



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA



HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

“FACTORES DE RIESGO PARA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR EN
NEONATOS PRETERMINO MENORES DE 1500 GR EN EL HOSPITAL DE LA
MUJER DE PUEBLA”

Presenta:

Minerva Ramírez Villaseñor

Médico Residente Neonatología

Asesor de Tesis:

Dr. Ramón Patiño Ramos

Asesor Metodológico:

Dr. Andrey Arturo Flores Pulido.



Puebla, Puebla. Diciembre 2020

CONTENIDO

ASUNTO: AUTORIZACIÓN DE TESIS.....	3
INDICE DE ABREVIATURAS	4
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN:	6
ANTECEDENTES GENERALES.....	8
La Hemorragia intraventricular.....	10
Los Grados de Hemorragia Intraventricular.....	13
Consecuencias neuropatológicas de la hemorragia intraventricular.....	15
ANTECEDENTES ESPECIFICOS.....	17
OBJETIVOS.....	19
JUSTIFICACION	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
MATERIAL Y MÉTODOS:.....	24
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN:.....	34
CONCLUSION.....	37
BIBLIOGRAFÍA	38

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

ASUNTO: AUTORIZACIÓN DE TESIS

El presente trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer bajo la dirección del Dr. Ramón Patiño Ramos y del Dr. Andrey Arturo Flores Pulido (tutor externo) con el título “Factores de riesgo para hemorragia intraventricular en neonato pre termino menores de 1500 gr en el Hospital de la Mujer de Puebla” durante el periodo: enero 2019- agosto 2020 por la Dra. Minerva Ramírez Villaseñor médica residente de la subespecialidad en Neonatología.

Hacemos constar que ha sido revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión

Dr. Ramón Patiño Ramos

Dr. Andrey Arturo Flores Pulido.

INDICE DE ABREVIATURAS

GR	gramos
HIVT	Hemorragia Intraventricular
IC95%	Intérvalo de confianza de 95%
OR	Odds ratio (Razón de momios)
PCA	Persistencia del conducto arterioso
RIQ	Rango Intercuartilar
RNPT	Recién nacido pre-término
RR	Riesgo relativo
SDG	Semanas de gestación
SDR	Síndrome de dificultad Respiratoria
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La prematuridad es un problema de salud pública a nivel mundial; sus complicaciones relacionadas implican largas estancias hospitalarias y secuelas sobre todo en el neurodesarrollo una de las complicaciones observadas es la hemorragia intraventricular (HIVt). La cual sucede en grados variables de gravedad (I a III) por fragilidad de la matriz germinal. Su incidencia mundial en prematuros es del 20 % y aumenta a menor edad gestacional siendo casi del 50% en < 26 SDG. Los factores precipitantes conocidos son intrínsecos al neonato o extrínsecos relacionados con el proceso de atención. En este estudio buscamos caracterizar el perfil de riesgo relacionado con la ocurrencia de HIVt en neonatos pretermino <32 SDG.

MÉTODOS: Estudio observacional descriptivo, transversal, Se obtuvieron los datos mediante revisión del expediente clínico, se realizó un análisis bivariado de la hemorragia intraventricular con una población de neonatos pretérmino menores de 32 semanas de gestación atendidos en el hospital de la mujer de Puebla. Se analizaron los datos mediante programa estadístico SPSS y EPI INFO. Se describen variables en proporciones y medidas de tendencia central y dispersión: Peso, edad gestacional, vía de nacimiento, género, uso de esteroide, surfactante, bicarbonato y cargas de cristaloides y la presencia de hemorragia intraventricular y se estiman riesgos y proporciones con el análisis en tablas de contingencia 2X2.

RESULTADO: Se estudió a 62 casos; el 33% (n=21) del grupo presentó una hemorragia intraventricular en las siguientes proporciones: GI 9.6 %, GII 16 % y GIII 8%. Se obtuvo del análisis bivariado tomando como desenlace la presencia o ausencia de HIVt, las variables: peso al nacimiento, edad gestacional y género no presentan diferencia significativa o riesgo relevante para HIVt. El uso de bicarbonato representa un claro factor de riesgo para el desarrollo de hemorragia intraventricular con un OR 7.2 IC 95% (1.5-35) p=0.017. Se determina efecto protector la vía de nacimiento por cesárea con OR 0.12 IC 95%: (0.02-0.5). el uso de esteroide prenatal y surfactante no resultaron relevantes.

INTRODUCCIÓN:

La hemorragia intraventricular (HIVt) sucedida en la etapa neonatal, es una condición fisiopatológica multifactorial que provoca a su vez una constelación más compleja de complicaciones que ensombrecen el pronóstico de supervivencia y calidad de vida.¹

La gravedad de la hemorragia se establece en distintos grados en función de su extensión y su localización (Clasificación de Papille). Las principales complicaciones en los pacientes con HIVt en los grados III y IV son: la ventriculomegalia, la hidrocefalia persistente progresiva y la leucoencefalomalacia periventricular.²

Estas complicaciones representan requerimientos asistenciales y económicos que desbordan y/o colapsan con mucha frecuencia cualquiera ámbito familiar y social donde suceden.

Se sabe que la prematurez y el peso bajo al nacer son los principales factores determinantes para el riesgo de hemorragia³. Sin embargo, en medicina, las relaciones causales no pueden establecerse en un planteamiento simple o incluso bivariado pues los fenómenos suceden en un espectro de probabilidades que es multicausal.⁴ Existen otros tipos de variables con relevancia notable para fines prácticos, podemos categorizar a esas variables como **prenatales** (nacimiento pretérmino, falla en el control prenatal, uso de esteroides, condiciones placentarias como la corioamnionitis, la vía del nacimiento) y **posnatales** (edad gestacional, peso, APGAR, necesidad de ventilación mecánica, uso de surfactante, presencia de conducto arterioso, sepsis neonatal, trastornos de la coagulación, uso de hemoderivados, uso de bicarbonato y cargas hídricas), algunas de ellas son condiciones inmodificables.

En términos de “perfiles de riesgo” basados en todos los factores conocidos, se requiere migrar de lo descriptivo y contemplativo hacia la búsqueda de factores que sí puedan ser regulados y modificados tanto en la etapa prenatal como en la

neonatal inmediata para reducir activamente la incidencia de hemorragia intraventricular (modificando las estrategias de vigilancia o intervención obstétrica, así como las estrategias de cuidados intensivos neonatales) o en el peor de los casos atenuar su gravedad.⁵

ANTECEDENTES GENERALES

El nacimiento pretérmino es un gran problema de salud a nivel mundial pues cada año nacen 15 millones de neonatos prematuros y muchos de ellos sobreviven sufriendo algún grado de discapacidad permanente, en particular discapacidades relacionadas con el aprendizaje, problemas visuales y auditivos. A nivel mundial, la prematurez es la primera causa de mortalidad en los niños menores de cinco años y la tasa de nacimientos prematuros van en aumento.⁶

En México, el Instituto Nacional de Geografía y estadística (INEGI) para el año 2019, reporta 2,092,214 nacimientos de los cuales puede estimarse que el 10-15% fueron prematuros.⁷

Existen grandes diferencias en la tasa de supervivencia de los neonatos prematuros dependiendo del lugar de nacimiento; en nuestro país, considerado “en vías de desarrollo”, esta, para los prematuros menores de 28 semanas de gestación es baja ya que el 90 % de estos podrían morir en los primeros días de vida.⁸

El estado de Puebla es una de las entidades con las más altas tasas de natalidad a nivel nacional ocupando el 5º lugar; en el año 2019 el INEGI reportó 125,533 nacimientos con una tasa de natalidad de 3 nacimientos por cada 1000 habitantes.⁹

El Hospital de la Mujer de Puebla brinda atención a neonatos enfermos principalmente recién nacidos prematuros con registros anuales de 6,170 nacimientos anuales con ingresos de neonatos pretérmino del 20 %.¹⁰

A pesar de los grandes avances en el conocimiento de la fisiología y fisiopatología del neonato prematuro y de la supervivencia alcanzada en los últimos años, aún hay amplios espectros de secuelas asociadas con un impacto negativo en las esferas biológica, psicológica y social del bebé y de su familia.

La inmadurez biológica multisistémica del recién nacido prematuro advierte una alta probabilidad de complicaciones tales como: persistencia del conducto arterioso, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular (HIVt), compromiso respiratorio como el Síndrome de dificultad respiratoria (SDR) , retinopatía, displasia broncopulmonar, desnutrición, entre otras.¹¹

La Hemorragia intraventricular.

La hemorragia de la matriz germinal interventricular es la variedad de hemorragia intracraneal más frecuente y es característica del prematuro. Se origina en la matriz germinal subependimaria, zona situada en los ventrículos laterales, cerca de la cabeza del núcleo caudado y que está irrigada fundamentalmente por ramas perforantes de la arteria recurrente de Huebner, rama de la arteria cerebral anterior, y otros ramos perforantes de la arteria cerebral media.¹²

La matriz germinal subependimaria considerada como la región celular que sirve como fuente de precursores neuronales entre las 10-20 semanas de gestación y durante el tercer trimestre proporciona precursores neurogliales que se convierten en oligodendroglia y astrocitos cerebrales. La matriz germinal involuciona a medida que transcurren las semanas siendo en la semana 36 casi imperceptible, razón por la cual es raro encontrar HIVt después de esta edad gestacional.¹³

La patogenia es multifactorial debido a la fragilidad vascular de la matriz germinal y a las alteraciones del flujo cerebral; de las plaquetas y de los factores de coagulación. El conocimiento de las particularidades estructurales y funcionales del complejo vascular permite clasificar a estos factores patogénicos como intravasculares, vasculares y extravasculares (Tabla1).

Tabla 1 Factores y mecanismos patogénicos de la HIVt.¹⁴

FACTORES	MECANISMOS	PATOGENIA
INTRAVASCULARES	Fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral.	Ventilación mecánica
	Aumento de la presión venosa cerebral.	Trabajo de parto / parto vaginal / alteraciones respiratorias
	Decremento del flujo sanguíneo cerebral	Hipotensión (estado de choque)
VASCULARES	Ruptura de Capilares de la matriz germinal	Fragilidad de capilares inmaduros/
EXTRAVASCULARES	Apoyo vascular deficiente	Inmadurez en la red de sostén de los vasos sanguíneos que propician rotura de los capilares.

En 1981, Levene establece las bases de la caracterización y monitorización ultrasonográfica en un grupo de 50 recién nacidos pretérmino (RNPT) reportando una incidencia de HIVt de 36% de los cuales, el 43% eran menores de 1500g, demostrando la ventaja de contar con esta herramienta de detección y seguimiento en favor del pronóstico neonatal. ¹⁵

En 1993, Paneth observó en 1079 RNPT con pesos menores de 2000 g, una incidencia de HIVt de 24,6% y de ellos, infiere que al menos un tercio de las hemorragias son congénitas o inmediatas al nacimiento¹⁶.

Los Grados de Hemorragia Intraventricular

A continuación, se presentan las tabulaciones del modo que hemos referido, en el que se clasifican los fenómenos hemorrágicos y sus relaciones estructurales observados mediante el uso de tomografía computada y ultrasonografía (Tab 2,3 y Fig 1). Cabe destacar que la temporalidad de los distintos grados se ha podido establecer desde etapas tempranas y en el seguimiento post detección-intervención de formas graves gracias a estos métodos poco invasivos de monitorización.

El periodo más frecuente de tiempo para desarrollar una HIVt es dentro de los 3 primeros días de vida extrauterina.¹⁷

El 50% de los eventos de HIVt suceden dentro del primer día; 25% en el 2º día y hasta 15% en el 3er día según datos de la Red Canadiense de Neonatología.¹⁸

Tabla 2. Clasificación de las hemorragias intraventriculares según Joseph Volpe mediante ultrasonografía

GRADO	DESCRIPCIÓN.
I	Hemorragia de la matriz germinal mínima (menos del 10% del área ventricular).
II	Hemorragia del área ventricular 10-50 %.
III	Hemorragia del área ventricular > 50%.
IV	Hemorragia intracerebral u otra lesión intraparenquimatosa.

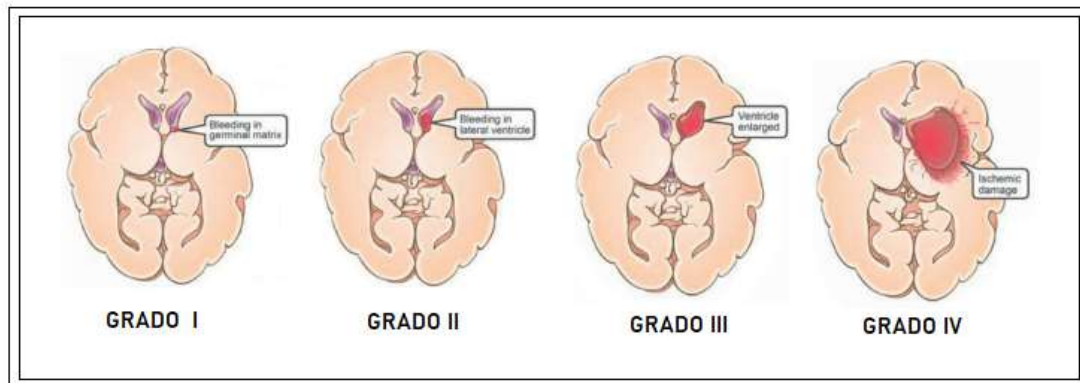


Figura 1. Esquema demostrativo de las estructuras involucradas según el grado de severidad de la HIVt. Modificado de Wilson D, Dionne K.¹⁹

Tabla 3. Clasificación de las Hemorragias Intraventriculares según Papille mediante el uso de Tomografía Computada.

GRADO	DESCRIPCIÓN.
I	Hemorragia de la matriz germinal mínima (menos del 10% del área ventricular).
II	Hemorragia del área ventricular 10-50 %.
III	Hemorragia del área ventricular > 50%.
IV	Hemorragia intracerebral u otra lesión intraparenquimatosas.

Consecuencias neuropatológicas de la hemorragia intraventricular.

Los hallazgos neuropatológicos observados en orden de aparición temporal son: destrucción de la matriz germinal, infarto hemorrágico periventricular e hidrocefalia post hemorrágica. La destrucción de la matriz germinal y de las células precursoras gliales representan una consecuencia de importancia capital, el hematoma queda reemplazado por un quiste cuyas paredes incluyen macrófagos cargados de hemosiderina y astrocitos reactivos. La destrucción de las células precursoras neurogliales pueden tener influencia nociva sobre el desarrollo cerebral subsiguiente. Cerca del 15% de los neonatos con HIVt grave también muestran una lesión parenquimatosa característica, esto es, una región relativamente grande de necrosis hemorrágica en la sustancia blanca periventricular en posición dorsal y lateral al ángulo externo del ventrículo lateral. La incidencia de la lesión es inversamente proporcional a la edad gestacional. Las hemorragias del parénquima son por lo general asimétricas. La hemorragia intracraneana es la principal complicación neurológica en prematuros, su frecuencia y gravedad aumentan a medida en que es menor el peso al nacimiento, la incidencia es del 10 al 20% en los neonatos menores de 1500 gr y hasta del 70% en menores de 700 gr. El impacto de esta condición radica en el mal pronóstico de los sobrevivientes ya que las secuelas son permanentes e incluyen: trastornos en el aprendizaje, diplejía o cuadriplejía espástica, trastornos visuales, retardo en el desarrollo psicomotor.^{5, 20}

Aunque diversos estudios han revelado que el pronóstico cognitivo está directamente relacionado con la edad gestacional y la presencia de hemorragia intraventricular grado III y IV, se observa que uno de los inconvenientes de esta clasificación es la dificultad para diferenciar Grado II y III debido a que siempre existe algo de dilatación, además que no considera el tamaño de la hemorragia y por último no toda hemorragia grado IV se relaciona a hemorragia de la matriz germinal.²¹

En la década pasada, se estudió la prevalencia estratificada de los grados de hemorragia en un centro hospitalario así como los factores de riesgo relevantes en su población concluyendo que madres con VIH, nacimiento vía abdominal mediante anestesia general y puntuación baja de APGAR, multifunciones, cateterización umbilical y presencia de patologías como el SDR y PCA son los que más frecuentemente se asociaron a la HIVt, demostrando a la vez la necesidad de evaluar protocolos de atención en los cuales los profesionales de la salud eviten la manipulación excesiva del neonato²².

En el Instituto Nacional de Perinatología en el año 2012 reporta que la incidencia de HIVt la población atendida fue de 6.1 % y relacionaron las variables: peso menor de 1000 kg, enterocolitis necrotizante y APGAR bajo con el mayor riesgo de hemorragias severas III y IV.²³

Algunas cohortes latinoamericanas estudiaron los factores asociados a HIVt encontrando una incidencia del 29,8% y determinando como factores protectores para HIVt el nacimiento por cesárea, parto en un centro de tercer nivel y maduración pulmonar, de igual forma, documentan los factores que aumentaron el riesgo de HIV como : parto vaginal, edad gestacional menor de 28 semanas, uso de surfactante, ventilación mecánica, cateterismo umbilical, acidosis e hipercapnia; atribuyendo principalmente la causa a la condición prematuz, enfocando estrategias en la prevención de la prematuz con el adecuado control prenatal y en la referencia oportuna de embarazos de alto riesgo con inminente parto pretérmino.²⁴

Pocos estudios se han involucrado con medidas preventivas ya que la etapa neonatal confiere implicaciones éticas para la experimentación. En la etapa perinatal el uso de sulfato de magnesio se ha relacionado a una menor incidencia de hemorragia intraventricular como lo expuso Nelson y Grether en 1995 siendo el primer estudio que observó una asociación del uso del sulfato de magnesio con la reducción del riesgo de parálisis cerebral comparando dos poblaciones similares con un OR 0.14; IC 95% (0.05-0.51).

En la etapa posnatal al fenobarbital se le han atribuido propiedades de neuroprotección tales como: disminución de la tasa metabólica cerebral, de la liberación de catecolaminas, del edema intracelular y extracelular y de la presión intracerebral; también la inactivación de radicales libres de oxígeno y su efecto anticonvulsivante y como inductor enzimático por ello se le ha relacionado como factor protector para desarrollo de HIVt²⁵.

El Etamsilato es un agente no hormonal antihemorrágico y hemostático descubierto hace más de 70 años que de forma inicial se utilizó para prevenir hemorragias en cirugía de cabeza y cuello, en cirugías ginecoobstetricas y urológicas cuyo mecanismo de acción involucra una mejoría en la adhesión plaquetaria, propiedades antiinflamatorias y la optimización de los tiempos de coagulación. En los años 80's de forma experimental se comenzó a emplear en neonatos pretérmino extremos con el fin de evitar la hemorragia intraventricular; Sin embargo, los estudios que hasta el momento se tienen registrados carecen de significancia estadística y se dejó de experimentar con el uso de esta sustancias por cuestiones éticas.²⁶

ANTECEDENTES ESPECIFICOS.

Descrito lo anterior, se conocen factores de riesgo que se han relacionado con el manejo hospitalario del recién nacido prematuro; podemos numerar los ligados a estados clínicopatológicos por ejemplo enterocolitis necrotizante, persistencia del conducto arterioso y choque séptico ; y los relacionados con intervenciones farmacológicas: uso de soluciones hiperosmolares como el bicarbonato, uso de esteroides y uso de surfactante pulmonar y de fármacos usados como profilaxis para cierre del ductus arterioso. ²⁷

La relación entre el uso de bicarbonato de sodio como manejo de la acidosis metabólica y el riesgo de producir hemorragia intraventricular en prematuros se ha estudiado desde los años 70 se ha creado una controversia sobre el papel del bicarbonato de sodio y la precipitación de esta complicación²⁸. De cualquier forma, hay poca evidencia disponible que apoye la corrección de la acidemia metabólica por cualquier medio (infusión rápida o infusión lenta) por lo que no se justifica del todo su uso de forma rutinaria en recién nacidos pretérmino con acidosis metabólica. ²⁹

Se ha propuesto que el uso de esteroides prenatales aumenta la supervivencia de los neonatos pretérmino evitando complicaciones ventilatorias como el SDR, además se ha encontrado posible relación con la reducción de la hemorragia intraventricular confiriendo efecto benéfico a nivel de las células de la matriz germinal como lo reporta JC Weis en un estudio aleatorizado en el 2006 en donde se concluyó como factor protector el uso de esteroide prenatal para la presencia de hemorragia intraventricular con un RR 0.54 (IC95% 0.43, 0.69).^{30,31}

Existen medicamentos que se han utilizado con el fin de prevenir la HIVt, algunos son: fenobarbital, vitamina E, indometacina e ibuprofeno, etamsilato, sin demostrarse datos contundentes y de una causalidad bien definida; actualmente no existen terapias específicas que limiten la HIVt, o que prevengan sus complicaciones. El tratamiento disponible, está dirigido a preservar la perfusión cerebral y a minimizar el daño. ³²

El uso de indometacina ha sido estudiado como profilaxis para el desarrollo de HIVt severa en neonatos de muy bajo peso al nacer Hussnain y colaboradores demostraron de forma comparativa en una gran población de 868 neonatos con características similares usando profilácticamente indometacina en las primeras 6-12 horas postnatales evidenciando una reducción en la severidad de las hemorragias intraventriculares ($p < 0.05$) con la desventaja en nuestro medio es que no contamos con dicho fármaco en nuestro país. ²⁷

La prevención de la hemorragia intraventricular es la única ventana plausible de oportunidad para evitar desenlaces tan relevantes como el buen desempeño y alcance en el neurodesarrollo. Conocer los factores de riesgo propios del manejo del recién nacido pretermino, podríamos incidir de forma más efectiva ante una irrefrenable y alta prevalencia de la prematurez.

OBJETIVOS.

Objetivo general:

- Describir los factores asociados a la presencia de hemorragia intraventricular en neonatos pretérmino menores de 32 semanas de gestación y menores de 1500 gramos en el Hospital de la Mujer de Puebla.

Objetivos específicos:

- Determinar los factores intrínsecos neonatales involucrados en la incidencia de hemorragia intraventricular en neonatos pretérmino atendidos en UCIN del hospital de la mujer de Puebla.
- Determinar los factores relacionados con el proceso de atención médica, asociados con la presencia de hemorragia intraventricular en neonatos pretérmino atendidos en la UCIN del hospital de la mujer de Puebla.

JUSTIFICACION

Los indicadores de ingreso hospitalario colocan al nacimiento prematuro como el principal diagnóstico en el servicio de Neonatología de esta unidad.

El manejo intensivo del neonato pretérmino requiere la presencia de personal capacitado, equipamiento de calidad para monitoreo y detección oportuna de complicaciones.

El impacto social de un resultado negativo en la atención del recién nacido pretérmino es alto, pues genera altos costos hospitalarios y un cambio en las dinámicas familiares por el espectro de discapacidades que la prematurez confiere.

Una de las complicaciones observadas en este grupo poblacional es la hemorragia intraventricular la cual ha sido estudiada y relacionada a múltiples factores de los que no existen datos estadísticos claros que definan un perfil de riesgos que intencionadamente deban buscarse de forma intencionada para su control intensivo con un enfoque preventivo.

Consideramos imprescindible en la práctica clínica actual, el conocimiento concreto de un perfil de riesgo para la presencia de hemorragia intraventricular en nuestra población, en donde las condiciones maternas difieren de otras zonas del país como lo son: el nivel educativo, la marginación, el embarazo adolescente y la elevada incidencia de patología crónica – degenerativa que hacen de los embarazos un periodo muy vulnerable para el desarrollo de ésta y muchas otras complicaciones para la madre y el neonato.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prematurez es un factor detonante para el desarrollo de múltiples patologías que conllevan un alto grado de discapacidad. Conocer con precisión el entramado factores de riesgo en el neonato pretérmino para el desarrollo de complicaciones relacionadas a la hemorragia intraventricular es clave para la prevención y disminución de su incidencia.

Se requiere la aplicación estrategias que ofrezcan un resultado más alentador en el pronóstico de supervivencia y funcionalidad del neonato una vez que ha sufrido complicaciones como la hemorragia intraventricular (HIVT).

El especialista en neonatología debe tener en claro cuáles de los factores son susceptibles de control o modificación; se debe valorar cada una de las intervenciones ofrecidas en el manejo de los pacientes ya que muchas de estas se han asociado a resultados que impactan la calidad de vida del neonato.

Así mismo, intervenciones como la neuroprotección, el manejo ventilatorio y hemodinámico, el apoyo nutricional, la detección y manejo de los procesos infecciosos de forma oportuna y la rehabilitación temprana hacen que el pronóstico de los prematuros sea cada vez más alentador.

Dado lo anterior, consideramos pertinente explorar la prevalencia de los factores comunes asociados al riesgo de presencia de HIVt en neonatos pretérmino menores de 1500 gramos y menores de 32 semanas de gestación para determinar el perfil de riesgo de neonatos de nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño estudio; Observacional, transversal, retrospectivo, analítico.

Procedimiento:

Se diseñó el instrumento de recolección de datos (Anexo 1).

Se revisaron expedientes en el departamento de Archivo del hospital de la mujer de Puebla con base al registro de ingresos de recién nacidos pretérmino menores de 32.6 semanas de gestación ingresados en la Unidad de cuidados intensivos neonatales.

Se efectuó un vaciamiento de los datos en el instrumento de recolección de datos construido con las variables de interés y los identificadores del paciente codificados para preservar en confidencialidad la identidad de cada caso.

Se transfirió la información a una hoja de cálculo tipo Excel para su posterior depuración y transferencia al software de procesamiento estadístico SPSS v.25

Se realizó el análisis de los resultados en dos momentos

Momento descriptivo: Determinación del tipo de distribución de las variables cuantitativas; descripción de las medidas de tendencia central y dispersión de estas variables y utilizando porcentajes y proporciones para variables cualitativas

Momento analítico: Diseño de tablas de 2X2 para el análisis bivariado de las variables cualitativas (dicotómicas) y definición de la relevancia clínica y significancia estadística de las diferencias entre estas; así como aplicación de T de student o U de Mann Whitney para demostrar diferencias en el caso de las variables cuantitativas.

Una vez definidas las variables relevantes, se buscó integrar un modelo de regresión logística con un cociente de determinación suficiente para predecir el desenlace hemorrágico.

|

RESULTADOS

Reclutamos un total de 62 casos con un predominio del sexo masculino en 54.8% (n=34) y una mediana de edad gestacional de 29 semanas (RIQ 28,30.2) y mediana ponderal natal de 1050g (RIQ: 960, 1200g); del total, cerca del 34% presentaron HIVt en distintos grados (Tabla 4).

Tabla 4. Listado de variables incluidas en el estudio y sus recuentos y datos de resumen.

Variable	Recuento n=62
Genero n(%)	
Masculino	34 (54.8)
Femenino	28 (45.2)
Edad gestacional en semanas*	
Mediana (RIQ)	29 (28-30.2)
Peso al nacer en gramos*	
Mediana (RIQ)	1050 (960-1200)
Vía de nacimiento n(%)	
Parto	17 (27.4)
Cesárea	45 (72.6)
Uso de bicarbonato n(%)	
Si	11(17,7)
No	51 (82.3)
Uso de cargas de Sodio	
Si	22(64.5)
No	40(64.5)
Uso de esteroide iv n(%)	
Si	34(54.8)
No	28(45.2)

Uso de surfactante n(%)	
Si	46(74.2)
No	16(25.8)
Hemorragia dicotómica n(%)	
Si	21(33.9)
No	41(66.1)
Grado de la Hemorragia n(%)	
No	41 (66.1)
GI	6 (9.7)
GII	10 (16.1)
GIII	5 (8.1)

*Libre distribución por Prueba de Kolmogorov Smirnov

La forma más frecuente de HIVt fue la GII (16.1% n=10 casos) Fig 2.

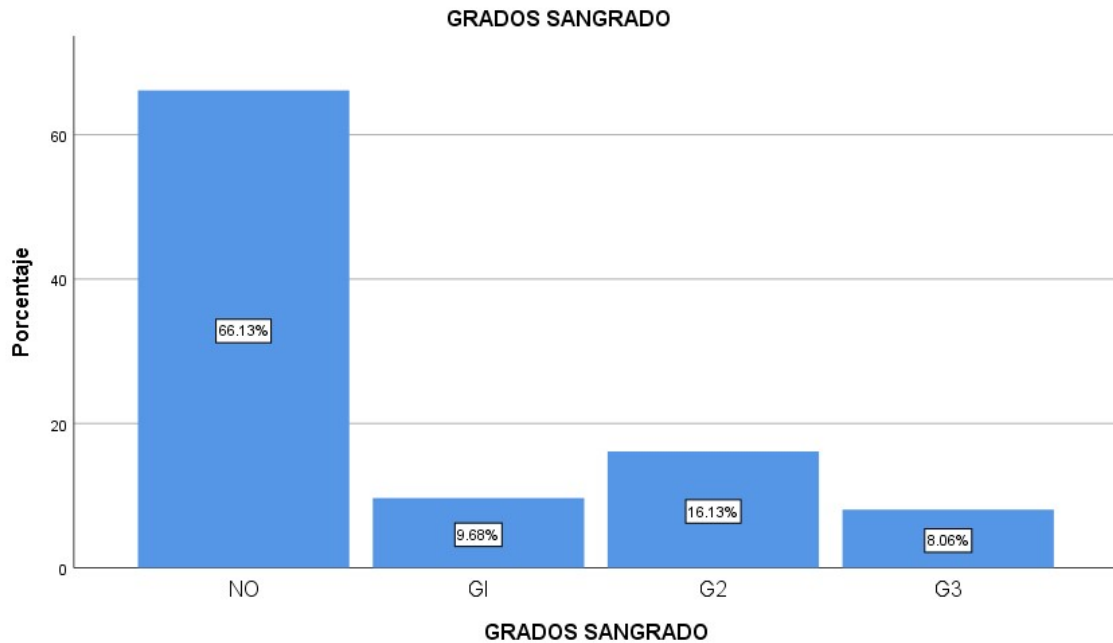
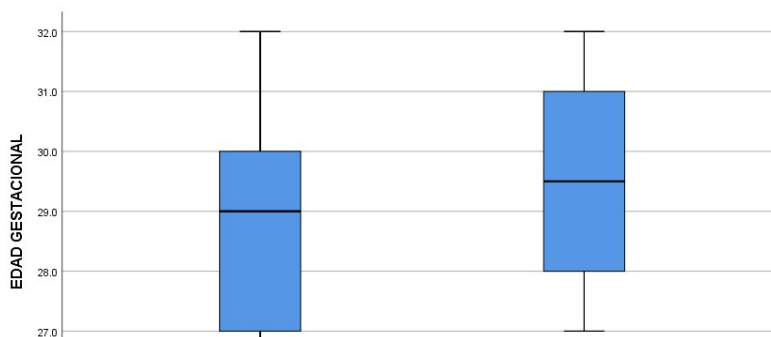


Figura 2. Grafica de histograma que muestra las proporciones de presencia de HIVt por grado de gravedad según la clasificación de Papille..

Considerando la composición del grupo por género, se encuentra similitud de esta variable con respecto a la edad gestacional en masculino Md y RIQ de 29 (28-30.2) y femenino Md y RIQ 29(27-30) y el peso al nacer en masculino Md y RIQ 1120g(970-1128) femenino Md y RIQ 1050g(850-1250). Lo cual advierte homogeneidad muestral y por lo tanto, comparabilidad con respecto a estas variables intrínsecas neonatales. (Fig 3A, 3B)



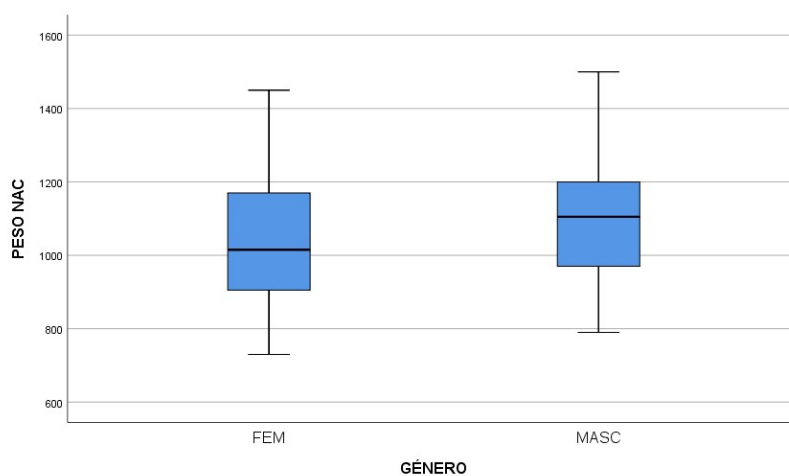


Figura 3. A) Grafica de cajas y bigotes (superior) que demuestra la similitud de las medidas de resumen del peso en gramos de los sujetos divididos por sexo. B) Grafica de cajas y bigotes (inferior) que demuestra la similitud de las medidas de resumen de la edad gestacional de los de los sujetos divididos por sexo

El análisis bivariado (Tabla 5) tomando como desenlace la presencia o ausencia de hemorragia intraventricular (HIVt), permite identificar que variables relacionadas al neonato como peso, edad gestacional o género, respecto a las cuales se demuestra que no hay una diferencia significativa o riesgo representado para HIVt; sin embargo, variables que forman parte del proceso de atención del recién nacido grave como el uso de bicarbonato de Na (OR:7.2, IC95%:1.5-35, p=0.017) se comporta como factor de riesgo en esta etapa del análisis.

Variable	Con hemorragia n=21	Sin hemorragia n=41	OR (IC95%)	P=
Genero:				
Masculino	11	23	0.64 (0.16-2.4)	0.77 ^{&}
Femenino	10	18	Ref	
Edad gestacional en semanas				
Mediana (RIQ)	29(28.5-30.5)	29 (28-30.5)	NA	0.78 [*]
Peso al nacer en g. Mediana (RIQ)				
	1000(950-1100)	1100 (960-1245)	NA	0.143 [*]
Vía de nacimiento				
Cesárea	11	34	0.22 (0.06-0.7)	0.01^{&}
Parto	10	7		
Uso de bicarbonato				
Si	7	4	4.6(1.17-18.2)	0.03^F
No	14	37		
Uso de cargas de Sodio				
Si	10	12	2.19(0.73-6.52)	0.25^{&}
No	11	29		
Uso de esteroide				
Si	12	22	1.15(0.39-3.32)	0.50 ^{&}
No	9	19		
Uso de surfactante				
Si	16	30	1.17 (0.34-3.9)	0.50 ^{&}
No	5	11		

Tabla 5. Análisis bi-variado. Desenlace: con y sin Hemorragia.

*U Mann Whitney & Chi cuadrada Pearson F:Prueba exacta de Fisher

El uso de cargas de cloruro de Na al 0.9% muestra una diferencia significativa ($p=0.05$) pero relevancia clínica ambigua (OR 3.9 IC95%:0.96-16).

Encontramos un efecto protector para esta población en la vía de nacimiento por cesárea con un (OR 0.125 IC95%:0.02-0.5) a diferencia de lo indeterminado a riesgoso que parece ser un parto con un OR 1.7IC95%:1.04-3.04).

Las variables terapéuticas como uso de esteroide y surfactante, no resultaron relevantes ni significativas.

Desde un enfoque en el que el desenlace radica en la gravedad de la hemorragia considerando a aquellas en grado I y II como “no graves” en contraste con las de grado III y IV consideradas como “graves”, el efecto de riesgo permanece para la variable de uso de bicarbonato de sodio. (Tabla 6)

Tabla 6. Análisis bi-variado. Desenlace: Gravedad de la hemorragia

Variable	Grave n=15	No Grave n=47	OR (IC95%)	p=
Peso al nacer				
<1000	9	16	2.9 (0.87-9.6)	0.12 ^F
>1000	6	31	R	
Género				
Hombre	8	26	0.9 (0.28-2.9)	0.56 ^F
Mujer	7	21	R	
Bic Na				
Si	7	4	9.4(2.2-39.7)	0.002^F
No	8	43	R	

F= Chi2 de Fisher

P= Chi2 de Pearson

Considerando al desenlace HIVt desde una perspectiva multivariada (Fig 3), encontramos la capacidad predictiva de un modelo compuesto por: exposición a bicarbonato, exposición a NaCl y vía de nacimiento como aquel con el mayor coeficiente de determinación de 0.408 (R2 de Nagelkerke) en el que se constata cierta relevancia del uso de Bicarbonato con un B de 2.308 (p=0.047) OR10.05 IC95% 1.03-97. Corroborándose el efecto protector por la variable cesárea con un B -2.5 (p=0.08) OR de 0.07 (IC95% 0.01-0.5). Sin otro componente con relevancia significativa.

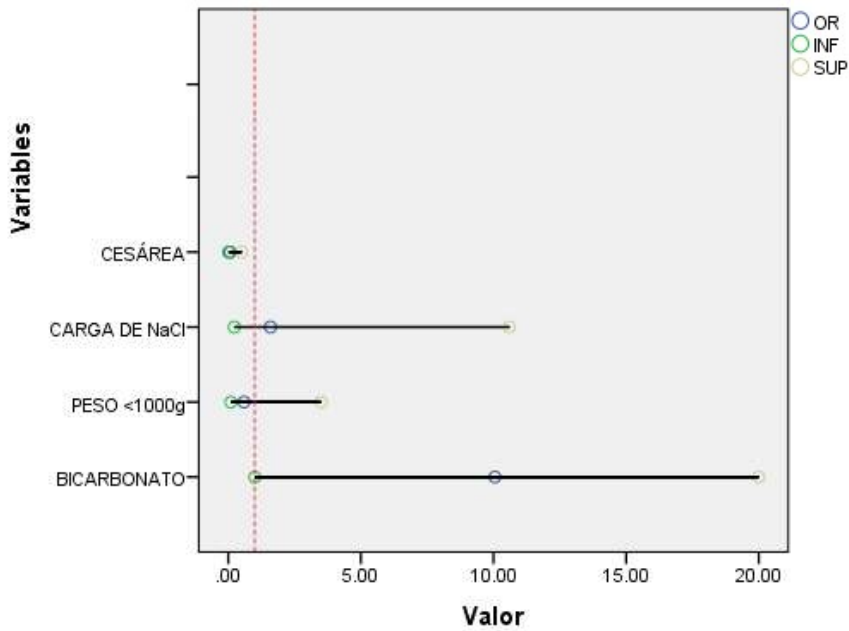


Fig 4. Gráfica de bosque (Forest plot) de los OR(IC95%) para los factores considerados en el modelo multivariado. cesárea, carga de NaCl, peso <1000g: bicarbonato:10.05(1.03,97),

DISCUSIÓN:

La proporción reportada de prematurez en un año en México en hospitales de concentración es del 20%; datos similares se registran en nuestra unidad hospitalaria.¹¹ Típicamente se espera que la edad gestacional y el peso al nacer sean inversamente proporcionales al riesgo de desarrollar una HIVt, coincidiendo en algunas series, así mismo el género masculino se vinculó con mayor riesgo de HIVt pero en nuestro estudio, no se encontró algún grado relevante de asociación con estos factores.^{3,33}

El nacimiento prematuro por vía vaginal se relaciona de manera lógica con la presencia de HIVt. Con frecuencia en nuestro centro hospitalario la amenaza de parto pretérmino puede progresar a un nacimiento inminente por el canal, sin embargo existen casos donde se puede intervenir de manera oportuna ofreciendo nacimiento vía abdominal disminuyendo el riesgo de presentar hemorragia intraventricular. Hay evidencia de que el nacimiento por cesárea es protector^{34,35} Cabe señalar que el nacimiento por cesárea puede atenuar su efecto protector si hay exposición previa al trabajo de parto cómo lo describe Jain en sus hallazgos.³⁶

Demostramos que el uso de sustancias hiperosmolares como el bicarbonato se comporta como factor de riesgo para el desarrollo de HIVt, en contraste a los trabajos de Valdivieso²³ quien demuestra que no hay relación con la exposición a esta sustancia con un OR de 0.7 (IC 0.3-2.0) en un estudio comparativo de 100 casos; sin embargo, Segovia³⁴ demuestra un OR claramente significativo para el riesgo de HIVt, como sucede en nuestro estudio con un OR 7.2 (IC 1.5-35) p 0.017. Pero es notable que estas aseveraciones parten de un planteamiento dicotómico (exposición o no exposición) sin contemplar atributos cuantitativos de la variable (dosis, velocidad de infusión, concentración, tiempo de uso, etc) por lo que

se requieren estudios que desglosen estos atributos de la variable para definir con claridad la asociación.

Existe una relación con cierta lógica ya demostrada por Valdivieso, Heuchman y Segovia del peso, edad gestacional y el género para con el riesgo de HIVt pero en nuestro enfoque de la causalidad conferida por variables que pueden ser controladas, hemos encontrado, además, que el uso de bicarbonato y el nacimiento por vía abdominal son factores determinantes en proporción similar^{3, 23, 34}.

En un enfoque prenatal, empiezan a describirse factores como ciertos estados de susceptibilidad genética a la HIVt por mutaciones del gen de la Fibronectina-vascular que no son mediciones que podamos considerar de fácil acceso pero que sin duda tendrán su relevancia patogénica y quizá su traducción clínica premorbida o medible de modo accesible para ser información relevante.³⁷

Otros factores como el bienestar del órgano placentario o su ausencia (enfermedad inflamatoria y alteraciones tensionales, corioamnionitis en la cara placentaria materna o defectos perfusionales) parecen posicionarse como relevantes en un modelo de historia natural donde conocer y registrar sistemáticamente estos elementos puede advertir que deben adoptarse pautas que exigen un trabajo colaborativo más estrecho entre la atención obstétrica perinatal y la neonatológica.
31,38, 39

En sintonía con las recomendaciones de Ryan que por simples parecen ser benéficas y muy relevantes en el cuidado neonatal frente a la HIVt como lo son: la elevación y el posicionamiento del polo cefálico a línea media, el estrés procedimental y cruento mínimo, la procuración de la autoregulación cerebral mediante el control tensional, perfusional y carboxémico; este trabajo destaca la preponderancia de los factores extrínsecos (dependientes de los clínicos y tomadores de decisiones) como aquellos en los que sí se puede incidir para hacer más eficientes las intervenciones en términos de desenlaces como supervivencia, neurodesarrollo y calidad de vida.⁴⁰

No se logró asociar el beneficio del surfactante y el uso de los esteroides prenatales con la presencia de hemorragia, nuestro tamaño muestral podría ser una limitante para determinar asociaciones.

Este estudio da paso a replantear la forma de realizar intervenciones que impactan en la salud de nuestros neonatos desde el comienzo del control prenatal, la resolución de la gestación hasta el uso ritualista y no siempre fundamentado de sustancias que favorecen la presencia de hemorragias intraventriculares.

Podemos establecer como limitantes del presente estudio: la condición retrospectiva en un marco de tiempo limitado y sin suficiente estandarización del registro de la información en el expediente clínico por lo que una cohorte prospectiva puede proporcionarnos información más consistente proveniente de maniobras controladas y registradas; el alcance pendiente del tamaño muestral que permita generalizar y extrapolar de manera representativa nuestros hallazgos para con nuestra población de cobertura.

CONCLUSION

El esfuerzo para prevenir el nacimiento prematuro debe ser multidisciplinar, ya que la hemorragia intraventricular está inherentemente vinculada con la prematuridad.

Con este estudio demostramos que uno de los factores de riesgo de mayor relevancia para el desenlace de hemorragia intraventricular grave en los neonatos está relacionada el proceso de atención en la unidad de cuidados intensivos (uso de bicarbonato), lo cual advierte que un uso juicioso de este tipo de recursos, puede ser determinante en el pronóstico de funcionalidad y supervivencia.

El nacimiento por parto prematuro se relaciona a la presencia de hemorragia intraventricular en el producto lo cual es otro factor de riesgo prevenible in situ.

Ni el uso de surfactante ni el uso de los esteroides prenatales parecen relevantes en para la probabilidad de hemorragia intraventricular en este conjunto de pacientes.

Este estudio da paso a replantear la forma de realizar intervenciones que impactan en la salud de nuestros neonatos desde el comienzo del control prenatal, la resolución de la gestación hasta el uso de sustancias que precipitan la presencia de hemorragias interventriculares.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Volpe J. J, (2003) Hemorragia intracraneal: hemorragia de la matriz germinal intraventricular del prematuro. En. Volpe J. J Neurología del recién Nacido. Cap. 11. EEUU. 4ª ed. Mc Graw Hill interamericana. pp illls:458- 60

² Papile L. Burstein J, Burstein R, Koffler H. (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage; A story of infants with birth weights less than 1,500gm. The journal of pediatrics. 1978. 92(4):529-34

³ Heuchman, A. M. (2002). Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition, 86(2), 86F–90.

⁴ Talavera O, Wachter-Rodarte N, Rivas-Ruíz R. Estudios de cusalidad. (2013) Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(Supl):S24-S29

⁵ Ayala Mendoza- Adriana, Carvajal-Luis. (2007). Evaluación de la incidencia y los factores de riesgo para hemorragia intraventricular en la cohorte de recién nacidos prematuros atendidos en la unidad neonatal del Hospital universitario Vicente de Paul. Redalyc. Vol 20 pp 341-353.

⁶ OMS. Organización Mundial de la Salud [En línea]. Noviembre de 2017 [Citado el 11 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre>

⁷ Instituto nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI) México. Información consultada el día 11 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/temas/natalidad/>

⁸ Avery

⁹ Instituto nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI) México. Información consultada el día 11 de diciembre de 2020, disponible en: <http://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/pue/default.aspx?tema=me&e=21>

¹⁰ Estadística hospitalaria. Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria del hospital de la Mujer de Puebla. OPD Salud Puebla. 2019-2020

¹¹ Mendoza-Sanchez, Acosta-Tovar. (2016) Panorama Epidemiológico de la Prematurez en el Centro Médico Issemym Ecatepec. Tesis disponible en: <http://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/994902>

¹² Amiel-Tison C. Circulación cerebral. En Amiel-Tison. Neurología perinatal. (2001) Ed. Masson. Cap 2.pp ill:20-23

¹³ Amiel-Tison C. Patología hipóxico-isquémica en el recién nacido prematuro: descripción clínica. En Amiel-Tison. Neurología perinatal. (2001) Ed. Masson. Cap 17.pp ill:176-79

¹⁴ Volpe J. J, (2003) Hemorragia intracraneal: hemorragia de la matriz germinal intraventricular del prematuro. En. Volpe J. J Neurología del recién Nacido. Cap. 11. EEUU. 4ª ed. Mc Graw Hill interamericana. pp ill:475-77

¹⁵Levene, M. I., Wigglesworth, J. S., & Dubowitz, V. (1981). Cerebral structure and intraventricular haemorrhage in the neonate: a real-time ultrasound study. *Archives of disease in childhood*, 56(6), 416–424. <https://doi.org/10.1136/adc.56.6.416>

¹⁶ Paneth, N., Pinto-Martin, J., Gardiner, J., Wallenstein, S., Katsikiotis, V., Hegyi, T., Hiatt, I. M., & Susser, M. (1993). Incidence and timing of germinal matrix/intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *American journal of epidemiology*, 137(11), 1167–1176. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116619>

¹⁷ Wilson D, Dionne K, Intraventricular Hemorrhage and Posthemorrhagic Ventricular Dilation: Current Approaches to Improve Outcomes. (2020) Neonatal network. 39(3):158-69

¹⁸ Shah PS, Yoon EW, Chan P, Members of the Annual Report Review Committee on behalf of the Canadian Neonatal Network Investigators. Canadian neonatal network annual report (2017)pp 33. <http://www.canadianneonatalnetwork.org/Portal/LinkClick.aspx?fileticket=XhPMIxFgc2M%3d&tabid=39>. Accessed on Oct. 9, 2017. Published by the Canadian Neonatal Network, Toronto, Canada. Accessed on Oct. 9, 2019

¹⁹ Images used with permission from the Hospital for Sick Children www.aboutkidshealth.ca.

²⁰ Rushton, D. I., Preston, P. R., & Durbin, G. M. (1985). Structure and evolution of echo dense lesions in the neonatal brain. A combined ultrasound and necropsy study. *Archives of disease in childhood*, 60(9), 798–808. <https://doi.org/10.1136/ad.60.9.798>

²¹ Morales, Y., Piñeros, J., & Gómez, A. (2002). Hemorragia periventricular e intraventricular en el recién nacido prematuro. *Actual Pediatr*, 12, 146-153.

²² S. Antoniuk,RVC daSilva. 2000 abril 17. Hemorragia periventricular e intraventricular en recién nacidos prematuros. *Rev.Neurologia*.Vol 30 . pp 238-243.

²³ Valdivieso-Glauco, Ramírez –Juan. (2015) Factores asociados a Hemorragia Intraventricular en Neonatos Prematuros en el Hospital Regional Docente Trujillo. Perú. *Horizonte Médico*. 15(2):19-26.

²⁴ Restrepo, M. (2002). Hemorragia intraventricular en el recién nacido pretérmino. *Neurología Infantil, Medellín: Editorial Universidad de Antioquia*, 402-412.

²⁵ Shankaran, S., Cepeda, E. E., Ilagan, N., Mariona, F., Hassan, M., Bhatia, R., Ostrea, E., Bedard, M. P., & Poland, R. L. (1986). Antenatal phenobarbital for the

prevention of neonatal intracerebral hemorrhage. *American journal of obstetrics and gynecology*, 154(1), 53–57. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90392-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90392-3)

²⁶ Benson, J. W., Drayton, M. R., Hayward, C., Murphy, J. F., Osborne, J. P., Rennie, J. M., Schulte, J. F., Speidel, B. D., & Cooke, R. W. (1986). Multicentre trial of ethamsylate for prevention of periventricular haemorrhage in very low birthweight infants. *Lancet (London, England)*, 2(8519), 1297–1300. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91432-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91432-7)

²⁷ Hussnain-Mirza, William-Oh. September 2013. Indomethacin prophylaxis to prevent intraventricular hemorrhage : Asociation between incidence and timing of drug administration. *The Journal of Pediatrics*. Vol 162. Pp 706-710

²⁸ Finberg L. (1977). The relationship of intravenous infusions and intracranial hemorrhage--a commentary. *The Journal of pediatrics*, 91(5), 777–778. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(77\)81040-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(77)81040-8)

²⁹ Kecskes, Z. B., & Davies, M. W. (2002). Rapid correction of early metabolic acidemia in comparison with placebo, no intervention or slow correction in LBW infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD002976. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002976>

³⁰ Wei, J. C., Catalano, R., Profit, J., Gould, J. B., & Lee, H. C. (2016). Impact of antenatal steroids on intraventricular hemorrhage in very-low-birth weight infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 36(5), 352–356. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.38>

³¹ Goldstein, N. D., Kenaley, K. M., Locke, R., & Paul, D. A. (2018). The Joint Effects of Antenatal Steroids and Gestational Age on Improved Outcomes in Neonates. *Maternal and child health journal*, 22(3), 384–390. <https://doi.org/10.1007/s10995-017-2403-z>

³² Morales, W. J., & Koerten, J. (1986). Prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants by maternally administered phenobarbital. *Obstetrics*

and gynecology, 68(3), 295–299. <https://doi.org/10.1097/00006250-198609000-00001>

³³ Cervantes-Ruiz Aidee, Rivera-Rueda M. (2012) Hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino en una unidad de tercer nivel en la ciudad de Mexico. *Perinatología y Reproduccion Humana*. 26:17-24

³⁴ Segovia-Morales, Latorre-Latorre.2003. Hemorragia Intraventricular en niños pretermino, incidencia y factores de riesgo. Un estudio transversal. *Med. UNAB* .Vol 6 (17) pp 57-62

³⁵ Alotaibi, W., Alsaif, N. S., Ahmed, I. A., Mahmoud, A. F., Ali, K., Hammad, A., Aldibasi, O. S., & Alsaif, S. A. (2020). Reduction of severe intraventricular hemorrhage, a tertiary single-center experience: incidence trends, associated risk factors, and hospital policy. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 36(12), 2971–2979.

³⁶ Jain, N. J., Kruse, L. K., Demissie, K., & Khandelwal, M. (2009). Impact of mode of delivery on neonatal complications: trends between 1997 and 2005. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 22(6), 491–500

³⁷ Szpecht, D., Al-Saad, S. R., Karbowski, L. M., Kosik, K., Kurzawińska, G., Szymankiewicz, M., Drews, K., & Seremak-Mrozikiewicz, A. (2020). Role of Fibronectin-1 polymorphism genes with the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 36(8), 1729–1736. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04598-3>

³⁸ Huang, J., Meng, J., Choonara, I., Xiong, T., Wang, Y., Wang, H., Qu, Y., & Mu, D. (2019). Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants: A meta-analysis. *Medicine*, 98(31), e16665. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016665>

³⁹ Chevallier, M., Debillon, T., Pierrat, V., Delorme, P., Kayem, G., Durox, M., Goffinet, F., Marret, S., Ancel, P. Y., & Neurodevelopment EPIPAGE 2 Writing Group (2017). Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EPIPAGE 2 cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 216(5), 518.e1–518.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.002>

⁴⁰ Ryan M, Lacaze-Masmonteil T, Mohammad K. (2019) Neuroprotection from acute brain injury in preterm infants. *Paediatr Child Health*.24(4):276–282.