostró que la cesárea fue un factor protector con una razón de momios de 0.18 con un índice de confiabilidad del 95%, y los principales factores de riesgo descritos en el estudio fueron la menor edad gestacional y el menor peso al nacimiento, otros factores de riesgo identificados fueron un mayor aporte de FiO<sub>2</sub>.<sup>(6)</sup>

Mayor aporte de FiO<sub>2</sub>: La mayor concentración de oxígeno durante la reanimación donde a una mayor producción de radicales libres que generan un potencial daño en el cerebro del prematuro ya que no cuenta con los mecanismos para defenderse de ellos. A mayores concentraciones de oxígeno mayores son los niveles en suero de hidroperóxido, aumentando la lesión celular.<sup>(6)</sup> Se ve incrementado el riesgo de que se presente HIV en los pacientes con ventilación mecánica invasiva, por generar un flujo sanguíneo turbulento lo que favorecería la ruptura de los vasos sanguíneos inmaduros.<sup>(15)</sup>

Persistencia del conducto arterioso: Se ha demostrado una asociación entre un conducto arterioso persistente y HIV, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, insuficiencia cardiaca, hipotensión, hemorragia pulmonar y mortalidad. Cuando existe un conducto arterioso persistente disminuye el flujo sanguíneo cerebral, esto corroborado por la medición del flujo de la vena cava superior, al momento del cierre del CA se produce una isquemia seguida de un fenómeno de reperfusión lo cual ha sido señalado como la causa de la HIV. Un CA de más de 1.5 mm a las 72 hrs de vida incrementa el riesgo de una HIV severa (OR: 4,2 [1.3-5.4]) en comparación con un grupo con un CA cerrado.<sup>(16-17)</sup>



En un artículo de revisión elaborado por Bai-Horng Su et al en Taiwan en la revista Science Direct en 2019 reporta que se puede incrementar el riesgo de HIV y hemorragia pulmonar debido a los cambios hemodinámicos que genera el conducto arterioso persistente.<sup>(18)</sup> Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo por Ijab Kjanafer et al, en Canada en el cual se incluyó a los recién nacido menores de 29 SDG que fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales en un hospital de tercer nivel en Calgary, en un periodo de tiempo comprendido entre 2013 y 2016, a los que se realizó un ultrasonido transfontanelar en los primeros 7 días de vida y que además como criterio de inclusión tuvieron un ecocardiograma en los primeros 3 días de vida. Se conto con una muestra de 495 recién nacidos que cumplían con los criterios de ingreso de los cuales 121 (24.4% tenían una HIV y de estos 48 (9.7%) tenían un grado severo. Los pacientes que presentaron conducto arterioso persistente y requirieron tratamiento presentaron un mayor riesgo para HIV. No existió diferencia de riesgo de HIV entre pacientes que recibieron tratamiento de conducto arterioso temprano y tardío. También se evidencio que el uso de indometacina como tratamiento temprano para el cierre se asoció con una reducción en la gravedad de HIV. Como conclusiones de este estudio de demostró que no existía una significancia estadística que demostrara que existe mayor riesgo de HIV en prematuros que reciben tratamiento para PCA temprano o tardío y esto mismo lo comparan con una revisión Cochrane de 2010 encontró que el tratamiento profiláctico de PDA con indometacina redujo la HIV (RR 0,88; IC del 95%: 0,80 a 0,98), así como la HIV grave (RR 0,66; IC del 95%: 0,53 a 0,82).<sup>(16)</sup> En un estudio de cohorte realizado por Sellmer A. et al, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario de Aarhus, Dinamarca, en un periodo de tiempo comprendido entre 2010 y 2012 se evaluó a todos los menores de 32 SDG ingresados en su UCIN, obteniéndose una muestra de 183 pacientes a todos los cuales se les realizo ecocardiografía a los 3 días de edad positiva para conducto arterioso permeable comparado con un grupo de igual número de pacientes sin conducto arterioso persistente, corroborándose un riesgo 3 veces más alto de HIV de grado III y IV en aquellos con conducto arterioso persistente en comparación con aquellos sin alteración.<sup>(19)</sup>

Sepsis: La presencia de signos histológicos y bioquímicos de infección amniótica que se han identificado en el periodo prenatal aumenta el riesgo de HIV e incrementa su frecuencia cuando se asocia combina con síndrome de dificultad respiratoria.<sup>(20)</sup> Las concentraciones elevadas de citocinas en la sangre del cordón umbilical se relacionan con alteraciones en la hemodinamia lo que podría ser el desencadenante de la HIV aunque también podrían causar un daño directo a las células nerviosas. Un aumento en las concentraciones séricas de interleucina 6 en las primeras 12 hrs de vida se asocia con un mayor riesgo de HIV, esto debido a una citocina proinflamatoria que estimula la migración de monocitos y estimulación reactiva de la célula endotelial.<sup>(21,22)</sup>

Nacimiento por vía vaginal: Aun es muy controversial si la vía de nacimiento implica un mayor riesgo de HIV, esto establecido únicamente en el recién nacido menor de 30 SDG y con un peso muy bajo al nacer. Se corrobora con un estudio de cohorte poblacional elaborado por Humberg en 2017 en Alemania donde se demostró que los pacientes nacidos por vía vaginal menores de 30 SDG o menores de 1500 gr incrementaban el riesgo de presentar una HIV, y aún más riesgo de la misma en pacientes que presentaron una presentación pélvica al momento del parto.<sup>(6)</sup> Sin embargo, otro estudio de cohorte retrospectivo realizado por Haque et al, en un periodo de tiempo comprendido entre 1995 y 2003 en Reino Unido, realizado en menores de 1250 gr en los que se realizó cesárea electiva ante un nacimiento inminente no se demostró disminución en la mortalidad ni diferencia en el neurodesarrollo a los 2 años de vida.<sup>(6,15)</sup>

Puntuación de Apgar baja: En el estudio de cohorte realizado por Cervantes et al, en Ciudad de México en 2009 sobre la detección de factores de riesgo en pacientes con HIV, se identificó que todos los pacientes que presentaban una HIV de grado IV la puntuación de Apgar fue menor de 6 a los 5 minutos.<sup>(10)</sup> El puntaje de Apgar bajo a los 5 minutos refleja de una manera más confiable los efectos agudos del nacimiento en la función cerebral y se considera un indicador de riesgo importante para la HIV.<sup>(23)</sup>

Acidosis metabólica. El feto se encuentra expuesto a un ambiente hipóxico y al momento del nacimiento se tiene que adaptar a un ambiente hiperoxémico, esto resulta desfavorable predominantemente en los recién nacidos prematuros con factores de riesgo prenatales dejándolos expuestos a alteraciones del equilibrio ácido base debido a la inmadurez de sus órganos y sistemas. Al estar expuestos a hipoxemia e hipoperfusión llegan a un estado de acidosis metabólica que genera una lesión potencialmente irreversible en varios de sus órganos. La acidosis metabólica severa presente al nacimiento es uno de los marcadores más fuertes de daño neurológico y muerte en los prematuros, en el recién nacido que está expuesto a acidosis metabólica se alteran las capacidades de autorregulación cerebral de por sí ya inmaduras en el pretérmino, dejándolo más vulnerable a fluctuaciones hemodinámicas y mayor extensión de la HIV. Se ha determinado que la presencia de pH bajo en la gasometría umbilical de recién nacidos prematuros se relaciona directamente con un mayor riesgo de HIV.<sup>(24)</sup> La acidosis perinatal en la predicción de malos resultados clínicos en los prematuros no ha sido aún bien definida. Esta acidosis severa al momento del nacimiento es uno de los predictores de mortalidad más fuertes que existen y también es altamente relacionada con encefalopatía hipoxico-isquémica. La acidosis metabólica y el puntaje de Apgar bajo a los 5 minutos podrían ser cofactores del estado de adaptación del neonato de la vida intrauterina a la extrauterina y evaluar la repercusión hemodinámica que esto conlleva. De igual forma la liberación de iones de H<sup>+</sup> sin directamente neurotóxicos y generan lesión en el endotelio vascular a nivel de la matriz germinal.<sup>(25)</sup> El Instituto de Salud y Excelencia Clínica (NICE) en 2011 afirmó que el monitoreo en los fetos en trabajo de parto tiene como objetivo el identificar la hipoxia antes de que pueda provocar acidosis dañina y secuelas neurológicas a largo plazo en el recién nacido. La relación de academia severa y daño neurológico está bien documentada, sin embargo, lo que aún no está claro es a que nivel de acidemia es significativo este daño neurológico. Sin embargo los gases normales del cordón no son totalmente incompatibles con la hipoxia cerebral, por lo cual a la actualidad aun es un factor de riesgo controversial.<sup>(26)</sup>

Reanimación: El requerir una reanimación avanzada en la sala de partos ha demostrado el incremento de la HIV, particularmente los estadios graves en prematuros de hasta 31 SDG, también está demostrado que mientras más intentos de intubación orotraqueal se realicen incrementa el riesgo de HIV. Incluso la reanimación realizada entre las 00:00 hrs y las 07:00 hrs es un factor de riesgo independiente, pudiendo reflejar un esfuerzo de reanimación menos óptimo durante este periodo de tiempo.<sup>(15)</sup>

Hipotensión e hipertensión: Las fluctuaciones de la presión intravascular y del flujo sanguíneo cerebral, conducen a una ruptura de los vasos inmaduros a nivel de la matriz germinal, posterior a un evento de hipotensión se presenta una reperfusión lo cual conduce a una HIV. Este mismo fenómeno explica por qué los prematuros que estuvieron expuestos al uso de inotrópicos también incrementan el riesgo de HIV. En un estudio de cohorte prospectivo realizado por Vesoulis y colaboradores en Estados Unidos en un periodo de tiempo comprendido entre 2012 y 2014 reportaron que existe una fuerte respuesta de la dopamina cuando se incrementan más de 100 mmHg con menor riesgo de HIV, mientras que una respuesta fallida a esta aumento significativamente el riesgo de HIV, sin embargo se necesitan más investigaciones sobre los mecanismos que producen estos cambios y las estrategias de resolución.<sup>(27)</sup> En un estudio retrospectivo realizado por Holberton y colaboradores en Australia publicado en 2012 se midió el flujo de la vena cava superior en 200 prematuros de muy bajo peso al nacer como marcador indirecto de perfusión cerebral, reportando una relación entre la disminución del flujo de la vena cava superior a las 24 hrs del nacimiento con el desarrollo de una HIV.<sup>(28)</sup> Sin embargo en un estudio de cohorte retrospectivo observacional más reciente realizado por Bates y colaboradores en Reino Unido publicado en 2015 reportó que no existe una relación directa entre la disminución del flujo de la vena cava superior, indicando que la falta de autorregulación cerebral hace que sea pasiva a la presión.<sup>(29)</sup> Mediciones de las ondas de perfusión de la vena cerebral interna por ultrasonido Doppler mostraron que las fluctuaciones de alto grado fueron significativamente más comunes en los prematuros con HIV,<sup>(30)</sup> además de que la hiperperfusión se ha asociado con HIV en los prematuros.<sup>(31)</sup>

Uso de surfactante: La administración de surfactante con una técnica mínimamente invasiva en los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria podría disminuir el riesgo de HIV. En un metaanálisis realizado por Zhao-Lan Cao et al, en la que se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos (Pubmed, Embase, Cochrane) publicados hasta el 18 de diciembre de 2018 con el término “terapia con surfactante mínimamente invasiva” se calculó la razón de probabilidad y la diferencia de medidas con un modelo de efectos aleatorios o de efectos fijos acorde con el tipo de datos y la heterogeneidad de los estudios incluidos demostrando que este procedimiento se asocia con mejores resultados a nivel pulmonar, menor índice de displasia broncopulmonar y menor duración de ventilación mecánica así como una duración más corta de la suplementación de oxígeno y reducir la mortalidad neonatal, identificando además una reducción en la presencia de HIV con un IC 95% (0.41-0.89,  $p= 0.01$ ). El motivo por el cual disminuya la presencia de HIV es que el método de aplicación de surfactante con técnica mínimamente invasiva podría evitar la fluctuación hemodinámica y la inhalación de oxígeno en altas concentraciones durante la ventilación mecánica.<sup>(15,32)</sup> En múltiples estudios como el de tipo cohorte retrospectivo realizado por Kyung Joon et al, en Seoul Korea publicado en 2018, en el que se incluyeron 207 recién nacidos prematuros, la HIV fue más frecuente en los prematuros expuestos a inflamación intramniótica seguida de síndrome de dificultad respiratoria postnatal, reportando que la inflamación intraamniótica incrementó el riesgo de HIV (OR, 7.88; IC del 95%, 1.63–38.1 y la presencia de SDR también fue un factor independiente que incrementó la aparición de HIV (OR, 6.50; IC del 95%, 1.69–25.1), respaldando así que el síndrome de dificultad respiratoria es un factor de riesgo para el desarrollo de HIV, ya que este se asocia con la fluctuación del flujo sanguíneo cerebral, hipotensión, riesgo de uso de ventilación mecánica e hipoxia-isquemia.<sup>(33)</sup>

Neumotórax: Es una emergencia médica que se asocia con un importante aumento de morbilidad y mortalidad neonatal, que puede conducir a insuficiencia respiratoria aguda, hipoperfusión sistémica, hemorragia interventricular y muerte. Esta entidad es más común en las primeras 72 horas posteriores al nacimiento, conduce a un aumento de la presión intratorácica con reducción del retorno venoso, hipoxia e

hipercarbia. En un estudio descriptivo retrospectivo que se realizó por Avadhesh Josh y cols en India publicado en 2020, abarcando un periodo de 2004 a 2016, de 144,155 recién nacido 189 presentaron neumotórax con una incidencia de 1.3 por cada 1000 recién nacidos. Presentándose la HIV en el 9.5% de los recién nacidos con neumotórax siendo el grado I el más frecuente (54%).<sup>(34)</sup>

En un estudio de cohorte prospectivo realizado por Dykes et al, en Iran en 2010 en el que se incluyeron 150 recién nacidos prematuros en los que se identificó que la prevalencia de HIV y neumotorax fue de 30% y 10% respectivamente, siendo el neumotorax un factor que incremento la presencia de HIV, los recién nacidos que presentaban una ruptura alveolar incrementaban el riesgo de HIV 2.5 veces en comparación en los recién nacidos sin ruptura alveolar. El neumotórax en un bebé puede ser asintomático o estar asociado con trastornos circulatorios graves, como hipotensión e hipoperfusión, cuando el neumotórax severo conduce a un llenado cardíaco inadecuado e hipotensión sistémica (puede inducirse una isquemia cerebral por síndrome de bloqueo de aire, siendo particularmente propensas las zonas de cuenca arterial en las regiones periventriculares del cerebro. Es posible que la hipoperfusión cerebral que acompaña a la hipotensión sistémica provoque infarto tanto de la sustancia blanca periventricular como de la matriz germinal. Cuando la presión sanguínea y el flujo sanguíneo cerebral vuelven a valores normales, los capilares de la matriz germinal se rompen y se produce la hemorragia.<sup>(35)</sup>

Alteraciones metabólicas: Principalmente las alteraciones en el sodio como son la hiponatremia, cuando se asocia con hiperglucemia ha mostrado un incremento en la frecuencia de HIV. Identificándose niveles altos de sodio en prematuros que presentaron HIV.<sup>(15)</sup>

Transporte o traslado: La forma de transportar al recién nacido también es un factor importante que contribuye a la presencia de hemorragia intraventricular severa en los pacientes prematuros y menores de 1500 gr al nacimiento, principalmente cuando son trasladados por ambulancia terrestre en sus primeras 72 hrs de vida. Los factores que influyen en que el traslado de los prematuros incremente el riesgo

de hemorragia intraventricular es la presencia de hipotermia debido a la incapacidad de regular adecuadamente su temperatura, a la hipercarbia que esta directamente relacionada con la mala calidad de la ventilación durante las primeras horas de vida. Durante el transporte en ambulancia terrestre los prematuros están expuestos a estresores físicos de manera dinámica, como son el ruido lo cual está documentado, el incremento de los decibeles afecta negativamente la estabilidad cardiorrespiratoria y disminuye significativamente las saturaciones cerebrales de oxígeno en relación con la línea de base, lo que podría contribuir a resultados neurológicos adversos a través de los cambios resultantes en la vasculatura cerebral y el flujo sanguíneo. La vibración por si misma produce un engrosamiento, constricción y destrucción secundaria de la pared de los capilares cerebrales e induce lesiones neuronales, acorde con modelos animales. Durante el traslado terrestre la cabeza de los prematuros se encuentra expuesta a vibraciones excesivas que superan a las seguras que incluso pueden producir enfermedades en adultos sanos. Otro factor es que los pacientes que fueron expuestos a un traslado, son más propensos a no completar un esquema de madures pulmonar eficiente. Esto conlleva a un incremento en la morbi-mortalidad neonatal. Se debe hacer énfasis en mejorar las características del transporte de recién nacidos prematuros para disminuir el riesgo de complicaciones, el traslado inutero disminuye en gran medida las complicaciones, sin embargo, debido a las condiciones obstétricas en que se presenta las pacientes al departamento de urgencias es lo que imposibilite que se lleve a cabo en la mayoría de los casos.<sup>(36)</sup> Lara Shipley et al, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo que utilizo datos clínicos anónimos que fueron recabados de manera prospectiva en una base de datos nacional en el Reino Unido, entre los años de 2007 y 2016, se incluyendo a todos los recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de gestación. Se consiguió una muestra de 1047 recién nacidos prematuros de los cuales 391 fueron trasladados de una unidad de segundo nivel a un centro de tercer nivel y 656 nacieron en la unidad de tercer nivel. A todos se les realizo un ultrasonido transfontanelar a los 7 días de vida y se interpretó por un neuroradiologo pediatra acorde con la clasificación de HIV de Papile. Los 391 recién nacidos prematuros tenían un riesgo

significativamente mayor de HIV grave en comparación con los recién nacidos en la unidad de receptora (9.7% vs 5.8%; odds ratio ajustado, 1.69; IC 95%, 1.04–2.76), esto último reportándose especialmente en aquellos recién nacidos menores de 28 SDG aun a pesar de que hubieran recibido un esquema de madurez pulmonar completo.<sup>(37)</sup>

**Coagulación:** Al nacimiento existe una deficiencia de vitamina K, secundario a lo cual los factores de coagulación vitamina k dependientes se encuentran reducidos incluyendo a la protrombina, favoreciendo la presencia de hemorragia en los prematuros y aun más si se esta expuesto a otro factor de riesgo. En la actualidad el uso de hemoderivados como son el plasma fresco congelado no ha logrado reducir el riesgo de presentar HIV. Los prematuros con muy bajo peso al nacer tienen actividades más bajas de muchos factores de coagulación en comparación con los recién nacidos de termino, de igual forma los niveles más bajos de fibrinógeno se ha asociado con mayor riesgo de HIV. No se ha demostrado que la administración de vitamina k a mujeres antes de un parto muy prematuro haya disminuido la presencia de HIV o mejore los resultados de neurodesarrollo en la infancia. Algunos estudios en genómica han demostrado que alteraciones en el perfil de coagulación de pendiente de vitamina K, pudiera relacionarse con mayor riesgo de HIV. El recuento plaquetario y otros parámetros plaquetarios no se han evaluado suficientemente como otros factores de riesgo, sin embargo podrían estar relacionados con una falla hemostática, continuando aun un tema fuerte de debate.<sup>(38,39)</sup>

### **Factores Protectores.**

En la actualidad se han implementado una serie de terapias con la finalidad de prevenir la HIV en las cuales el uso de esteroides prenatales y la indometacina se muestran beneficiosas. El uso de intervenciones clínicas como son estrategias de ventilación menos agresivas, transfusiones y el evitar periodos de hipotensión ha demostrado disminuir el riesgo de lesión cerebral.<sup>(6)</sup> Entre los factores protectores eixtentes para el neurodesarrollo en presentación de HIV grave (III-IV) se



encuentran la preeclampsia, el esquema completo de esteroides prenatales, el sexo femenino, una mayor edad gestacional y un mayor peso al nacimiento.<sup>(10)</sup>

Uso de esteroides prenatales: Se desconoce cómo los glucocorticoides disminuyen la incidencia de HIV y que existe una falta de datos in vivo, sin embargo, in vitro se ha demostrado que los glucocorticoides regulan al alza la GFAP en los pies de los astrocitos generándole mejor integridad a la barrera hemato-encefalica. Además, el tratamiento prenatal de betametasona en dosis bajas aumenta la expresión de fibronectina.<sup>(1,8)</sup> El uso prenatal de esteroides desempeña un avance importante para mejorar la supervivencia a todos los grados de HIV, parálisis cerebral e hidrocefalia. En un metaanálisis realizado por Devender y cols, realizado en Liverpool, Reino Unido publicado en marzo de 2017, en el que se incluyeron 21 estudios encontrados en el registro Cochrane de ensayos de embarazo y parto hasta el 17 de febrero de 2016 y estudios de referencia recuperados, con las palabras clave de esteroides prenatales, se recabo una muestra de 3885 mujeres y 4269 niños basándose en 21 estudios se demostró una reducción general de la HIV con un RR 0.54, IC 95%: 0.43-0.69 y en HIV severa un RR 0.28, IC 95%: 0.16-0.50.<sup>(6)</sup>

Pinzamiento tardío de cordón: El riesgo de presentar HIV disminuyo 3 veces en comparación con aquellos con un pinzamiento inmediato, probablemente debido al incremento del volumen sanguíneo circulante y reducir la inestabilidad hemodinámica, sin embargo, no se encontró una diferencia significativa con respecto a la reducción de la mortalidad.<sup>(5,15)</sup> La administración de indometacina podría estabilizar la vasculatura de la matriz germinal debido a que mejora la administración de laminina y colágeno, esto corroborado en estudios donde al administrar indometacina aumenta significativamente la intensidad de la tinción.<sup>(1)</sup>

Uso de indometacina (es un medicamento que mediante la inhibición de la ciclooxigenasa 2 disminuye la síntesis de prostaglandinas lo que en modelos animales promueve la maduración de la matriz germinal y modula el flujo sanguíneo cerebral. el tratamiento con indometacina aumenta aún más la intensidad de las inmunoseñales para laminina y colágeno V en la matriz germinal.<sup>(1,5)</sup> La terapia con dosis bajas de indometacina ha demostrado disminuir la ocurrencia de HIV y la

lesión a la sustancia blanca, con mejoría de los resultados del neurodesarrollo a largo plazo.<sup>(6)</sup>

Posicionamiento de la cabeza en la línea media, ya que favorece el drenaje venoso sin producirse obstrucción de las venas yugulares, evitando así la congestión vascular.<sup>(5)</sup>

Nacimiento por cesárea: Aun es muy discutido si el nacimiento por cesárea o por vía vaginal afecta el resultado del recién nacidos con muy bajo peso al nacer, debido a que no existen datos suficientes. Humberg et al realizaron un estudio de cohorte en Alemania en 2017 se tomo una muestra de 2203 recién nacidos menores de 1500 gr, con edades gestacionales entre 22-36 semanas, donde se demostró que la cesárea electiva en los menores de 30 SDG se asociaba a un menor riesgo de HIV OR 1.916 [1.338-2.746],  $p \leq 0.001$ ) en comparación de los nacidos por parto (OR 1.725 [1.325-2.202],  $p \leq 0.001$ ).<sup>(6)</sup>

Sulfato de magnesio: Este fármaco se usa ampliamente en obstetricia ya que tiene un reconocido potencial neuroprotector, acorde a lo demostrado en bases de datos, redujo la incidencia de HIV en los recién nacidos menores de 30 SDG cuyas madres lo recibieron, sin embargo faltan más estudios para determinar su beneficio.<sup>(6)</sup>

### **Clasificación.**

La primera clasificación de las HIV fue la de Papile en 1978, esta clasificación se basó en los hallazgos tomográficos, y utilizada aun por autores en la actualidad<sup>(9-10)</sup>, la clasificación es la siguiente:

<b>CLASIFICACIÓN TOMOGRAFICA DE PAPILE</b>	
Grado I	Hemorragia de matriz germinal o subependimaria (Sin hemorragia intraventricular)
Grado II	Hemorragia interventricular sin dilatación ventricular
Grado III	HIV con dilatación ventricular
Grado IV	HIV con extensión al parénquima cerebral

Esta clasificación descrita permite establecer un valor pronostico bueno para los grados I y II y malo para los grados III y IV.<sup>(9)</sup>

Son unilaterales en el 67% y el resto, aunque bilaterales son asimétricos.<sup>(9)</sup>

Acorde con la localización de la lesión se sugiere que puede tratarse de un infarto hemorrágico venoso más que una extensión del sangrado de la matriz germinal, por las siguientes causas: el componente hemorrágico generalmente es perivasculare y sigue estrictamente la distribución de las venas medulares en la sustancia blanca periventricular. El componente hemorrágico tiende a estar más concentrado cerca del ángulo del ventrículo, donde las venas son confluentes y finalmente se unen a la vena terminal de la región subependimale.<sup>(9)</sup>

<b>CLASIFICACIÓN ULTRASONOGRÁFICA DE VOLPE</b>	
Grado I	Hemorragia de matriz germinal + HIV < 10% de la superficie ventricular en proyección parasagital
Grado II	HMG o HIV 10-50% de la superficie ventricular en proyección parasagital
Grado III	HMG o HIV >50% de la superficie ventricular en proyección parasagital
Hiperecogenicidad periventricular	Probable infarto venoso hemorrágico periventricular

### **Fisiopatología.**

Normalmente se produce un intercambio del LCR 3 veces por día, siendo el plexo coroideo responsable de la producción de más de 2/3 del LCR total y el resto es producido por el revestimiento ependimario. Este LCR es una solución isotónica con función de amortiguación mecánica de las estructuras intracraneales y también con funciones nutricionales vitales para el encéfalo. El plexo coroideo recubre en su totalidad el sistema ventricular, este epitelio coroideo sobre sale a nivel de los ventrículos por las invaginaciones de piamadre que contiene capilares coroidales a lo que se denomina tela coroidea, que aumenta la superficie del epitelio coroideo.

Esta región del cerebro tiene un flujo sanguíneo mayor que cualquier otra región del cerebro, siendo en el adulto de 4-6 ml/min/gramo de tejido cerebral y en otra región del cerebro siendo de 0.9-1.8 ml/min/gramo de tejido cerebral. El volumen de LCR en el adulto es de 150 ml, 25 ml estando intraventricular y 125 ml en el espacio subaracnoideo. El movimiento que realiza este LCR una vez producido es fluir de los ventrículos laterales pasando por el agujero interventricular de Monro hacia el tercer ventrículo y de ahí por el acueducto de Silvio al cuarto ventrículo, a este nivel existen 3 orificios, 2 laterales de Luschka y uno medio de Magendie que conectan el sistema ventricular con el espacio subaracnoideo donde se absorbe mediante los cuerpos papiónicos (en menor cantidad en los recién nacidos y más en los prematuros ya que su distribución es muy escasa), glinfáticos (a nivel de las raíces nerviosas principalmente) y los senos venosos y de ahí regresa al sistema yugular interno. Una porción del LCR ingresa a lo largo de la medula espinal y sale a través de las raíces nerviosas espinales. El movimiento del LCR se realiza por las pulsaciones arteriales, las ondas venosas, la respiración y la actividad física.<sup>(40)</sup>

Debido a los factores descritos en el apartado de etiología se produce la hemorragia a nivel de la matriz germinal, diseminándose hacia los ventrículos laterales, de forma asimétrica y debido a la gravedad y el posicionamiento de la cabeza del recién nacido se coleccionan hacia los cuernos occipitales y en la fosa posterior, produciéndose una oclusión de la salida de líquido cefalorraquídeo por acción de la masa de sangre o por aracnoiditis química. Puede ocluirse el acueducto de Silvio, el orificio de Monro y bloquearse el espacio subaracnoideo a nivel de la convexidad que es inmaduro en los prematuros, culminando en hidrocefalia. Por otra parte, la sangre dentro de los ventrículos produce efectos dañinos durante su descomposición, siendo estas entidades: 1) aumento de la presión intracraneal lo que genera disminución del flujo sanguíneo periventricular 2) liberación de potasio, ácido láctico y hierro con acciones nocivas sobre los vasos sanguíneos lo que agrava la hemorragia y el incremento de la presión intracraneal 3) liberación de otros agentes vasoactivos 4) destrucción de la matriz germinal 5) infarto periventricular hemorrágico 6) necrosis y muerte neuronal.<sup>(9)</sup>

La presencia de fluctuaciones bruscas en el flujo sanguíneo cerebral, la inmadurez y fragilidad de la matriz germinal, así como la inestabilidad cardio-respiratoria y hemodinámica, resulta en una hemorragia de la matriz germinal.<sup>(41)(1)</sup>

Una vez producida la hemorragia, la lisis de los eritrocitos produce liberación de su hemoglobina y por lo tanto de hierro el cual tiene un efecto neurotóxico directo. Los estudios de eliminación de genes para la expresión de proteínas transportadoras de hierro y proteínas que participan en el metabolismo del hierro, mostraron que estas proteínas son altamente expresadas en el revestimiento ependimario en comparación con otros tejidos del cerebro.<sup>(1)</sup> La evidencia actual ha demostrado que los productos metabólicos de los eritrocitos son clave en la lesión cerebral secundaria a hemorragia intracraneal.<sup>(42,43)</sup>

La hemorragia produce liberación de sangre y componente del suero que estimulan a los receptores tipo toll y receptores similares a los canales con patrón molecular asociado al daño activando a la microglía induciendo una respuesta inflamatoria no infecciosa, se comienza la producción de citocinas proinflamatorias incluyendo el TNF- $\alpha$ , proteasas extracelulares y especies reactivas de oxígeno que dañaran el tejido circundante y a su vez reclutaran más leucocitos que exacerbaran la inflamación. La trombina se activa posterior a la HIV corta el fibrinógeno en fibrina formando coágulos y activa la vía del complemento para aumentar la inflamación y estimula receptores activados por proteasas que inducen mayor inflamación y fibrosis.<sup>(40,43)</sup>

La microglía se puede activar de 2 formas M1 proinflamatorio en respuesta a una inflamación por infección o por lesión y M2 como un fenotipo antiinflamatorio asociado a la cicatrización. En el caso de la HIV se produce una activación de tipo M1, favoreciéndose la secreción de especies reactivas de oxígeno y proteasas extracelulares, que favorecen la muerte de patógenos, pero también generan daño del tejido nervioso circundante, posterior a esto la microglía se dirige a un estado M2 favoreciendo la cicatrización y fagocitosis de eritrocitos.<sup>(43)</sup>

La trombina interactúa con el receptor PAR1 superficializando moléculas CD68 y un incremento en las citocinas, movilizándose a la zona de la lesión ya que adquieren movilidad, proliferación y se hipertrofian. Su función es la de fagocitar los restos de neuronas muertas, sin embargo, al secretar citocinas inflamatorias para reclutar más células inmunes produce una respuesta inflamatoria citotóxica lo que lleva a un daño neuronal secundario del tejido cerebral. Simultáneamente los astrocitos sufren una gliosis reactiva y forman la cicatriz glial lo que bloquea mecánicamente la lesión y afecta la recuperación del cerebro.<sup>(44)</sup>

Posterior a la inflamación resultante se produce gliosis subependimaria, aracnoiditis fibrosante y fibrosis meníngea. Como consecuencia de estos procesos se altera el funcionamiento del tejido circundante.<sup>(40)</sup>

El tipo de hidrocefalia que genera la HIV es de tipo mixta sienta obstructiva o no comunicamente debido al efecto de masa que puede generar la sangre sobre el sistema de drenaje del LCR y comunicativa no obstructiva ya que la sangre también genera un efecto tóxico directo sobre las granulaciones aracnoideas. La teoría más aceptada del desarrollo de hidrocefalia post hemorrágica es que debido a los coágulos de sangre que obstruyen el acueducto cerebral o los agujeros de Luschka y Magendie, o por microtrombos que obstruyen orificios más pequeños de salida del LCR. Cuando existe un aumento de la presión intracraneal aumenta el flujo de salida del LCR, pero si esta presión intracraneal aumentada es muy alta o persiste por un tiempo prolongado disminuye el flujo de salida del LCR ya que se equipará la presión del espacio subaracnoideo y la presión venosa, perdiéndose el gradiente y por lo tanto disminuyendo su reabsorción. En un modelo de ratas con lesiones cerebrales traumáticas, el intercambio por el sistema glifático se redujo a las 24 hrs posteriores a la última lesión y persistió hasta durante 4 semanas, relacionándose con el periodo de gliosis. Este sistema se encarga del desecho de múltiples metabolitos neurotóxicos.<sup>(40,43)</sup>

Los mecanismos por los cuales se produce la HPH son la obstrucción dentro de la circulación de LCR y un desequilibrio entre la formación y reabsorción del LCR, la absorción se encuentra alterada por la destrucción mecánica e inflamatoria de las

granulaciones aracnoideas, pero el mecanismo del aumento de producción aun no es bien conocido. Este último mecanismo de incremento en la producción del LCR posterior a una HIV se puede deber a que existen una serie de proteínas conocidas como intercambiador de bicarbonato acoplados a sodio (NCBE) que se codifican por el Gen SLC4A10, este canal proteico se encuentra en el lado basolateral de las células epiteliales del plexo coroideo y está implicado en la producción de LCR. De igual forma existe una serie de proteínas conocidas como proteínas de unión a elementos (IRP) que favorecen el almacenamiento de hierro y NCBE. Sin embargo, las IRP se degradan al encontrarse en un ambiente de estrés oxidativo, como el producido por la liberación de hierro de la hemoglobina de los eritrocitos muertos. Debido a esta sobrecarga de hierro se disminuye la expresión de IRP1 aumentando la expresión de NCBE y secundariamente la producción de LCR.<sup>(43)</sup> La liberación de hierro en el tejido cerebral se produce generalmente 24 hrs después de la hemorragia, acumulándose en el tejido que rodea a la hemorragia aumentando la concentración de hierro en el tejido cerebral en 3 veces en el día 7 posthemorragia. Esta sobrecarga de hierro resulta en muerte neuronal y atrofia cortical.<sup>(42)</sup>

### **Cuadro clínico.**

La mayoría de los recién nacidos afectados por esta entidad generalmente tienen poca o ninguna sintomatología, y únicamente pueden ser identificados con una disminución del hematocrito como dato indirecto.<sup>(9)</sup> Algunos otros pueden manifestarse como anomalías sutiles en el nivel de conciencia, movimiento tono, respiración o movimientos oculares, y de manera menos frecuente esta un deterioro súbito presentando estupor, coma, posición de descerebración, convulsiones tónicas generalizadas y cuadriparesia.<sup>(5,8)</sup> La presentación aguda es fontanela anterior abombada, caída súbita del hematocrito, apnea, bradicardia, acidosis y convulsiones. Un síndrome catastrófico se caracteriza por estupor y coma, convulsiones tónicas, postura de descerebración, pupilas fijas a la luz, cuadriparesia flácida. Pudiendo presentarse también como otros desórdenes comunes neonatales como disturbios metabólicos, asfixia, sepsis o meningitis.<sup>(9)</sup>

En un estudio observacional retrospectivo realizado por Cervantes Ruiz et al, en el INPer en la Ciudad de México con todos los recién nacidos prematuros ingresados en la unidad de terapia intensiva neonatal en 2009 se monitorizaron los valores de hematocrito a las 24, 48 y 72 hrs, demostrando una disminución progresiva previo al momento del diagnóstico, y mayor desenso conforme se tratara de un grado más severo de HIV.<sup>(10)</sup>

### **Diagnostico.**

Al diagnosticar la misma se pueden tratar adecuadamente a los pacientes que la presenten, insistiendo en que la profilaxis es el pilar fundamental del mismo y por otra parte alertar a los médicos de las complicaciones que en muchos casos pueden afectar el neurodesarrollo e incluso dar al traste con la vida del paciente si no se detectan de manera rápida y oportuna.<sup>(9)</sup>

El diagnóstico clínico es en extremo difícil debido a los datos clínicos que pueden sugerir el diagnostico como son un descenso del hematocrito, hipotensión y letargo pueden estar presentes en otras patologías en incluso ser manifestaciones propias de los recién nacidos con muy bajo peso al nacer. Se hace uso el ultrasonido transfontanelar, tomando en cuenta que el mayor riesgo de hemorragia intraventricular es en las primeras 72 hrs.<sup>(5)</sup>

Un artículo de revisión realizado por Nidhi Agrawal y Courtne J. el cual fue publicado en 2016 en la revista Neonatal Network cita a un estudio retrospectivo realizado por Harris et al, en Texas, USA en 2006 en donde evaluarón el uso retinario del ultrasonido transfontanelar para la detección de HIV en recién nacidos prematuros menores de 30 SDG, indicando como conclusión que es recomendado el realizar el primer ultrasonido entre los 7-14 días y un control entre las 36-40 SDG corregidad.<sup>(5)</sup>

Más recientemente se ha implementado la espectroscopia de infrarrojo cercano que su función es medir la oxigenación del cerebro en tiempo real donde se puede contemplar una alteración en el flujo sanguíneo y la pérdida de su autorregulación.<sup>(5)</sup>



Otro método es el electroencefalograma de amplitud integrada (EEGa), mide la actividad eléctrica del cerebro. Los neonatos con una hemorragia intraventricular grave presentan una actividad deprimida en el EEGa, y la evolución de la hemorragia intraventricular grave a hidrocefalia puede ser apreciada. Sin embargo, aun en la actualidad los estudios de imagen son de mayor utilidad.<sup>(5)</sup>

Actualmente el pilar diagnóstico es el sistema de clasificación de Papile que se utiliza para describir la gravedad. Pero no toma en cuenta factores como la extensión de la hemorragia intraparenquimatosa (Grado IV), ni la bilateralidad que pueden cambiar el pronóstico.<sup>(5)</sup>

### **Tratamiento.**

En el presente, la HIV tiene una tendencia a la disminución en su frecuencia debida, fundamentalmente, a los esfuerzos que se han realizado para bajar la prematuridad y la creación de Unidades de Cuidados Intensivos para los neonatos. Esto ha provocado un aumento de la supervivencia de los RN de bajo peso, unido a una mejor comprensión de la fisiopatología de las HIV, constituyendo en la actualidad un reto tratar de mejorar la calidad de vida de los neonatos que sobrepasan el cuadro y evitar secuelas del desarrollo psicomotor. El tratamiento ideal de las HIV es su prevención. La primera medida es evitar el nacimiento de niños prematuros, que es un problema social y económico. Resulta necesario un amplio programa social, que incluya educación médico sanitaria y sexual.<sup>(9)</sup> Ya una vez corroborada la presencia de una hemorragia intraventricular se deben brindar medidas de soporte en las que se incluyen la corrección de acidosis, reponer volumen intravascular para mantener una adecuada hemodinamia. La reabsorción de la sangre se producirá en semanas. Durante el periodo de seguimiento se monitorizará mediante ultrasonidos ante el riesgo de hidrocefalia posthemorrágica.<sup>(5)</sup>

Las opciones del tratamiento de la hidrocefalia progresiva son: (1) medicamentos que disminuyen la producción de líquido cefalorraquídeo (LCR); (2) punciones lumbares seriadas; (3) drenaje ventricular directo; y (4) derivación ventrículo

peritoneal. Estas opciones de tratamiento de la hidrocefalia progresiva a menudo se combinan para lograr el máximo beneficio.<sup>(9)</sup>

Acetazolamida: La dosis a 100 mg/mg/día ha demostrado que reduce la producción de LCR en un 50%, y en conjunto con furosemide la disminuye hasta en un 100%. A los pacientes que se encuentren con este manejo se debe de realizar ultrasonido renal ya que se el riesgo de nefrocalcinosis se encuentra aumentado, y por sí misma la acetazolamida puede producir efectos tóxicos sobre la mielinización.<sup>(9)</sup>

Punción lumbar seriada: Su finalidad es el drenaje del espacio subaracnoideo a nivel lumbar para así disminuir el LCR a este nivel. Su principal complicación es la infección tanto del sitio de punción como a nivel neurológico.<sup>(9)</sup>

Drenaje ventricular directo: Consiste en la introducción de un catéter en el ventrículo para el drenaje del LCR acumulado. Por el gran riesgo de lesión a los tejidos circundantes e infección, es realizado rara vez o se utiliza de forma única y se valora la colocación de una derivación ventrículo-peritoneal.<sup>(9)</sup>

Derivación ventrículo-peritoneal: Es el tratamiento definitivo de la hidrocefalia posthemorrágica progresiva. Las principales complicaciones son la infección y la disfunción de la válvula. Se contraindica en los casos de neonatos con un peso menor de 1500 gr o si el LCR se encuentra con hiperproteíнемia (>300 mg), eritrocitos (>1000 células/mm) o una infección corroborada. El procedimiento quirúrgico de la HIV se divide en 2 fases; una transicional y tiene la finalidad de preparar las condiciones para la segunda etapa y consiste en esperar a que el niño gane peso a 2000 gr como mínimo y mantener el LCR en adecuadas condiciones. La segunda etapa es la colocación definitiva de la derivación.<sup>(9)</sup>

Un estudio experimental realizado por Kim S. y colaboradores, que se llevo a cabo en Korea del sur, siendo publicado en 2019, donde en modelos de cachorros de ratas con hemorragia intraventricular severa se aplicó una inyección directa al cerebro de sangre entera que contenía células madre mesenquimales obtenidas de la sangre del cordón umbilical de recién nacidos humanos. Estas células mesenquimales suprimen la gliosis de los astrocitos y disminuyo la migración de

microglía. Lo que abre el camino a futuras terapias con el objetivo de inhibir la cicatriz glial para así mejorar la recuperación neuronal.<sup>(45)</sup>

### **Complicaciones.**

Los neonatos con hemorragia intraventricular leve (grado I-II) corren riesgo de discapacidades del desarrollo y los que presentan HIV moderada-grave tienen mayor riesgo de hidrocefalia posthemorrágica, parálisis cerebral y retraso mental.<sup>(8)</sup>

La hidrocefalia posthemorrágica se presenta en el 29% de los prematuros con HI principalmente en los grados III y IV, puede desarrollarse días a semanas después<sup>(9)</sup>, generalmente 2 a 6 semanas después de la hemorragia inicial. Se produce por una inflamación y obstrucción de las vellosidades subaracnoideas debido al contacto con la sangre. Esta obstrucción afecta la reabsorción del líquido cefalorraquídeo culminando en hidrocefalia.<sup>(5)</sup> Generalmente presentan con inestabilidad de la presión arterial y el ritmo cardiaco, fontanela abombada, convulsiones focales. El diagnóstico se confirma por tomografía o resonancia magnética.<sup>(9)</sup>

Parálisis cerebral: Se presentó una incidencia de hasta el 50% en pacientes que presentaron HIV grado IV contra un 8% de aquellos que presentaron HIV de grado I. En estudios realizados en neonatos con HIV de bajo grado (I o II) no se encontró diferencia significativa de deterioro motor o cognitivo a los 18-22 meses en comparación con recién nacidos sin HIV.<sup>(5)</sup>

La leucomalacia periventricular debida a lesión hipóxico-isquémica debida a perfusión cerebral disminuida por la necrosis isquémica de la materia blanca periventricular.<sup>(9)</sup>

El infarto hemorrágico periventricular aparece en el 15% de todas las HIV y se ubica habitualmente en la sustancia blanca periventricular por atrás y por fuera del ángulo externo del ventrículo lateral.<sup>(8)</sup>

## **Pronostico.**

Las HIV graves (grado III – IV) presentan una mortalidad del 20% y mayor asociación a las complicaciones antes referidas. La bilateralidad y la presencia de infarto parenquimatoso hemorrágico son fuertes indicadores de mortalidad. Aproximadamente del 45 al 85% de los prematuros con HIV moderada a severa desarrollan déficits cognitivos importantes y alrededor del 75% de estos prematuros necesitaran asistir a una escuela especial. Se ha demostrado un mejor resultado funcional de los prematuros con hemorragia intracraneal en la edad escolar.<sup>(8)</sup> Estudios realizados en la última década como el prospectivo realizado por Fernandez et al, en el InPer en la Ciudad de México en 2003 en que se evaluaron niños escolares con el antecedente de una HIV severa (grado III-IV) informan anomalías neurológicas como disfunción cognitiva, neuromotoras, alteraciones del lenguaje, atención, aprendizaje, alteraciones visuales se hipoacusia sensorial.<sup>(6)</sup>

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lesión cerebral más común en los recién nacidos prematuros es la hemorragia intraventricular (HIV).

En el recién nacido prematuro la HIV ha incrementado en su frecuencia en nuestro medio, esto debido a la supervivencia de recién nacidos de peso bajo y muy bajo al nacer ingresados en las unidades de terapia intensiva neonatal. Actualmente tenemos un mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que se ven involucrados en la patogénesis de esta entidad, lo que debe de propiciar el enfoque de otorgar a estos pacientes una mejora en su calidad de vida.

Lo ideal es la identificación de manera temprana esta entidad, ya que presenta un riesgo potencial de morbilidad y mortalidad, generando como principales complicaciones la hidrocefalia y el compromiso de las células nerviosas.

El identificar los factores asociados al grado de HIV es de importancia relevante, esto con el fin de concientizar al personal médico que labora en las unidades de cuidados críticos neonatales en especial en el manejo de neonatos prematuros, ya que es una patología que debe considerarse con especial atención ante la supervivencia de neonatos cada vez a menor edad Gestacional ya que tiene el potencial de desencadenar secuelas e incapacitar a quienes la padezcan. El fin del estudio es determinar cuáles son los factores de riesgo y su asociación con el grado de hemorragia intraventricular en los pacientes prematuros ingresados en la unidad de terapia intensiva neonatal del Hospital General de Atizapán “Dr Salvador Gonzalez Herrejo”, en el periodo entre marzo de 2018 y febrero de 2020 se presentaron 5355 nacimientos, de los cuales 467 pacientes requirieron ingreso en la terapia intensiva

neonatal. Ya que actualmente no se cuenta en la unidad con un registro, y así al contar con este generar prevención y mejorar la atención brindada en los recién nacidos prematuros, se realizó el planteamiento del problema de este estudio:

¿CUALES SON LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A GRADO DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DEL HOSPITAL GENERAL DE ATIZAPAN “DR SALVADOR GONZALEZ HERREJON” EN EL PERIODO DEL 1RO DE MARZO DE 2018 AL 28 DE FEBRERO DE 2020?

La hemorragia intraventricular (HIV) es la lesión cerebral que se presenta más comúnmente en los recién nacidos específicamente en los recién nacidos prematuros, siendo causa importante de secuelas neurológicas permanentes dependiendo el grado con el que se presente.

Acorde a datos de la Organización Mundial de la Salud al año nacen aproximadamente 15 millones de neonatos prematuros, de estos mueren 1 millón asociado a complicaciones del parto. Muchos de estos prematuros que sobreviven presentan algún tipo de discapacidad en particular problemas relacionados a su desarrollo neurológico. La supervivencia cada vez mayor de los neonatos prematuros con muy bajo peso o peso extremadamente bajo al nacer, aun con sus disparidades en países desarrollados y países en vías de desarrollo, está provocando mayor frecuencia de discapacidades en los prematuros que sobreviven al periodo neonatal. En los países desarrollados se presenta una media del 9% de nacimientos prematuros en comparación con un 12% en los países en vías de

desarrollo. En el año 2005 se produjeron 0.9 millones de nacimientos prematuros en América Latina y El Caribe.

Por lo que es imprescindible capacitar al personal de salud que se encuentre en contacto con los recién nacidos para la prevención de los factores de riesgo, asegurar un seguimiento ultrasonográfico adecuado en el lapso de tiempo determinado, así brindando un mejor manejo de esta entidad y una referencia temprana a los especialistas pertinentes para continuar su manejo.

### 3. JUSTIFICACIÓN

- En la actualidad ante cualquier patología, sobre todo ante aquellas que repercutan en el desarrollo neurológico y en la mortalidad neonatal, debemos identificar los factores de riesgo asociados a estas. Por lo tanto el que sean determinados e identificar su frecuencia y magnitud, pudiendo repercutir en el diagnóstico y el manejo temprano, así como prevenir potenciales complicaciones.
- La hemorragia intraventricular es la causa más común de sangrado intracraneal siendo más común su presentación en las recién nacidos prematuros. En las últimas décadas se ha incrementado el interés en esta patología debido a su alta incidencia, gran repercusión en como déficit en el neurodesarrollo y secuelas que produce. Lo que motiva que se presente mayor atención con el propósito de disminuir la mortalidad así como sus potenciales secuelas a corto y largo plazo.
- La sobrevivencia de recién nacidos cada vez con grados más extremos de prematuridad impulsa a alcanzar importantes logros en mejorar no solo la supervivencia si no otorgar una mejor calidad de vida en esta población, esto mediante la prevención de patologías que presentan secuelas a largo plazo como lo es la hemorragia intraventricular. De igual manera disminuir los costos que pueden generar las secuelas a las instituciones de salud pública.



- La finalidad de este estudio es la identificación de factores de riesgo relacionados con la presencia de hemorragia intraventricular en los recién nacidos prematuros, podremos identificar a aquellos que puedan ser modificables y en base a eso plantear estrategias de prevención con el fin de poder estandarizar el manejo.

#### **4. HIPOTESIS**

La menor edad gestacional y el menor peso al nacimiento serán los principales factores de riesgo asociados a la presencia de mayor grado de hemorragia intraventricular en los pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal

#### **5. HIPOTESIS NULA**

La menor edad gestacional y el menor peso al nacimiento no serán los principales factores de riesgo asociados a la presencia de mayor grado de hemorragia intraventricular en los pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal

#### **6. OBJETIVOS**

##### **6.1. OBJETIVO GENERAL.**

- Identificar los factores de riesgo asociados al grado de hemorragia intraventricular en los recién nacidos prematuros ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de Atizapán “Dr. Salvador González Herrejón”.

##### **6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Identificar las condiciones prenatales de los prematuros atendidos en el Hospital General de Atizapán “Dr. Salvador González Herrejón”.

- Identificar las condiciones perinatales de los prematuros atendidos en el Hospital General de Atizapán “Dr. Salvador González Herrejón”.
- Identificar las condiciones posnatales de los prematuros atendidos en el Hospital General de Atizapán “Dr. Salvador González Herrejón”.
- Establecer la asociación entre el desarrollo de hemorragia intraventricular y las condiciones prenatales, perinatales y posnatales de los prematuros.
- Determinar la prevalencia y grado de la hemorragia intraventricular relacionada con la edad Gestacional.
- Determinar la prevalencia y grado de la hemorragia intraventricular relacionada con el peso al nacimiento.
- Determinar la prevalencia y grado de la hemorragia intraventricular relacionada con la vía de nacimiento.
- Determinar la prevalencia y grado de la hemorragia intraventricular relacionada con sexo.
- Determinar la prevalencia y grado de la hemorragia intraventricular relacionada con la presencia de hipertensión gestacional.
- Determinar la prevalencia y grado de la hemorragia intraventricular relacionada con síndrome de dificultad respiratoria.
- Determinar la prevalencia y grado de la hemorragia intraventricular relacionada con la presencia de cardiopatías congénitas.
- Determinar la prevalencia y grado de la hemorragia intraventricular relacionada con el apgar otorgado durante la reanimación.
- Determinar la prevalencia y grado de la hemorragia intraventricular relacionada con la sepsis neonatal.
- Determinar la prevalencia y grado de la hemorragia intraventricular relacionada con el tipo de asistencia ventilatoria.

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1. Diseño del estudio

7.1.1. **Tipo de estudio:** Descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo.

### 7.2. Operacionalización de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
<b>Recién Nacido Prematuro</b>	Recién nacido menor a 37 SDG.	Mayor de 24 SDG menor de 35 SDG	Independiente Cualitativa Continua	Ordinal	Edad gestacional establecida al nacimiento en el expediente clínico.
<b>Hemorragia intracraneal</b>	Presencia de hemorragia intraventricular (HIV) según ultrasonido transfontanelar.	Clasificación de (HIV) según Papile: Grado I Grado II Grado III Grado IIII	Dependiente Cualitativa Continua	Ordinal	Resultado obtenido en el ultrasonido transfontanelar
<b>Vía de nacimiento</b>	Periodo de salida del útero del ser vivo mamífero.	Parto: Culminación del embarazo por vía vaginal.  Cesárea: Culminación del embarazo por una incisión quirúrgica en el abdomen y el útero para la extracción del recién nacido.	Cualitativa Nominal	Nominal	Vía de nacimiento indicada en el expediente clínico.
<b>Peso</b>	Medida de la fuerza ejercida de la gravedad sobre la masa de un cuerpo.	Peso	Cuantitativa Continua	Ordinal	Peso indicado en la hoja de atención del recién nacido en el expediente clínico.
<b>Sexo</b>	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal	Sexo indicado en la hoja de atención del recién nacido en el expediente clínico.
<b>Hipertensión gestacional</b>	Complicación medica presente en la gestación caracterizada por un incremento de la tensión arterial, asociada a proteinuria.	Si / NO	Cualitativa	Dicotómica	Antecedente de hipertensión gestacional indicado en el expediente clínico.
<b>Síndrome de dificultad respiratorio</b>	Trastorno respiratorio más frecuente en los recién nacidos prematuros caracterizado por la inmadurez	Si / NO	Cualitativa	Dicotómica	Antecedente de síndrome de dificultad respiratoria indicado en el expediente clínico.

	funcional y deficiencia de factor tensoactivo.				
<b>Cardiopatía congénita</b>	Enfermedad estructural del corazón,	SI / NO	Cualitativa	Dicotómica	Antecedente de cardiopatía congénita indicado en el expediente clínico.
<b>Sulfato de Magnesio</b>	Compuesto químico que se utiliza como preventivo y tratamiento de las crisis convulsivas en mujeres con eclampsia.	SI / NO	Cualitativa	Dicotómica	Antecedente de aplicación de sulfato de magnesio prenatal, indicado en el expediente clínico.
<b>Sepsis Neonatal</b>	Infección invasiva en general bacteriana que se produce durante el periodo neonatal.	SI / NO	Cualitativa	Dicotómica	Antecedente de sepsis neonatal indicado en el expediente clínico.
<b>Tipo de asistencia ventilatoria</b>	Administración suplementaria para apoyo ventilatorio pudiendo ser invasivo o no invasivo.	Fase 1 CPAP nasal Ventilación mecánica  SI / NO	Cualitativa	Dicotómica	Antecedente de uso de asistencia ventilatoria indicado en el expediente clínico.

### 7.3. UNIVERSO DEL TRABAJO Y MUESTRA

Se incluirán todos los recién nacidos prematuros menores a 36 semanas de gestación que nacieron en el Hospital General de Atizapán que fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el periodo de marzo de 2018 a febrero de 2020 que contaban con un reporte de ultrasonido transfontanelar en su expediente clínico.

### 7.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Expedientes clínicos de recién nacidos prematuros menores a las 36 semanas de gestación, que presenten un peso inferior a los 2500 gr, y que contaban con un ultrasonido transfontanelar.

## **7.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Recién nacidos con afecciones congénitas, que murieron previo a realizarse ultrasonido transfontanelar, pacientes referidos a otras instituciones.
- Recién nacidos mayores a 36 semanas de gestación.
- Recién nacidos mayores a 2500 gramos.
- Expedientes sin reporte de ultrasonido transfontanelar.

## **7.6. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que no contaban con expedientes clínicos completos.
- Hemorragia intracraneal de etiología traumática

## **7.7. INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN**

- Expedientes clínicos
- Reporte de ultrasonido transfontanelar
- Sabana para identificar y recabar factores de riesgo

## **7.8. DESARROLLO DEL PROYECTO**

Se realizará un análisis de los expedientes con reporte de ultrasonografía transfontanelar de recién nacidos ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.

## **7.9. LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO**

- Hospital General de Atizapán “Dr. Salvador González Herrejón”
- Marzo de 2018 a febrero de 2020

## 7.10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2020										
	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	
Revisión de Expedientes	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
Realización de Protocolo	✓	✓									
Autorización de Protocolo			✓								
Recolección de Datos		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
Análisis de Resultados									✓		
Presentación de Trabajo Final										✓	

## 7.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se obtendrá la información mediante la revisión de expedientes clínicos.
- Se realizará un análisis simple de cada una de las variables.
- Elaboración de bases de datos en Exel para su posterior análisis estadístico.
- Con los datos obtenidos se elaborarán tablas y graficas.
- Mediante estadísticas descriptivas se analizarán los resultados y se llegara a su vez a las conclusiones.

Se incluyeron a todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, en los que se encuentre un reporte de ultrasonido transfontanelar en su expediente clínico, siendo descartados todos aquellos con un expediente clínico incompleto o sin ultrasonido transfontanelar.

## 8. IMPLICACIONES ETICAS

En el estudio presente se incluyen recién nacidos vivos, sin embargo, el estudio efectuado no implica algún tipo de riesgo para su integridad. Atendiendo a

los lineamientos indicados en el Código de Helsinki se cumple el objetivo de preservar la vida, salud, dignidad, así como confidencialidad de la población que forma parte de este trabajo de investigación.

## **9. ORGANIZACIÓN**

Residente de pediatría: Se encargo de la revisión de expedientes clínicos de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, así como revisión de si contaban o no con reporte de ultrasonido transfontanelar, realizo el llenado del anexo 1 para la evaluación de los factores de riesgo estudiados. Revisión del concentrado de datos y de la organización de la información.

Director de tesis: Revisión del concentrado de datos, así como de la organización de la información.

## **10. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO**

Los recursos propios de la realización del ultrasonido transfontanelar, no requirió de costos agregados ya que se incluye en la operación normal del manejo de pacientes prematuros hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Otros materiales utilizados como expedientes clínicos, tablas, sábana de datos, programas de estadística y el ejecutante, son pertenecientes a la unidad hospitalaria y se otorga el acceso al personal médico que labora en la misma, por lo que no implico un monto agregados.

## 11. RESULTADOS

Se realizó estadística descriptiva en base a frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central y de dispersión (media y desviación estándar), así mismo se calculó la prevalencia con base a la fórmula:

$$Prevalencia = \frac{\text{Número de pacientes con hemorragia intraventricular}}{\text{Numero de nacidos vivos}}$$

De igual manera se calculó la prevalencia de las variables con respecto al grado de hemorragia intraventricular ya sea un grado leve o un grado severos, con base a la siguiente fórmula:

$$Prevalencia = \frac{\text{Número de pacientes el factor de riesgo}}{\text{Numero de pacientes con hemorragia intraventricular}}$$

La estadística inferencial se realizó en base a un análisis de varianza (ANOVA), en las variables de edad gestacional y peso. Mientras que, para las variables de hipertensión gestacional, síndrome de dificultad respiratoria, cardiopatía congénita, sepsis neonatal, asistencia ventilatoria y calificación de Apgar se realizó la prueba de Ji-Cuadrada, complementándose con la razón de momios de acuerdo a las tablas de 2 por 2 y se realizó de igual manera su índice de confiabilidad.

Se tomó como significativa un valor de p igual o menor a 0.05.

Para la base de datos, procesamiento de pruebas estadísticas y el realizar las gráficas se utilizaron los programas Excel office 365 y R versión 3.6.1.

Se estudiaron a 164 pacientes, que contaban con resultado de ultrasonido transfontanelar, de los cuales 98 (59.75%) presentaron un grado leve de hemorragia interventricular y 66 (40.24%) con un grado de hemorragia intraventricular severo (Gráfica 1). En el periodo en que se realizó este estudio se atendieron un total de 5747 pacientes nacidos vivos, de los cuales 407 fueron ingresados a la unidad de



cuidados intensivos neonatales, y de estos fueron 254 prematuros menores de 36 SDG. Esto nos refleja que del total de nacido vivos en el periodo de tiempo que abarco el estudio 2.8% presentaron algún grado de HIV. Del total de neonatos prematuros < 36 SDG ingresados en la unidad de cuidados neonatales en nuestra unidad medica el 64.56% va a desarrollar algún grado de HIV. Teniendo así una prevalencia de 28.5 nacidos vivos con algún grado de hemorragia intraventricular por cada 1000 nacidos vivos.

De los 164 pacientes incluidos en el estudio se encontraron 80 (48.78%) con un grado 1 de hemorragia, 18 (10.97%) con un grado 2 de hemorragia, 60 (36.58%) con un grado 3 de hemorragia y 6 (3.65%) con un grado 4 de hemorragia. (Grafica 2)

El promedio de las semanas de edad gestacional acorde a cada grado de hemorragia intraventricular fue de 32.82 para la hemorragia intraventricular grado I, 31.72 para la hemorragia intraventricular grado II, 30.50 para el grado III de hemorragia y de 28.50 para el grado IV. Esto se puede apreciar en la Grafica 3 donde se presenta el rango y las medidas de dispersión.

Se realizo un análisis de varianza de un solo factor en donde se buscó la diferencia entre las semanas de gestación y los grados de hemorragia intraventricular, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa con una F de 27.768, 4 grados de libertad para una significancia de < 0.001. Posteriormente se aplico la prueba de Bonferroni la cual arrojo que si existió diferencia entre las semanas de edad gestacional y los grados leve (I y II) y severo (III y IV de HIV). También se realizo una diferencia de medidas con intervalo de confianza reportando en < 30 SDG OR 0.696 IC 95% (-4.195 – 5.587), entre 30-32 SDG OR 0.033 IC 95% (-4.928 – 4.994) y entre 33-35 SDG OR 0.017 IC (-5.182 – 5.216). Observamos que los coeficientes de semanas de gestación tienen signo negativo, esto significa que al aumentar las semanas de gestación se tiene una menor probabilidad de desarrollar HIV grado III-IV y se confirma con los OR ya que disminuye conforme las semanas de gestación aumentan.

Con relación al peso al nacimiento se observó una fuerte asociación entre este y el grado de hemorragia interventricular, realizándose la prueba de varianza de un solo factor con una F de 15.323,  $P > 0.001$ , posteriormente aplicando la prueba de Bonferroni se demostró diferencia significativa entre los grados I y II contra III y IV:

En la variable de sexo no presento significancia estadística en relación al grado de hemorragia interventricular ya que arrojó un resultado de Ji-Cuadrada con P value de 0.43.

La variable de hipertensión gestacional no presento significancia estadística en relación al grado de hemorragia interventricular ya que el resultado del valor P obtenido mediante la prueba de Ji-Cuadrada fue de 0.54.

Síndrome de dificultad respiratoria presento significancia estadística al relacionarse con el grado de HIV con un valor de  $p < 0.0001$  con un OR 6.54 IC 95% (3.418 – 12.540). En la grafica 4 se puede apreciar la asociación entre la presencia de síndrome de dificultad respiratoria y la aparición de HIV grado leve o grave.

La presencia de cardiopatía congénita tuvo significancia estadística con relación al grado de HIV con un valor de  $p < 0.0001$  con un OR 27.994 IC 95% (23.994 – 31.993). En la gráfica 5 se puede apreciar la asociación entre la presencia de cardiopatía congénita y la aparición de HIV grado leve o grave.

La asociación de HIV acorde con la vía del nacimiento demostró un riesgo mayor cuando la vía de nacimiento fue parto con un valor de  $p < 0.001$  y un OR 6.309 IC 95% (2.932 – 9.686). En la grafica 6 se puede apreciar la asociación entre la vía del nacimiento y la aparición de HIV.

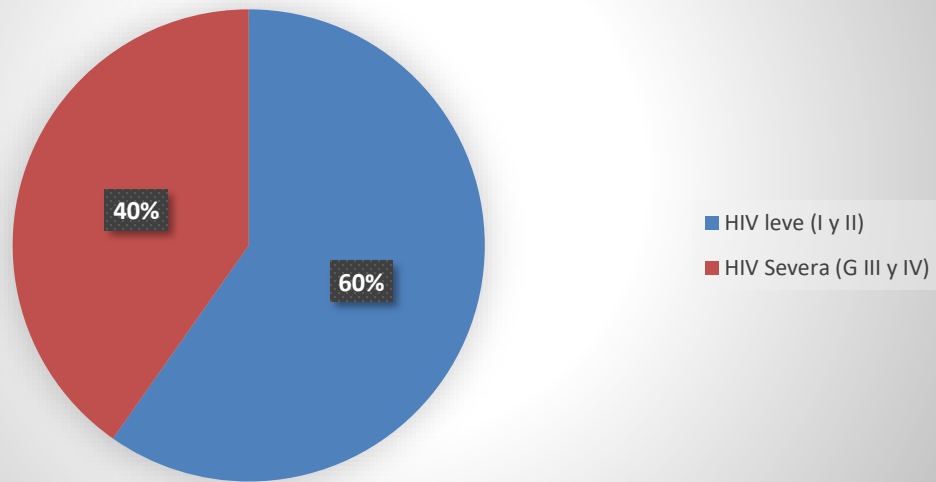
El uso de asistencia ventilatoria también fue una variable estadísticamente significativa para el riesgo del grado de HIV, con un valor de  $p < 0.0001$  con un OR de 15.241 y IC 95% (11.515 – 18.967). En la gráfica 7 se aprecia la distribución entre grado de HIV y presencia de asistencia ventilatoria.

La presencia de sepsis neonatal fue una variable que no presento significancia estadística en la prueba de Ji-cuadrada con un valor de  $p < 0.748$ .

Con respecto a la variable de calificación de Apgar al nacimiento no fue estadísticamente significativa ya que con nuestra prueba de Ji-cuadrada no obtuvo un valor de  $p < 0.05$  (0.09).

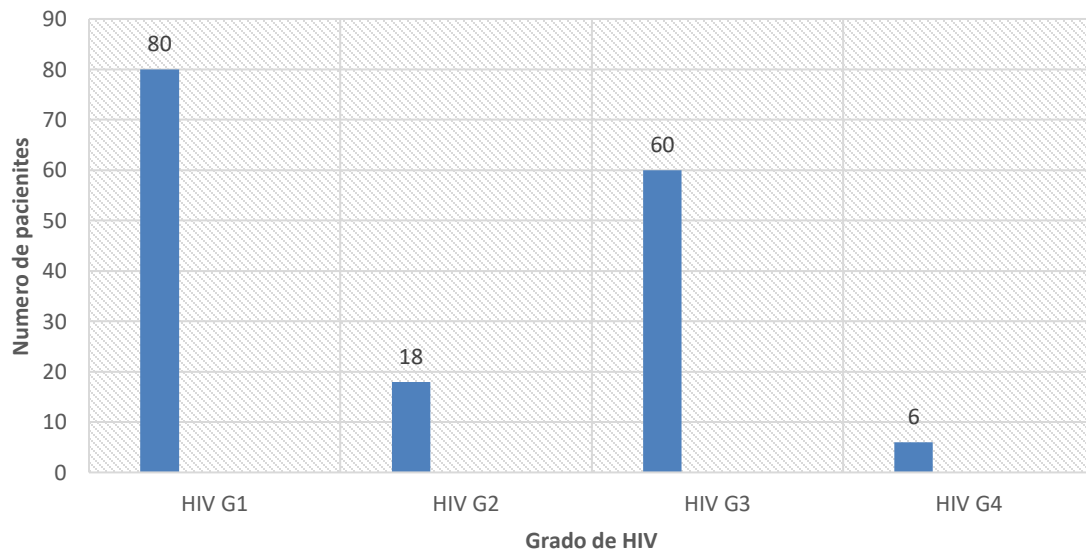
## 12. GRAFICOS

**GRAFICA 1. INCIDENCIA DE GRADO LEVE Y GRADO SEVERO DE HIV**

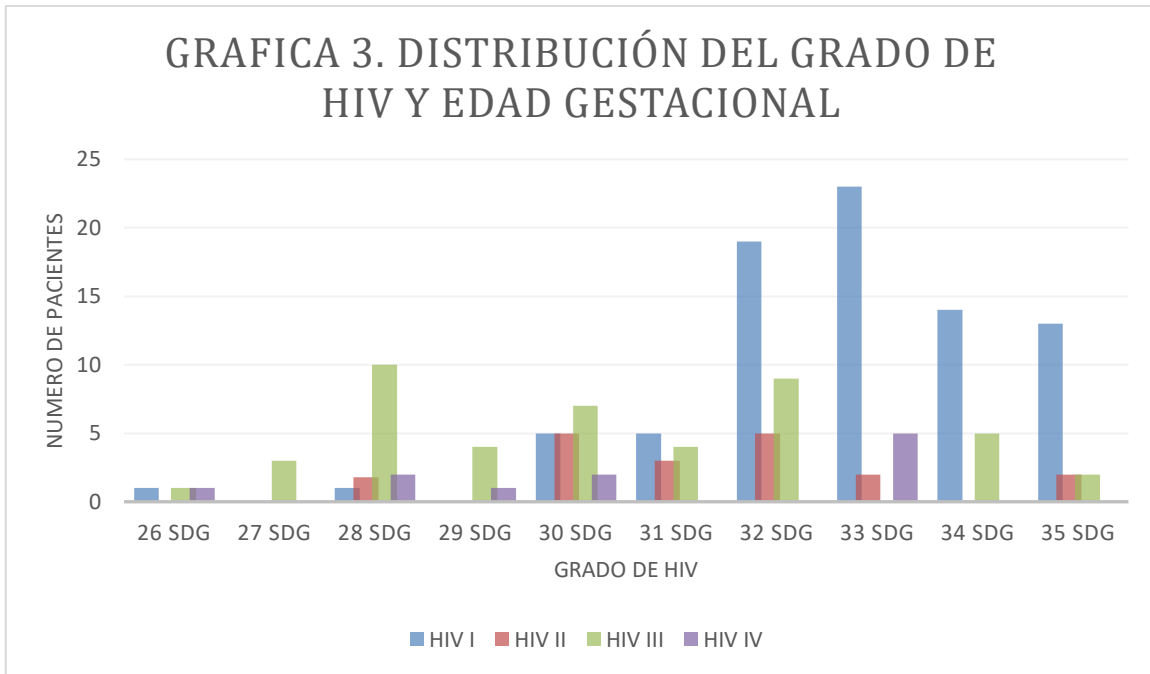


\*Fuente: Hoja de recolección de datos

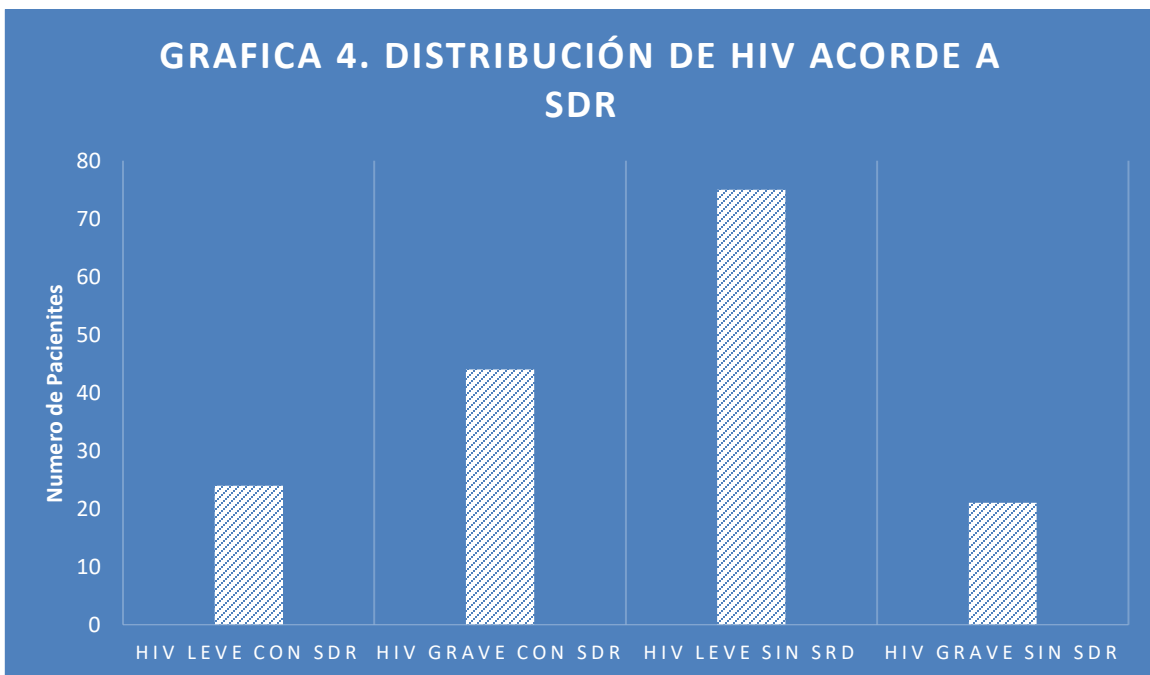
**GRAFICA 2. INCIDENCIA DE GRADO DE HIV**



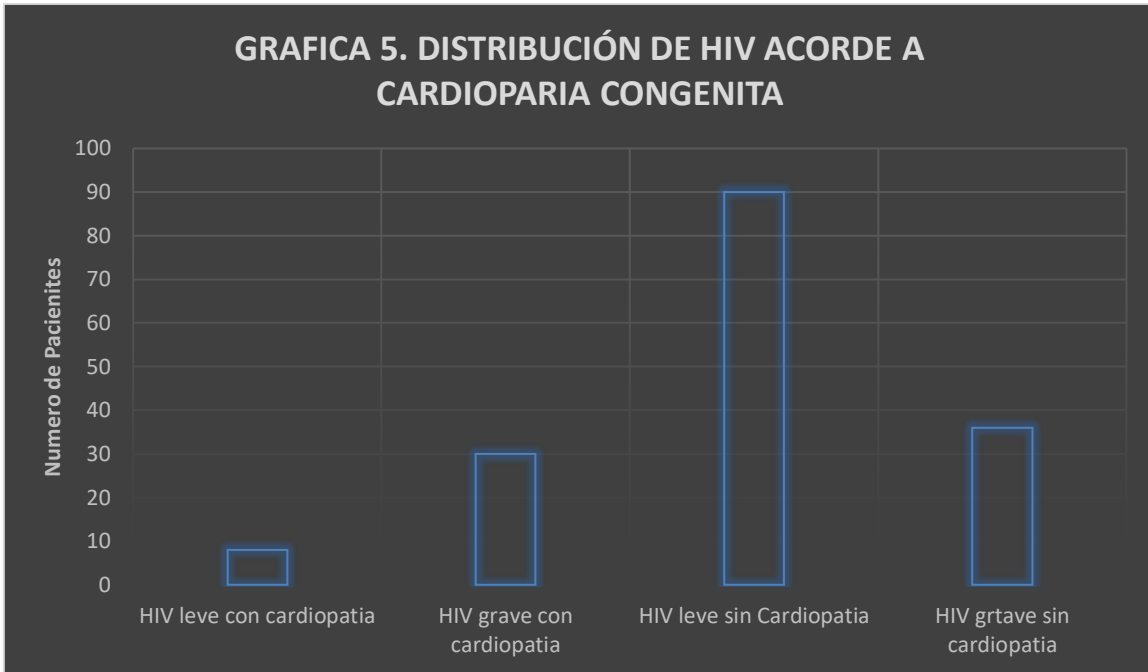
\*Fuente: Hoja de recolección de datos



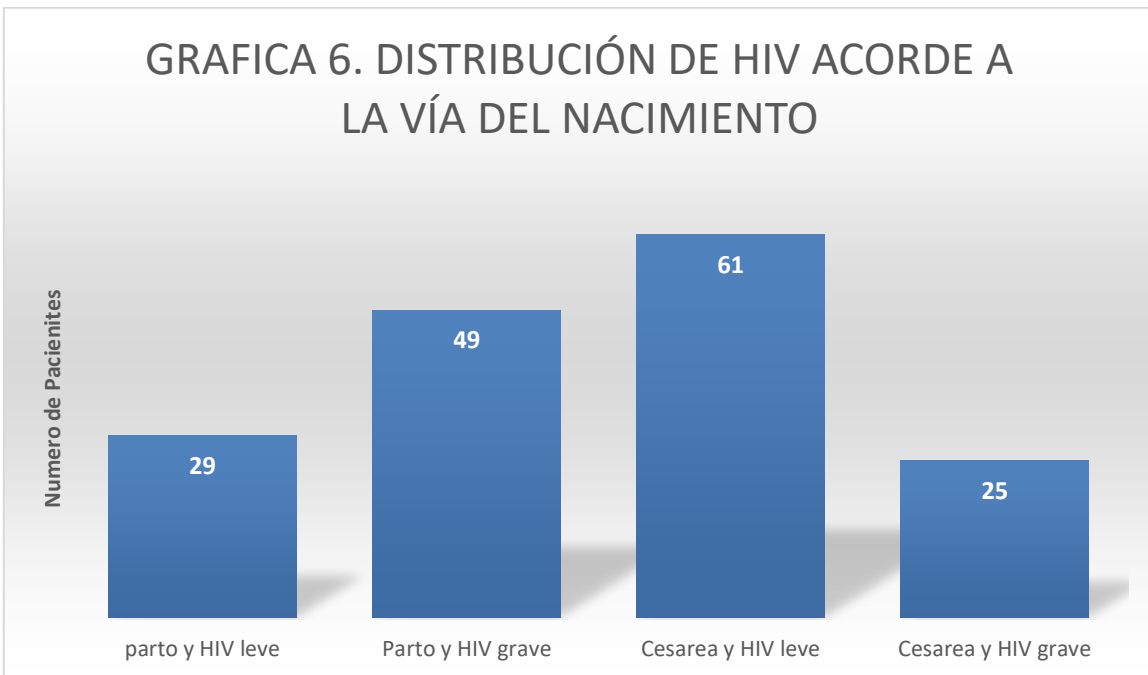
\*Fuente: Hoja de recolección de datos



\*Fuente: Hoja de recolección de datos

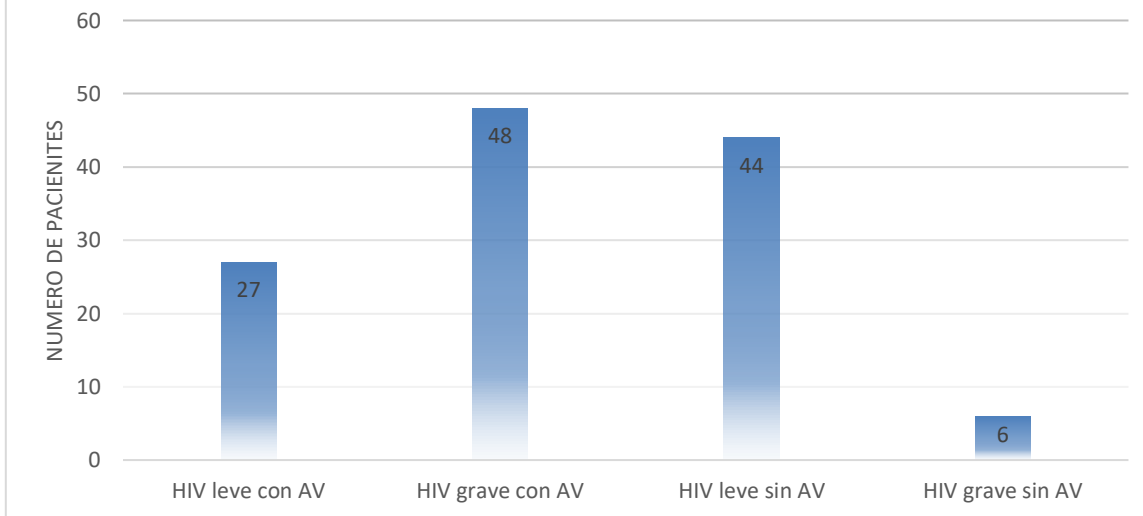


\*Fuente: Hoja de recolección de datos



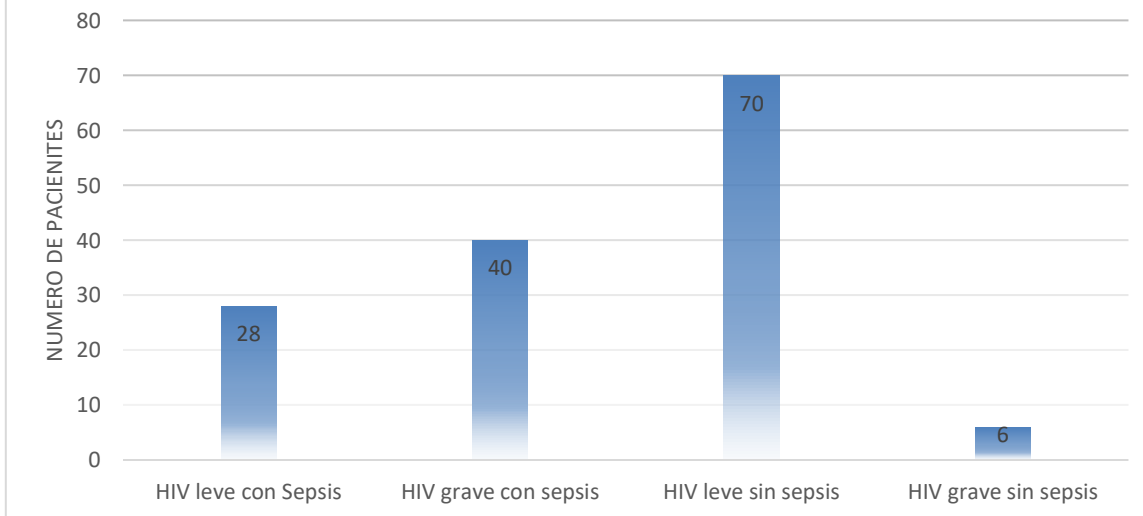
\*Fuente: Hoja de recolección de datos

### GRAFICA 7. DISTRIBUCIÓN DE HIV ACORDE A USO DE ASITENCIA VENTILATORIA



\*Fuente: Hoja de recolección de datos

### GRAFICA 8. DISTRIBUCIÓN DE HIV ACORDE A PRESENCIA DE SEPSIS NEONATAL



\*Fuente: Hoja de recolección de datos

### 13. DISCUSIÓN

En la serie que se llevó a cabo en este estudio la prevalencia de tener algún grado de hemorragia intraventricular en los prematuros menores de 36 SDG fue de 64.56% en nuestra unidad médica, estando por arriba de la media internacional que se estimó en 50% acorde con el artículo de revisión de Papile L. y colaboradores publicado en 1978 y también con el artículo de revisión de Cervantes en 2011 en que estimo una prevalencia que va desde el 25% hasta el 60%. En comparación con los estudios en Latinoamérica también se identifica un riesgo de HIV al encontrado por ellos, como en el caso de Ferreyra y colaboradores en el periodo de tiempo de 1999 a 2004 reportando una incidencia del 40%. Se ve más emparejada esta cifra al compararla con estudios nacionales como el de Crevantes-Ruiz en Monterrey en 2012 donde la prevalencia fue del 62%. Teniendo así una prevalencia de 28.5 nacidos vivos con algún grado de hemorragia intraventricular por cada 1000 nacidos vivos.

Los resultados en nuestra presente investigación muestran que el peso bajo al nacer principalmente cuando es menor de 1500 gr y más aún en menores de 1000 gr es un factor altamente asociado al grado de severidad de HIV. Coincidiendo estos con los reportados a nivel internacional como lo es en el artículo de revisión por Nidhi A. y colaboradores en 2016 donde lo indica como uno de los principales factores de riesgo. En otras series de estudios también existe coincidencia como en el de Glauco y colaboradores en Trujillo en 2015 donde reportaron un valor estadístico significativo de  $\chi^2$  6.438 con un valor de p 0.011 obteniéndose con mayor frecuencia en menores de 1500 gr. Corroborándose también con un estudio a nivel nacional en el INPer publicado por Segura-Roldan y colaboradores en 2016 donde se identificó un DM IC 95% de -92.38 (-165.14, -19.61) p 0.0132, reportándose como una variable estadísticamente significativa en comparación con nuestro resultado obtenido por la prueba de varianza de un solo factor con una F de 15.323, P >0.001 y demostrando significancia con la prueba de Bonferroni con relación al grado leve y grave de HIV.



Otro dato importante encontrado en este estudio es que el grado de HIV se correlaciona con la edad gestacional, es decir que a mayor grado de HIV menor promedio de edad gestacional. Esto coincide con lo publicado por Segura-Roldan y colaboradores en 2016 donde se identificó un DM IC 95% de  $-1.16$  ( $-1.84 - 0.47$ ) valor  $p$  0.0011.

El síndrome de dificultad respiratoria si presento significancia estadística con el grado de HIV, lo cual puede corroborarse con el estudio realizado en Corea por Kyung y colaboradores publicado en 2018 donde se identificó al SDR con un factor independiente que incremento el riesgo de HIV con un OR 6.5; IC 95% (1.69 – 25.1), respaldándose así que el SDR es un factor de riesgo para HIV, asociada por la fluctuación del flujo sanguíneo cerebral.

También se reportó significancia estadística con relación al grado de HIV, corroborándose con la literatura en donde la presencia de una cardiopatía congénita como lo es el conducto arterioso permeable incremento el riesgo de una HIV grave a las 72 hrs de vida con un OR 3.4 IC (1.3 – 5.4).

La asociación de HIV con relación a la vía del nacimiento entramos una significancia estadística en aquellos que nacieron por parto en relación con aquellos nacidos por vía cesárea, esto pudiera correlacionarse con que existe un mayor riesgo de trama obstétrico y por lo tanto una mayor presencia de HIV en los recién nacidos prematuros. En la literatura actual no existe una evidencia fuerte de que el nacimiento por vía cesarea sea beneficioso, sin embargo con los datos obtenidos en el presente estudio, concluimos que el nacimiento por parto es un factor de riesgo directo para el grado de hemorragia intraventricular en los recién nacidos prematuros.

La variable de uso de ventilación asistida de igual manera presento una significancia estadística, lo cual puede corroborarse con la literatura actual ya que los artículos de revisión la han asignado como un factor de riesgo directo para HIV en los recién nacidos prematuros. Sin embargo, en una revisión de una serie de caso realizada por Glauco y colaboradores en Trujillo en 2015 el uso de ventilación asistida no fue

una variable con significancia clínica con  $\chi^2$  de 1.662 valor  $p$  0.197, OR 1.75. En la revisión de Cervantes-Ruiz reporta datos no concluyentes con respecto a ventilación asistida como factor de riesgo, pero sugiere la vigilancia estrecha en aquellos neonatos con esta. En el artículo de revisión realizado por Leuser y colaboradores citan un estudio multicéntrico realizado por Kribs y colaboradores en 2015 en el cual no se hace énfasis directa sobre el uso de soporte ventilatorio pero se indica que los pacientes que recibieron aplicación de surfactante por una técnica mínimamente invasiva y pacientes que no presentaron neumotórax que es una complicación fuertemente asociada al uso de ventilación asistida se evaluaron como un factor protector para desarrollar un grado leve de HIV con una  $p$  de 0.04 y un grado grave con una  $p$  de 0.02.

## 14. CONCLUSIONES

La prevalencia de hemorragia intraventricular en los recién nacidos prematuros menores de 36 SDG es de 28.5 nacidos vivos con algún grado de hemorragia intraventricular por cada 1000 nacidos vivos.

Los factores de riesgo de la hemorragia intraventricular estadísticamente significativos fueron: la menor edad gestacional al nacimiento, la vía del nacimiento por parto, presencia de una cardiopatía congénita y la asistencia ventilatoria.

La mayor parte de las hemorragias intraventriculares correspondieron a la categoría leve (grado I y II), similar a la reportada en la bibliografía.

Los factores de riesgo estudiados que demostraron una significancia estadística se correlacionan con los de la bibliografía actual.

## **15. RECOMENDACIONES**

Se recomienda el indagar en los factores de riesgo que se concluyo en este trabajo de investigación son asociados con hemorragia intraventricular en el recién nacido pretérmino para de esta manera hacer un énfasis en la prevención y planeación de estrategias que puedan repercutir en el diagnostico oportuno de las mismas y el manejo y prevención de complicaciones.

Una de estas estrategias podría ser el uso de un cuestionario para determinar factores de riesgos y de esta manera establecer protocolos a seguir, logrando una estandarización para el manejo adecuado de este tipo de pacientes, y establecer el realizar el ultrasonido transfontanelar en el tiempo sugerido así como sus posterior seguimiento, y aun más importante la creación de estrategias posteriores al diagnostico para el inicio de estimulación temprana o la valoración oportuna del servicio de neurocirugía para la prevención de potenciales complicaciones.

## 16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Praveen Ballabh, MD. (Marzo, 2014). Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage. *Advances in Neonatal Neurology*, 41, 47-67.
2. García-Hernández Héctor Adrián et al. (mayo-julio 2017). Hemorragia intraventricular en prematuro extremo. *Revista Médica MD*, 8(4), 195.
3. Cabañas F, Pellicer A. Protocolos de la asociación española de pediatría: protocolos de Neonatología. Lesión cerebral en el niño prematuro. Acceso el día 9 de abril de 2020. <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/27.pdf>
4. Papile LA, Burstein J, Burstein K, Koffler H. Incidence and evolution of the subependymal intraventricular hemorrhage: a study of infants with weights less than 1500 g. *The Journal of Pediatrics* 1978; 92:529-34.
5. Nidhi Agrawal Shah MD, Courtney J. Wusthoff MD MS. (marzo-abril 2016). Intracranial Hemorrhage in the Neonate. *Neonatal Network*, 35, 67-71.
6. M.Á. Segura-Roldán et al. (2017). Factores de riesgo asociados para el desarrollo de hemorragia intraventricular en recién nacidos < 1500 g ingresados a una UCIN. *Perinatología y Reproducción Humana*, 31(4), 174-179.
7. Glauco Valdivieso, Juan C. Ramírez. (2015). Factores asociados a Hemorragia Intraventricular en Neonatos Prematuros en el Hospital Regional Docente de Trujillo. Diciembre 2011 a diciembre 2013. *Horizonte Médico*, 15(2), 19-26.
8. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 2010;67(1):1–8.
9. Cervantes MM, Meizoso VAI, Carrasco FDL, et al. Hemorragia intraventricular en el recién nacido. *Mediciego*. 2011;17(2).
10. Miriam Ayde Cervantes-Ruiz, et al. (2012). Hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino en una Unidad de Tercer Nivel en la Ciudad de México. *Perinatología y reproducción humana*, 25(1), 17-24.

11. Bárbara Aleida García Hernández et al. (febrero 2016). Hemorragia intraventricular en recién nacido. Presentación de un caso. *Medisur*, 14(1), 73-76.
12. Rolland, W. B., Krafft, P. R., Lekic, T., Klebe, D., LeGrand, J., Weldon, A. J., Zhang, J. H. (2017). Fingolimod confers neuroprotection through activation of Rac1 after experimental germinal matrix hemorrhage in rat pups. *Journal of Neurochemistry*, 140(5), 776–786.
13. Dummula K. et al. (2010). Development of Integrins in the Vasculature of Germinal Matrix, Cerebral Cortex, and White Matter of Fetuses and Premature Infants. *Journal of Neuroscience Research*. 88, 1193–1204.
14. Rhee, Christopher J. et al. (2018). Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatric Research*, 84, 602–610.
15. Linda S. de Vries, Hannah C. Glass. (2019). *Handbook of Clinical Neurology* Volume 162, Chapter 8 Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. Netherlands: Elsevier. Primera edición. 173-199.
16. Ijab Khanafer-Larocque, et al. (2019). Intraventricular Hemorrhage: Risk Factors and Association With Patent Ductus Arteriosus Treatment in Extremely Preterm Neonates. *Frontiers in pediatrics*, 7(408), 1-9.
17. P. Morville. (2018). Conducto arterioso persistente en el recién nacido prematuro. *EMC-Pediatría*, 53(8), 1-8.
18. Bai-Horng Su, et al. (2019). Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. *Pediatrics and Neonatology*, 61, 133-142.
19. Anna Sellmer, et al. (2013). Morbidity and Mortality in Preterm Neonates With Patent Ductus Arteriosus on Day 3. *Archives of Disease in Childhood: Fetal & Neonatal*, 98(6), 505-510.
20. Hongyan Lu, et al. (2016). Risk Factors for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants Born at 34 Weeks of Gestation or Less Following Preterm Premature Rupture of Membranes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 25(4), 807-812.

21. Jessica E. Ericson. (2015). Chorioamnionitis Implications for the Neonate. *Clinical Perinatology*, 42(1), 155-165.
22. Poralla C, et al. (2012). Elevated Interleukin-6 Concentration and Alterations of the Coagulation System Are Associated with the Development of Intraventricular Hemorrhage in Extremely Preterm Infants. *Neonatology*, 102, 270–275.
23. Christoph Vogtmann, et al. (2012). Risk-Adjusted Intraventricular Hemorrhage Rates in Very Premature Infants. *Deutsches Ärzteblatt International*, 109(31-32), 527–533.
24. Juyoung Lee, et al. (2018). Perinatal prediction model for severe intraventricular hemorrhage and the effect of early postnatal acidosis. *Child's Nervous System*, 34; 2215–2222.
25. Randolph DA, et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99(4): F263–F268
26. P. Yeh et al. (2016). The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51 519 consecutive validated samples. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 119(7), 824-831.
27. Z. A. Vesoulis, et al. (2016). Response to dopamine in prematurity: a biomarker for brain injury? *Journal of Perinatology* volume, 36, 453–458.
28. James R Holberton, et al. (2012). The diagnostic value of a single measurement of superior vena cava flow in the first 24 h of life in very preterm infants. *European Journal of Pediatrics*, 171, 1489–1495.
29. Sarah Bates. (2016). Superior Vena Cava Flow and Intraventricular Haemorrhage in Extremely Preterm Infants. *Journal Matern Fetal Neonatal Med*, 29(10), 1581-1587.
30. Toshifumi Ikeda, et al. (2015). Changes in the perfusion waveform of the internal cerebral vein and intraventricular hemorrhage in the acute management of extremely low-birth-weight infants. *European Journal of Pediatrics*, 174, 331–338.

31. J.Rhee, et al. (21016). Elevated Diastolic Closing Margin Is Associated with Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants. *The Journal of Pediatrics*, 174, 52-56.
32. Zhao-Lan Cao, et al. (2020). Less invasive surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome—an updated meta-analysis. *Journal of the chinese medical association*, 83:2, 170-179.
33. Kyung Joon Oh, et al. (2017). The combined exposure to intra-amniotic inflammation and neonatal respiratory distress syndrome increases the risk of intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *Journal of Perinatal Medicine*, 46(1), 9-20.
34. Avadhesh Joshi, et al. (2020). Etiology, clinical profile and outcome of neonatal pneumothorax in tertiary care center in South India: 13 years experience. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33, 1-5.
35. Narjes Pishva, et al. ((2012)). Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants and Its Association with Pneumothorax. *Acta Medica Iranica*, 50(7), 473-476.
36. Beissel, Anne (2020). Interhospital Transport and Intraventricular Hemorrhage: Is It Just a Question of Transport?. *Neonatal Intensive Care*, 21(3), 300-301.
37. Lara Shipley. (2019). Risk of Severe Intraventricular Hemorrhage in the First Week of Life in Preterm Infants Transported Before 72 Hours of Age. *Neonatal Intensive Care*, 20(7), 638-644.
38. Perrine, Duppré, et al. (2015). Cellular and humoral coagulation profiles and occurrence of IVH in VLBW and ELWB infants. *Early Human Development*, 91(12), 695-700.
39. Georgios Mitsiakos, et al. (2016). Intraventricular Hemorrhage and Platelet Indices in Extremely Premature Neonates. *Journal Pediatric Hematology Oncology*, 38(7), 533-538.
40. Damon Klebe, et al. (2018). Posthemorrhagic hydrocephalus development after germinal matrix hemorrhage: Established mechanisms and proposed pathways. *Journal Neuroscience Research*, 98(1), 1-16.



41. Jerry J. Flores, et al. (2018). A comprehensive review of therapeutic targets that induce microglia/macrophage-mediated hematoma resolution after germinal matrix hemorrhage. *Journal Neuroscience Research*. 98(1), 1-8.
42. Xiao-Yi Xiong. (2013). Iron and Intracerebral Hemorrhage: From Mechanism to Translation. *Translational Stroke Research*, 5(4), 429-441.
43. Qian Li, et al. (2018). Targeting Germinal Matrix Hemorrhage–Induced Overexpression of Sodium-Coupled Bicarbonate Exchanger Reduces Posthemorrhagic Hydrocephalus Formation in Neonatal Rats. *Journal of the American Heart Association*, 7(3), 1-13.
44. Kim, S. et al. (2020). Reactive microglia and astrocytes in neonatal intraventricular hemorrhage model are blocked by mesenchymal stem cells. *GLIA*, 68(1), 178-192.
45. Kim, S. et al. (2020). Reactive microglia and astrocytes in neonatal intraventricular hemorrhage model are blocked by mesenchymal stem cells. *GLIA*, 68(1), 178-192.

