



# Hemorragia intraventricular en prematuros menores de 28 semanas en un hospital general de Lima, 2013 - 2017

## *Intraventricular hemorrhage in premature infants under 28 weeks in general hospital of Lima, 2013 - 2017*

Elizabeth Espíritu Rojas<sup>1,2, a,b</sup>, Karin Zumba<sup>1, c</sup>, Daniel Guillén-Pinto<sup>1,2, a,b</sup>

<sup>1</sup> Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Docente; b Neurólogo Pediatra; c Neonatóloga

### Correspondencia

Elizabeth Espíritu Rojas  
elizabeth\_espiritu@hotmail.com

Recibido: 25/11/2020

Arbitrado por pares

Aprobado: 21/02/2021

Citar como: Espíritu Rojas E, Zumba K, Guillén-Pinto D. Acta Med Peru. 2021;38(1):7-16. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2021.381.1921>

### RESUMEN:

**Objetivo:** Determinar la incidencia y características clínicas de la hemorragia intraventricular (HIV) en los prematuros menores de 28 semanas, nacidos en un hospital general. **Material y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, de cohorte retrospectiva, que incluyó a los prematuros menores de 28 semanas gestacionales (PT28), que sobrevivieron al primer día de vida, examinados con ecografía cerebral y atendidos en la unidad neonatal del Hospital Cayetano Heredia del 2013 al 2017. Se excluyeron los neonatos con malformaciones cerebrales, y aquellos con datos perinatales incompletos. **Resultados:** Se identificaron 84 PT28, de los cuales se incluyeron 72, doce fueron excluidos por malformaciones y falta de datos. La relación varón/mujer fue 1.6. La frecuencia de HIV fue de 58.3% (42/72). En la forma temprana se encontraron 52.4% (22/42) y en la tardía 47.6% (20/42). Los grados severos se presentaron en el 64% (27/42). La hidrocefalia posthemorrágica ocurrió en 26% (11/42) y el infarto hemorrágico venoso en 21.4% (9/42). Fallecieron 51 pacientes, con una tasa de letalidad del 76.1% (32/42). **Conclusiones:** La HIV fue muy frecuente, severa y letal en los PT28, la mitad de los casos ocurrieron en los primeros tres días y el resto durante las dos primeras semanas de vida. Los factores asociados fueron el menor peso de nacimiento, el trabajo de parto y el neumotórax.

**Palabras clave:** prematuros, hemorragia intraventricular, neonato, prematuridad extrema, Perú.

**ABSTRACT:**

**Objective:** To determine the incidence and clinical characteristics of intraventricular hemorrhage (IVH) in premature infants younger than 28 weeks, born in a general hospital. **Material and Methods:** Observational, descriptive, longitudinal, retrospective cohort study, which included premature infants less than 28 weeks gestational (PT28), who survived the first day of life, examined with brain ultrasound and cared for in the neonatal unit of Hospital Cayetano Heredia del 2013 to 2017. Neonates with brain malformations and those with incomplete perinatal data were excluded. **Results:** 84 PT28 were identified, of which 72 were included, twelve were excluded due to malformations and lack of data. The male / female ratio was 1.6. The frequency of HIV was 58.3% (42/72). 52.4% (22/42) were found in the early form and 47.6% (20/42) in the late form. Severe grades were present in 64% (27/42). Posthemorrhagic hydrocephalus occurred in 26% (11/42) and venous hemorrhagic infarction in 21.4% (9/42). 51 patients died, with a fatality rate of 76.1% (32/42). **Conclusions:** HIV was very frequent, severe and lethal in the TST28, half of the cases occurred in the first three days and the rest during the first two weeks of life. Associated factors were lower birth weight, labor, and pneumothorax.

**Key words:** Prematurity, intraventricular hemorrhage, neonate.

**INTRODUCCIÓN**

El 11% de los neonatos en el mundo nacen prematuros, con un amplio rango que varía entre el 5% en países europeos y 18% en países africanos<sup>[1]</sup>. En los últimos años, la sobrevida tiende a ser mejor en edades gestacionales extremas. No obstante, las condiciones de inmadurez frecuentemente derivan en severa morbimortalidad<sup>[2, 3, 4]</sup>, siendo para algunos países la segunda causa de muerte en menores de 5 años<sup>[1]</sup>.

Entre las causas más frecuentes de morbilidad neurológica del prematuro destacan la hemorragia intraventricular (HIV), la vasculopatía lenticulo estriada (VLE), leucomalacia periventricular (LPV), meningitis y otras lesiones de la sustancia blanca<sup>[5, 6]</sup>.

La incidencia de HIV ha disminuido a través de las últimas décadas. Actualmente, la frecuencia varía entre 20% a 30% en los prematuros menores de 1500 g, pudiendo llegar a 45% en prematuros extremos menores de 1000 g<sup>[5, 2, 7]</sup>.

En el Perú, Guillén en el 2004, en el Hospital Cayetano Heredia de Lima (HCH), reportó una incidencia de 44.4% en menores de 34 semanas<sup>[8]</sup>. Posteriormente, Castañeda en el 2007, reportó 30.8% en menores de 1500gr, en el Hospital Guillermo Almenara<sup>[9]</sup>, y ese mismo año Medina registró una incidencia de 34.7% en menores de 34 semanas en el HCH<sup>[10]</sup>. Recientemente, Medina en el 2018, encontró una incidencia de 18.4%, en menores de 1500gr, en el Instituto Materno Perinatal<sup>[11]</sup> y Zea en el 2019, en un estudio multicéntrico en Lima, reportó 19,2% en menores de 1500 g<sup>[12]</sup>.

La patogénesis de la HIV es multifactorial, y se relaciona con la fragilidad de la vasculatura cerebral profunda, la fluctuación del flujo sanguíneo cerebral y los trastornos de la coagulación<sup>[7, 13]</sup>. Con frecuencia ocurre entre las 24 y 32 semanas de gestación y durante los primeros tres días de vida<sup>[5]</sup>. Sin embargo, en algunas observaciones nacionales se encontró mayor frecuencia después de las 72 horas de nacimiento<sup>[14]</sup>.

Varios factores de riesgo se han descrito en la patogenia de la HIV, tanto de origen cerebral como sistémico, y aunque, se reconoce

su importancia, pocas veces se realiza la prevención y vigilancia de las causas subyacentes<sup>[7, 2, 3]</sup>.

Considerando la escasa información de la HIV en prematuros extremos en nuestro país y su impacto en la morbimortalidad neonatal, en este estudio se plantea determinar la incidencia hospitalaria, los factores relacionados y el comportamiento clínico en los prematuros extremos.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, de cohorte retrospectiva que incluyó a los prematuros menores de 28 semanas, que sobrevivieron al primer día de vida, examinados con ecografía cerebral, nacidos en el Hospital Cayetano Heredia y atendidos en la unidad neonatal de enero del 2013 a diciembre del 2017. Se excluyeron los neonatos con malformaciones cerebrales severas y aquellos con datos incompletos.

De acuerdo con el protocolo de diagnóstico neurológico, las ecografías cerebrales son realizadas por neurólogos pediatras en los prematuros menores de 28 semanas. Se realizan durante los primeros 3 días, al quinto y al séptimo y luego cada semana hasta el egreso, en los casos severos se realizan con mayor frecuencia.

Para este estudio, se consideraron malformaciones cerebrales severas a todas aquellas que podían presentarse con dilatación ventricular, tales como holoprosencefalia, esquizencefalia, hidrocefalia congénita y agenesia de cuerpo caloso.

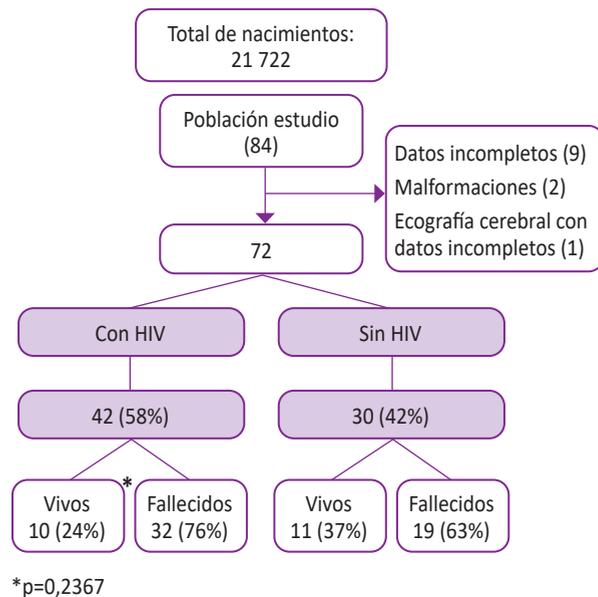
Para determinar la extensión del sangrado, se utilizaron los criterios diagnósticos modificados por Volpe, el grado I representa hemorragia confinada a la matriz germinal subependimaria, grado II a la hemorragia dentro de los ventrículos laterales sin dilatación ventricular, grado III, la hemorragia que resulta en dilatación ventricular y/o hemorragia mayor del 50% del volumen ventricular. Las complicaciones son la hidrocefalia poshemorrágica (HPH) y el infarto hemorrágico periventricular (IHP).

**Tabla 1.** Características generales de los prematuros menores de 28 semanas con HIV

Variable	Semana de gestación				Total
	24 semanas	25 semanas	26 semanas	27 semanas	
Incluidos	13	15	24	20	72
M / F	4/9	10/5	15/9	15/5	44/28
Letalidad (%)	8 (80)	11 (100)	8 (80)	5 (45.5)	32 (76.2)
Peso <750 gr (%)	6 (46)	6 (40)	5 (21)	1 (5)	18 (25)
Corticoides prenatales	4	0	5	1	10
Corioamnionitis histológica	12 (92.3)	11 (73.3)	17 (70.8)	13 (65.0)	53 (73.6)
HIV (%)	10 (76.9)	11 (73.3)	10 (41.7)	11 (55.0)	42 (58.3)
Grado I	1	1	1	0	3
Grado II	5	3	2	4	14
Grado III	4	7	7	7	25
Hidrocefalia Posthemorr.	2	2	2	5	11
Infarto venoso	4	2	1	2	9

La severidad se definió entre leve y severa. La leve, incluyó grados I y II y la severa incluyó grado II con IHP o HPH, grado III con o sin IHP o HPH. Con relación al momento de ocurrencia de la HIV, se consideró temprana, aquellas que ocurrieron las primeras 72 horas de vida y tardías las que se produjeron pasadas las 72 horas.

El proyecto fue aprobado por el comité de ética del HNCH y la base de datos fue confidencial y analizada con el programa estadístico STATA versión 13. La información se presentó con medias y medidas de dispersión para las variables numéricas, y frecuencias para las variables categóricas. La asociación entre la HIV, las características maternas y las neonatales se verificó con la prueba de Chi cuadrado, prueba Exacta de Fisher y análisis de varianza; para las variables numéricas continuas con distribución normal. Se aplicó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y finalmente, se determinó los factores que afectan a este tiempo de supervivencia sin HIV con la prueba de log-rank y con una regresión de Cox.

**Gráfico 1.** Total de nacimientos

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio nacieron 21 722 neonatos en el HCH, de los cuales 84 fueron prematuros menores de 28 semanas. Se incluyeron 72 niños (85%, 72/84) de 24 a 27 semanas gestacionales, siendo excluidos 12 prematuros por datos incompletos y falta de ecografía cerebral (Gráfico 1).

La relación varón/mujer fue 1.6, la frecuencia de HIV fue 58.3% (42/72), de los cuales, en la forma temprana fue 52.4% (22/42) y en la tardía 47.6% (20/42). Entre las características generales, se observó la edad materna promedio en 26 años (DE=7.317738433), primiparidad 40.3% (29/72), con gestación única 87.5 % (63/72), trabajo de parto activo 61.1% (44/72), el parto por cesárea ocurrió en 91.7% (66/72). Asimismo, se

encontró corioamnionitis histológica en 40.3% (29/72) y sepsis neonatal temprana en 87.5% (63/72).

Los grados de HIV se distribuyeron como sigue, grado I se presentó en el 7.1% (3/42), el grado II en 33.3% (14/42), y grado III en 59.5% (25/42), la HIV tendió a ser menos frecuente cuanto mayor fue la edad gestacional (p=0.0221). Los casos severos correspondieron al 64% (27/42). La letalidad fue 76% (32/42), con tendencia a disminuir conforme aumento la edad gestacional (p=0.0267) (Tabla 1).

La HPH se presentó en 26% (11/42) y el IHP en 21.4% (9/42). Otros compromisos neurológicos fueron la leucomalacia periventricular,

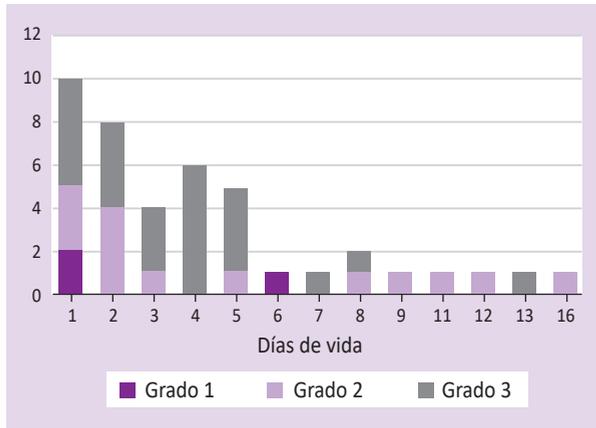
**Tabla 2.** Características maternas y neonatales de prematuros menores de 28 semanas expuestos a HIV

Características (%)	Hemorragia intraventricular			P
	No (n=30)	Temprana (n=22)	Tardía (n=20)	
<b>Maternas</b>				
Edad materna	27.3±7.5	26.4±7.3	23.9±7	0.269**
Paridad				
Primípara	9 (30.0)	11 (50.0)	9 (45.0)	0.306*
Multigesta	21 (70.0)	11 (50.0)	11 (55.0)	
Gestación única	28 (93.3)	22 (100.0)	13 (65.0)	0.001+
Trabajo de parto	17 (56.7)	18 (81.8)	9 (45.0)	0.041*
Tipo de parto				
Vaginal normal	1 (3.3)	3 (14.0)	1 (5.0)	0.257+
Vaginal Expulsivo	3 (10.0)	4 (18.2)	3 (15.0)	
Cesárea con trabajo de parto	14 (46.7)	11 (50.0)	7 (35.0)	
Cesárea sin trabajo de parto	12 (40.0)	3 (13.7)	9 (45.0)	
Patología de placenta				
Corioamnionitis	7 (23.3)	6 (27.3)	1 (5.0)	0.234+
Corionitis – subcorionitis	8 (26.7)	3 (13.6)	4 (20)	
Funisitis	7 (23.3)	6 (27.3)	2 (10.0)	0.547+
<b>Neonatales</b>				
Edad gestacional				
24 a 25 semanas	7 (23.3)	14 (63.6)	7 (35)	0.012*
26 a 27 semanas	23 (76.7)	8 (36.4)	13 (65)	
Sexo masculino	21 (70.0)	12 (54.6)	11 (55.5)	0.425*
Peso <750 gr	3 (10)	11 (50)	4 (20)	0.009*
Percentil Perímetro cefálico	50.8±27.8	36.9±28.7	60.3±23.6	0.050**
<b>Postneonatales</b>				
Sepsis Neonatal				
Temprana (<3 días)	26 (86.7)	21 (95.5)	16 (80.0)	0.492+
Tardía (≥3 días)	2 (6.7)	1 (4.6)	1 (5.0)	
Enfermedad de Membrana Hialina	25 (83.3)	17 (77.3)	16 (80.0)	0.930+
Neumonía	1 (3.3)	2 (9.1)	1 (5.0)	0.814+
Neumotórax	2 (6.7)	6 (27.3)	2 (10.0)	0.122+
Oxigenoterapia				
Ventilación mecánica convencional	21 (70.0)	13 (59.1)	13 (65.0)	0.932+
Ventilación de alta frecuencia	2 (6.7)	3 (13.6)	2 (10.0)	
Cardiopatía				
PCA	16 (53.3)	12 (54.6)	10 (50.0)	0.950+
Otras	3 (10.0)	1 (4.6)	1 (5.0)	
Hipertensión Pulmonar	1 (3.3)	1 (4.6)	0 (0)	1.000+
Hipoglicemia	3 (10.0)	2 (9.1)	1 (5.0)	0.878+
Hiperglicemia	9 (30.0)	6 (27.3)	1 (5.0)	0.080+
Hiperbilirrubinemia	16 (53.3)	8 (36.4)	3 (15.0)	0.023*
Anemia (leve)	11 (36.7)	10 (45.5)	5 (25.0)	0.385*

\*chi cuadrado, +Exacta de Fisher, \*\*ANOVA

el infarto cerebral, la vasculopatía lenticuloestriada y el hematoma subdural (Tabla 1).

Con relación al momento de ocurrencia del sangrado, el 52% (22/42) lo presentaron durante las primeras 72 horas de vida. Pasadas las 72 horas, la hemorragia se siguió identificando hasta el día 16 de vida, de acuerdo con la distribución observada en el Gráfico 2.



**Gráfico 2.** Momento de ocurrencia de la HIV

Los factores asociados con la HIV temprana fueron la gestación única ( $p=0.001$ ), el trabajo de parto activo ( $p=0.041$ ), la edad entre 24 y 25 semanas gestacionales ( $p=0,012$ ), el peso menor de 750gr ( $p=0.009$ ) y la hiperbilirrubinemia ( $p=0,023$ ). Para la HIV tardía, solo se asoció la edad de 26 a 27 semanas gestacionales ( $p=0,012$ ) (tabla 2).

En la tabla 3, se presentan los factores de riesgo asociados con la HIV observados durante todo el periodo de hospitalización. Los niños que nacieron de madres con trabajo de parto activo tuvieron 2 veces más riesgo de HIV ( $HR=2.15$ ,  $IC95\%=1.02-4.51$ ); con neumotórax, 3 veces más riesgo de HIV ( $HR=2.85$ ,  $IC95\%=1.08-7.49$ ) y el grupo de 750 a 1000 gr. tuvieron un riesgo de HIV casi 4 veces más con respecto a los que pesaron más de 1000 gr. ( $HR=3.76$ ,  $IC95\%=1.11-12.7$ ), y los que pesaron menos de 750 gr tuvieron un riesgo mayor de 13.5 veces más con respecto a los que pesaron más de 1000 gr ( $HR=13.5$ ,  $IC95\%=2.17-83.6$ ).

Los factores asociados a la HIV temprana, fueron el trabajo de parto activo cuyo riesgo fue 3.6, mayor que para la HIV en general, el neumotórax 2.5, similar al riesgo de HIV general. El peso se analizó como variable continua, y su riesgo (HR) fue menor de 1, indicando una relación inversa, es decir que a mayor peso menor riesgo de HIV temprana y viceversa, en proporción por cada 100 gr. menos de peso el riesgo de HIV temprana aumenta 10% (tabla 3).

Para HIV tardía, los factores fueron la gestación múltiple, con 4 veces mayor riesgo que para gestación única ( $HR=3.94$ ,  $IC95\%=1.4-11.1$ ), el neumotórax, con un riesgo de 2.7 similar

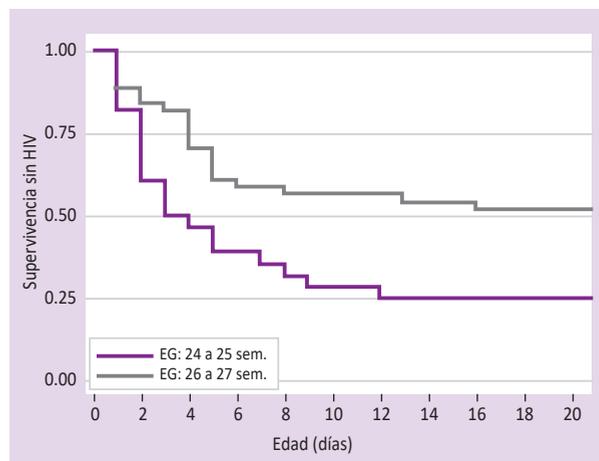
a la HIV temprana y general, y el peso en gramos tuvo riesgo significativo, por cada 100 gramos menos de peso el riesgo aumentará un 10% (tabla 3).

**Tabla 3.** Factores asociados a la presencia de HIV dentro de los 21 días postparto

Factor	HR	P	IC95%
<b>General</b>			
Trabajo de parto	2.15	0.044	1.02 - 4.51
Neumotórax	2.85	0.034	1.08 - 7.49
Peso (gr)			
<750gr	13.50	0.005	2.17 - 83.6
750-1000gr	3.76	0.033	1.11 - 12.7
<b>HIV – Temprana</b>			
Trabajo de parto	3.61	0.022	1.20 - 10.84
Neumotórax	2.56	0.049	1.01 - 6.52
Peso (gr)	0.99	0.008	0.987 - 0.998
<b>HIV – Tardía</b>			
Neumotórax	2.73	0.034	1.08 - 6.91
Peso (gr)	0.99	0.020	0.99 - 0.999
Gestación múltiple	3.94	0.009	1.40 - 11.10

Regresión de COX: HR=Hazard ratio

Para el análisis de supervivencia, el evento de interés fue la presencia de HIV dentro de los 21 días de nacido. En la Figura 1, se muestra que los bebés de 24 a 25 semanas de gestación presentaron mayor riesgo de HIV (log-rank,  $p=0.011$ ), observándose que, a los 11 días de nacido, el riesgo de HIV fue 71.4% frente a 43.2% en los prematuros de 26 a 27 semanas.



**Figura 1.** Supervivencia sin HIV según Edad gestacional

En la Figura 2, se observa que a menor peso, mayor riesgo de HIV, es decir, los bebés con menos de 750 gr o entre 750 y 1000 gr de peso tienen mayor riesgo de HIV respecto a los de más de 1000 gr ( $p=0.001$  y  $p=0.011$  respectivamente), observándose que a los 11 días de nacido, la probabilidad de sangrado en menores a 750 gr fue 77.8%, 52.6% entre los de 750 a 1000 gr, y 31.3% en mayores a 1000gr.

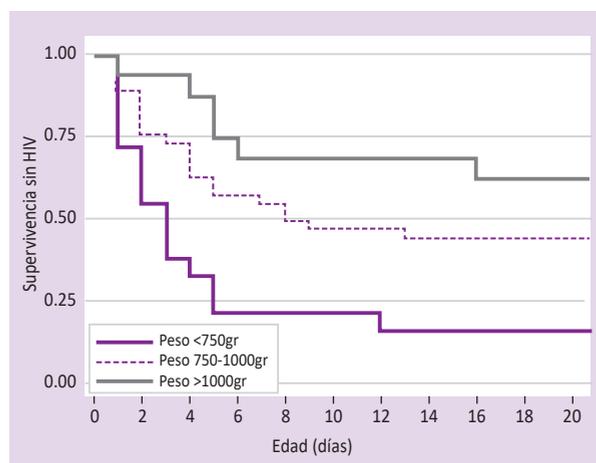


Figura 2. Supervivencia sin HIV según Peso al nacer

En la Figura 3 se observa que los RN de madres con gestación única tuvieron un riesgo de HIV menor con respecto a las madres de gestación múltiple ( $p=0.002$ ), considerando que para HIV tardía a los 7 días un bebé por gestación múltiple tendrá una probabilidad de 66.7% de tener HIV frente a un 47.6% en los niños por gestación única.

Empleando el modelo de Cox, se observa que la ocurrencia de neumotórax deriva en mayor riesgo de HIV ( $p=0.034$ ) considerando los variables de peso y trabajo de parto. Asimismo, la variable trabajo de parto fue de riesgo cuando se asoció con peso y presencia de neumotórax ( $p=0.044$ ).

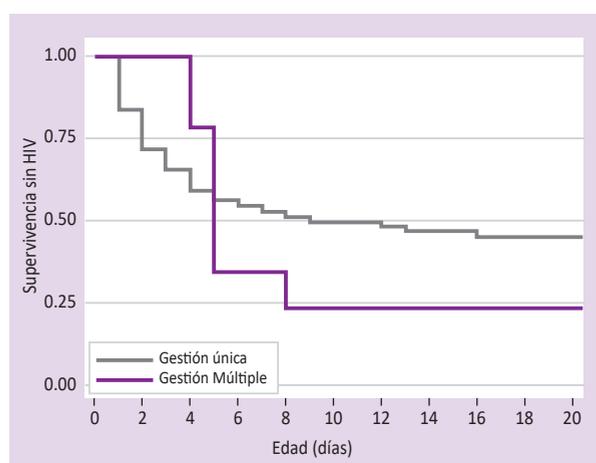


Figura 3. Supervivencia sin HIV según Tipo de gestación

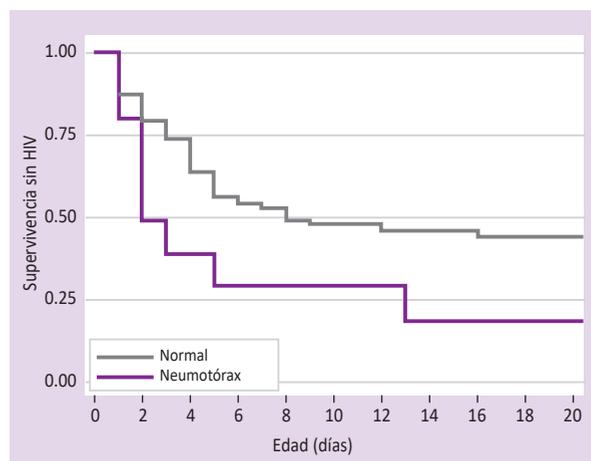


Figura 4. Supervivencia sin HIV según presencia de Neumotórax

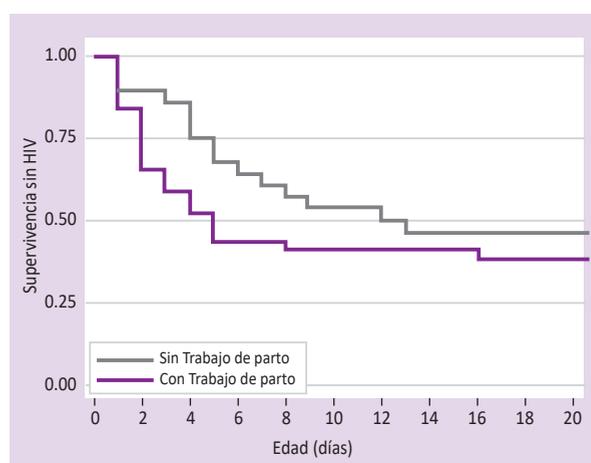


Figura 5. Supervivencia sin HIV según Trabajo de parto

## DISCUSIÓN

Presentamos un estudio peruano sobre HIV en prematuros extremos, menores de 28 semanas gestacionales, con la finalidad de demostrar la incidencia hospitalaria y las características clínicas, que permitan su vigilancia, control y prevención.

Los resultados muestran que la HIV en PT28 es muy frecuente, severa y relacionada con la inmadurez cerebral. Se postula que algunos factores obstétricos y de manejo hospitalario pudieran tener un rol decisivo en la génesis de la enfermedad.

### Características de la población

La mayoría de los niños nacieron de mujeres en edad femenina fértil, cuyas características están de acuerdo con la población materna asignada al hospital. Llamo la atención la gran frecuencia de sepsis neonatal temprana, que probablemente se antecede de corioamnionitis histológica e inducción del trabajo de parto por

activación de las prostaglandinas, mecanismo muy importante que ha sido descrito por varios autores <sup>[15,6]</sup>. No obstante, la proporción de corioamnionitis podría ser mayor si se hubieran examinado todas las placentas. Este concepto abre una gran oportunidad para la prevención y detección oportuna.

### Incidencia / Frecuencia

La frecuencia de HIV fue 58% (42/72), muy elevada, considerando que las cifras internacionales, varían entre 39% y 45% para el mismo grupo etario <sup>[5,7,17,18]</sup>, lesiones intensas del tejido cerebral inmaduro que advierten sobre varios posibles factores como el control prenatal, rol de las infecciones maternas, clampaje tardío de cordón umbilical y uso de corticoides prenatales <sup>[19]</sup>. En el mismo centro hospitalario, Guillén en el 2004, encontró una frecuencia de 57.1 % (20/35) y en el estudio de Medina del 2018, en el Instituto Materno Perinatal de Lima presentó una frecuencia de 31.3% <sup>[8,11]</sup> que plantea la posibilidad de diferencias en el manejo perinatal. Cabe resaltar que la población estudiada en el periodo de 8 años (2008-2016) fue de 2095 prematuros. El grupo de estudio incluyó a EBPN que lograron ser evaluados por neuropediatra, sin embargo, hasta el 26.6% fallecieron antes de su evaluación, esto debido a su extrema prematuridad y/o gravedad clínica. En el IMP aplican un protocolo de imágenes a cargo del neuropediatra, e incluye 3 grupos, el primero a < 32 semanas y < de 1000gr, el día 1,2,3,7,14 de vida y cumplidas las 32 y 36 semanas, el segundo grupo es en <32 semanas y con peso entre 1001 y 1500gr, el día 3,7, de vida y a las 36 semanas cumplidas, el último grupo es para prematuros de 33 y 36 semanas asintomáticos, a ellos sólo se les realiza ecografía durante su estancia hospitalaria previa evaluación médica.

### Severidad

La severidad de la HIV se correlaciona directamente con mortalidad y el neurodesarrollo adverso, con deficiencias de tipo motor, cognitivo/aprendizaje, desórdenes psiquiátricos, epilepsia, déficit visual y deficiencia auditiva <sup>[20,3,17]</sup>. Cualquier grado de HIV en niños de muy bajo peso al nacer (MBPN) y EBPN tiene potencial para destruir células precursoras gliales de oligodendrocitos y astrocitos, por mecanismos moleculares y expresión de citoquinas proinflamatorias y en consecuencia afectar la mielinización y organización neuronal <sup>[5, 7, 13, 4]</sup>. Por tanto, para controlar y disminuir la severidad de la HIV se debe establecer una vigilancia continua, controlar los factores de riesgo e instaurar protocolos clínico-radiológicos <sup>[21, 17, 6]</sup>.

A la luz de otras experiencias, llama la atención el gran porcentaje de casos severos 64%, como de Medina quien reportó 14.4% de severidad en el INMPN <sup>[11]</sup>, comparable con referencias internacionales, como de Stoll en Estados Unidos con 16% <sup>[16]</sup>, y de Waitz en Alemania quien reportó 18% <sup>[19]</sup>. Por tanto, amerita evaluar los factores que influyen en la marcada diferencia de severidad. Siendo necesario un estudio prospectivo para identificar los factores que conllevan con la mayor severidad de la hemorragia.

Entre las complicaciones de la HIV se encuentran la HPH y el IHP. El IHP complica del 10% al 15% de los niños de MBPN. Se trata de una lesión parenquimal (extensa necrosis hemorrágica en la sustancia blanca periventricular), ubicada justo dorsal y lateral al ángulo externo del ventrículo lateral. Su incidencia aumenta cuanto menor es la edad gestacional, de modo que en los bebés de menos de 750g, el IHP representa casi el 15% de todos los casos con HIV, en nuestro estudio la incidencia en menores de 750gr fue 20% (3/15), ligeramente mayor con respecto a publicaciones previas <sup>[5]</sup>. Con respecto a la HPH, nuestro estudio encontró una frecuencia del 26% (11/42), que tiene también alto riesgo de déficit neurológico, déficit cognitivo y epilepsia, siendo necesaria su pronta identificación, seguimiento periódico y manejo oportuno a fin de menguar las complicaciones derivadas de la misma <sup>[5, 22]</sup>.

### Momento de ocurrencia de la HIV

La ecografía cerebral es el método de elección para el diagnóstico de la HIV en prematuros extremos, por la facilidad de su aplicación y porque hasta la mitad de los casos con HIV pueden ser asintomáticos <sup>[5, 7]</sup>, procedimiento que se realizará frecuentemente durante los primeros días, por la fragilidad del tejido cerebral y como parte del monitoreo de la extensión del sangrado que ocurrió precozmente.

En recientes estudios, se ha sugerido denominar HIV temprana, aquella hemorragia que se produce en las primeras 24 horas de vida, o incluso durante las primeras 6 horas de mayor vulnerabilidad. Algunos autores han reportado casos dentro de los primeros minutos de vida, sugiriendo que la hemorragia puede originarse intraútero, durante el parto o el periodo posnatal inmediato, reportando tasas del 48% de HIV en las primeras 6 horas de vida y 38% después de las 24 horas en menores de 1500 gramos <sup>[23, 16]</sup>.

Sorprendentemente, y a diferencia de los reportes internacionales la HIV tardía ( $\geq 72$  horas de vida) ocurrió en el 48% de los casos, registrándose hasta el día 16 de vida. De acuerdo con el protocolo de diagnóstico del HCH para estas edades, se realiza ecografías diarias durante los primeros tres días. Posteriormente, a los 7 días y luego semanalmente, si existiera deterioro clínico los controles se acortan. Lizama, en un estudio observacional de HIV en menores de 32 semanas, reportó una incidencia HIV tardía (del tercer al séptimo día) de 16.3%, asociada con hipercapnia, neumotórax, hipocapnia y atelectasia <sup>[14]</sup>.

No hay clara información hasta cuando puede producirse la HIV en prematuros extremos. Sin embargo, se espera que se active el proceso madurativo del endotelio de la matriz germinal y la posibilidad de sangrado disminuya en los siguientes días de nacido. No obstante, factores como la presión pasiva de perfusión cerebral, carga de citoquinas y los trastornos de la coagulación son los principales factores que interrumpen este proceso <sup>[7]</sup>.

Creemos pertinente que las unidades de cuidados intensivos neonatales tengan protocolos estrictos de control ecográfico para el grupo de alto riesgo, por el alto riesgo de ocurrencia

de sangrado, debiéndose realizar lo más pronto posible dentro de las primeras 24 horas de vida, ya que la documentación del estado de HIV, forma parte del manejo del prematuro en estado crítico. Asimismo, corresponde la pronta identificación por las implicancias en el pronóstico, etiología, prevención y médico-legales [23].

### Factores de Riesgo

Los factores de riesgo más importantes para HIV fueron el peso al nacer, trabajo de parto y el neumotórax. Como era de esperar la menor edad gestacional y el menor peso al nacer, fueron los factores más influyentes, directamente relacionadas con la inmadurez del tejido cerebral, específicamente de la matriz germinal y de la vasculatura cerebral profunda [7, 13].

La influencia del factor trabajo de parto se hizo más evidente en la forma temprana que tardía. El trabajo de parto activo en un factor de riesgo demostrado para HIV temprana, debido a que produce grandes variaciones de la presión venosa cerebral. Existen estudios que demuestran que las fuerzas mecánicas ejercidas por el útero comprimen la cabeza fetal y aumenta la presión media [5,15].

El rol de las infecciones tanto urinarias como placentarias han sido descritas como inductores de la producción de prostaglandinas las que podrían desencadenar el trabajo de parto. Los efectos producidos por la inflamación uterina, se presenta con mayor frecuencia como corioamnionitis, definida como inflamación del corion, amnios y placenta, la cual está relacionada inversamente con la EG, se relaciona con la mayoría de los nacimientos prematuros extremos. La corioamnionitis clínica, caracterizada por fiebre materna, leucocitosis, taquicardia, sensibilidad uterina y rotura prematura de membranas, es menos común que la corioamnionitis subclínica / histológica, que es asintomática. La corioamnionitis a menudo se asocia con una respuesta inflamatoria fetal y este síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS) se define por el aumento de las concentraciones de citocinas inflamatorias sistémicas, la funisitis y la vasculitis fetal, conduciendo a malos resultados cardiorrespiratorios, neurológicos y renales [15]. No obstante, no se ha podido demostrar clara asociación entre corioamnionitis histológica y HIV temprana [16].

El neumotórax, que fue uno de los factores asociados a HIV temprana y tardía, y se explica por el brusco aumento de la presión venosa cerebral secundaria al menor retorno venoso ocasionando disminución de la presión de perfusión cerebral, habitualmente en condiciones de hipercapnia y fluctuación de la circulación pasiva cerebral (ventilación mecánica, ventilación a presión positiva, etc), que se propicia a menor edad gestacional [5,24,7,13]. Lizama encontró como factores de riesgo de HIV tardía al neumotórax, hipercapnia y ventilación mecánica [14].

Cabe precisar que los factores obstétricos y perinatales son más importantes en las lesiones producidas en fases tempranas, y la isquemia-reperusión es un factor en las lesiones que aparecen

más adelante [5], por ello la importancia de saber el momento exacto de la hemorragia.

La gestación múltiple fue un factor de riesgo para la ocurrencia de HIV tardía, con un riesgo mayor a cuatro veces que otro bebé cuya madre tuvo gestación única. Existen trabajos donde demuestran que la gestación gemelar presenta una fuerte influencia en el parto prematuro, peso al nacer y el desarrollo de HIV temprana [25], en nuestros hallazgos esto no se demuestra, por lo que requerimos continuar buscando causas que expliquen la mayor presencia de HIV tardía en niños de madres con gestación múltiple.

### Supervivencia

Si bien la supervivencia de los recién nacidos prematuros extremos ha mejorado gracias a los avances en la atención perinatal, tales como la administración efectiva de corticoides, manejo en las unidades de cuidados intensivos, con el uso de surfactante pulmonar y ventilación mecánica gentil, la mortalidad y problemas neurológicos a largo plazo siguen siendo altas. Esto sucede debido al grado de inmadurez cerebral dependiente del umbral de viabilidad neonatal, que es cuando existe una probabilidad razonable de supervivencia extrauterina (definida como la edad gestacional a la que sobrevive el 50% de los bebés), actualmente considerada con EG mayor de 24 semanas [5,7,15,26].

La HIV severa reduce la supervivencia y aumenta el riesgo de lesiones neurológicas a largo plazo, tales como parálisis cerebral, retraso mental, epilepsia y otras discapacidades, esto se explica por la patogenia multifactorial teniendo como causas fundamentales la fragilidad de la matriz germinal (escasez de pericitos, fibronectina reducida en la lámina basal, reducción de la expresión de proteína ácida fibrilar glial en las prolongaciones pediculadas de los astrocitos, alteración del flujo sanguíneo cerebral (sobre todo el patrón fluctuante y la presión pasiva del flujo sanguíneo cerebral) y trastornos de la hemostasia (alteraciones de plaquetas, coagulación y citoquinas) [5,7].

En nuestro país Un Jan realizó un estudio de supervivencia en menores de 1500gr, hallando una incidencia de 63.5%, logrando demostrar que los factores relacionados a mejor evolución fueron mayor edad gestacional y mayor peso al nacer, sin embargo, patologías como SDR, NEC, HIV en grado severo y asfisia fueron determinantes en la mortalidad [27]. En nuestro estudio de todos los pacientes que presentaron HIV sólo lograron sobrevivir el 24% de ellos.

Al tener tan alta letalidad en nuestros pacientes es necesario el desarrollo de estrategias de intervención para el control de factores de riesgo a fin de disminuir morbilidad y mortalidad en este grupo altamente vulnerable, tales como, uso de corticoides prenatales, parto por vía abdominal, clampaje tardío del cordón, control de procedimientos dolorosos y control de los cambios bruscos de la presión arterial (ventilación mecánica, neumotórax, etc). Además, se debe de contar con un equipo multidisciplinario que incluya al neonatólogo, neuropediatra, neurocirujano que

en conjunto puedan diagnosticar e intervenir tempranamente a aquellos bebés que presenten complicaciones como la HPH, que de no ser manejado a tiempo conlleva altas tasas de mortalidad y discapacidad severa a largo plazo.

### Fortalezas y limitaciones

El presente estudio destaca porque es resultado de una metodología de diagnóstico clínico ecográfico uniforme con la participación de especialistas en Neonatología y Neuropediatría durante cinco años de manejo de la HIV.

Las limitaciones corresponden al carácter descriptivo y retrospectivo, siendo necesario un estudio prospectivo a fin de identificar los factores de riesgo directamente asociados con la HIV en prematuros extremos, como corioamnionitis histológica, uso de corticoides prenatales, tiempo de clampaje de cordón umbilical, aislamiento de gérmenes, nivel de citoquinas, y en general todos los factores hemodinámicos y de coagulación que precedan al evento.

## CONCLUSIÓN

La HIV en prematuros menores de 28 semanas fue muy frecuente y de grado severo, las complicaciones más frecuentes fueron la hidrocefalia poshemorrágica e infarto hemorrágico periventricular. Se observó que la mitad de los casos ocurrieron en la forma tardía. La HIV incrementó la letalidad neonatal, no siendo estadísticamente significativo. Los factores asociados fueron el peso, el neumotórax, la gestación múltiple y el inicio del trabajo de parto.

## RECOMENDACIONES

Considerando que la HIV del prematuro extremo puede agravarse en el curso de horas, con pronóstico ominoso y necesidad de manejo crítico. Recomendamos realizar la ecografía cerebral precozmente, de acuerdo con el protocolo establecido para cada institución.

Proponemos realizar la primera ecografía dentro de las primeras 6 horas, luego a las 24 horas, 48 horas y 72 horas, a los 5, 7, 14 y 28 días, a las 34 y 40 semanas de edad corregida, individualizando los controles de tener resultados anormales.

**Fuentes de financiamiento:** Autofinanciado.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## ORCID

Daniel Guillen Pinto: <https://orcid.org/0000-0003-0412-3350>  
Elizabeth Espiritu Rojas: <https://orcid.org/0000-0002-9357-6871>  
Karin Zumba: <https://orcid.org/0000-0002-9357-6871>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
- Yesim Coskun, Semra Isik, Tevfik Bayram, Kamran Urgun, Sibel Sakarya, Ipek Akman. A clinical scoring system to predict the development of intraventricular hemorrhage (IVH) in premature infants. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(1): 129-136. doi: 10.1007/s00381-017-3610-z. Epub 2017 Oct 12.
- Marret S, Marchand-Martin L, Picaud JC, Hascoët JM, Arnaud C, Rozé JC, Truffert P, Larroque B, Kaminski M, Ancel PY; EPIPAGE Study Group. Brain injury in very preterm children and neurosensory and cognitive disabilities during childhood: the EPIPAGE cohort study. *PLoS One*. 2013; 8(5):e62683. doi: 10.1371/journal.pone.0062683.
- Magnus Gram, Snjolaug Sveinsdottir, Karsten Ruscher, Stefan R Hansson, Magnus Cinthio, Bo Åkerström and David Ley. Hemoglobin induces inflammation after preterm intraventricular hemorrhage by methemoglobin formation. *J Neuroinflammation*. 2013; 10, 867. doi.org/10.1186/1742-2094-10-100.
- Terrie E. Inder, Jeffrey M. Perlman, Joseph J. Volpe. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. En: Joseph J. Volpe, editor. *Volpe's Neurology of the newborn*. Philadelphia: Elsevier; 2018. p.637-698.e21.
- Ancel PY, Goffinet F; EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandezorena X, Chabanier P, Joly-Pedespan L, Lecomte B, Vendittelli F, Dreyfus M, Guillois B, Burguet A, Sagot P, Sizun J, Beuchée A, Rouget F, Favreau A, Saliba E, Bednarek N, Morville P, Thiriez G, Marpeau L, Marret S, Kayem G, Durrmeyer X, Granier M, Baud O, Jarreau PH, Mitanchez D, Boileau P, Boulot P, Cambonie G, Daudé H, Bédu A, Mons F, Fresson J, Vieux R, Alberge C, Arnaud C, Vayssière C, Truffert P, Pierrat V, Subtil D, D'Ercole C, Gire C, Simeoni U, Bongain A, Sentilhes L, Rozé JC, Gondry J, Leke A, Deiber M, Claris O, Picaud JC, Ego A, Debillon T, Poulichet A, Coliné E, Favre A, Fléchelles O, Samperiz S, Ramful D, Branger B, Benhammou V, Foix-L'Hélias L, Marchand-Martin L, Kaminski M. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):230-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3351.
- Ballabh P. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatr Res*. 2010; 67(1): 1-8. doi:0.1203/PDR.0b013e3181c1b176.
- Guillén D. Diagnóstico de las lesiones cerebrales en los prematuros menores de 34 semanas: incidencia, factores asociados y pronóstico [Tesis para optar el grado de Doctor en Medicina]. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 2004.
- Castañeda A. Incidencia y factores asociados a la hemorragia intraventricular en prematuros menores de 1500g. Servicio de Neonatología. Hospital Nacional Guillermo Almenara I. Años 2000 a 2002 [Tesis de Magister en Medicina]. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 2007.
- Medina P, Rivera F, Tori A, Montiel J, Guillen-Pinto D. Frecuencia, características y mortalidad asociada a la enfermedad neurológica en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Per Ped*. 2007;60 (1): 11-19.
- Medina P, Velasquez P. Hemorragia intraventricular del prematuro: Experiencia de ocho años en el Instituto Materno Perinatal, Lima Perú. *Rev Per Pediat* 2018;70(2):10-16.
- Alonso Zea-Vera, Christie Gloria Turín, María Susana Rueda, Daniel Guillén-Pinto, Pilar Medina-Alva, Alfredo Tori, María Rivas, Jaime Zegarra, Anne Castañeda, Luis Cam, Theresa J. Ochoa. Hemorragia

- intraventricular y leucomalacia periventricular en neonatos de bajo peso al nacer en tres hospitales de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019;36: 448-53. doi.org/10.17843/rpmesp.
13. Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol*. 2014;41(1):47-67. doi: 10.1016/j.clp.2013.09.007. Epub 2013 Dec 12.
  14. Lizama O, Hernandez H, Rivera Tori A. Incidencia de la hemorragia intraventricular en prematuros de muy bajo peso y sus factores asociados en un hospital nacional de Lima, Perú. *Rev Med Hered*. 2014; 25: 60-67.
  15. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJM. The Consequences of Chorioamnionitis: Preterm Birth and Effects on Development. *Journal of Pregnancy*. 2013;2013:412831. doi.org/10.1155/2013/412831.
  16. Sarkar S, Kaplan C, Wiswell TE, Spitzer AR. Histological chorioamnionitis and the risk of early intraventricular hemorrhage in infants born < or =28 weeks gestation. *J Perinatol*. 2005;25(12):749-52. doi: 10.1038/sj.jp.7211399.
  17. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(6):11
  18. Waitz M, Nusser S, Schmid MB, Dreyhaupt J, Reister F, Hummler H. Risk Factors Associated with Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants with ≤28 Weeks Gestational Age. *Klin Padiatr*. 2016;228(5):245-50. doi: 10.1055/s-0042-111689. Epub 2016 Sep 12.
  19. Zea-Vera Alonso, Turin Christie G., Ochoa Theresa J.. Unificar los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Rev. Perú. Med. exp. salud publica* [Internet]. 2014 Abr [citado 2021 Mayo 02]; 31( 2 ): 358-363.
  20. Allison H. Payne, Susan R. Hintz, Michele C. Walsh, Betty R. Vohr, Carla M. Bann, Deanne E. Wilson-Costello. Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Low-Gestational-Age Neonates With Low-Grade Periventricular-Intraventricular Hemorrhage. *JAMA Pediatr*. 2013;167(5):451-9. doi: 10.1001 / jamapediatrics.2013.866.
  21. Oh KJ, Park JY, Lee J, Hong JS, Romero R, Yoon BH. The combined exposure to intra-amniotic inflammation and neonatal respiratory distress syndrome increases the risk of intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *J Perinat Med*. 2018; 26;46(1):9-20. doi: 10.1515/jpm-2016-0348.
  22. Tröbs, RB., Sander, V. Posthemorrhagic hydrocephalus in extremely low birth weight infants: Ommaya reservoir vs. ventriculoperitoneal shunt. *Childs Nerv Syst*. 2015;31:1261–1266. doi.org/10.1007/s00381-015-2754-y.
  23. Al-Abdi SY, Al-Aamri MA. A Systematic Review and Meta-analysis of the Timing of Early Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates: Clinical and Research Implications. *J Clin Neonatol*. 2014 Apr;3(2):76-88. doi: 10.4103/2249-4847.134674.
  24. Zapata C. factores de riesgo de hemorragia intraventricular en el recién nacido pretérmino [Tesis para optar al título de Médico Especialista en Pediatría]. Lima, 2015.
  25. Perlman JM, Broyles RS, Rogers CG. Neonatal neurologic characteristics of preterm twin infants <1,250 gm birth weight. *Pediatr Neurol*. 1997;17(4):322-6. doi: 10.1016/s0887-8994(97)00132-x.
  26. Gillam L, Wilkinson D, Xafis V, Isaacs D. Decision-making at the borderline of viability: Who should decide and on what basis? *J Paediatr Child Health*. 2017;53(2):105-111. doi: 10.1111/jpc.13423.
  27. Un Jan R, Hernández H, Loza C, Huayanay L. Supervivencia del recién nacido menor de 1500g y factores que lo afectan en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara- Años 2000 a 2002. *Rev Per Ped*. 2005; 58: 14-23.