



HOSPITAL CENTRAL  
"Dr. Ignacio Morones Prieto"

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de  
Neurología Pediátrica

**Factores maternos y neonatales relacionados con la hemorragia  
intraventricular en recién nacidos prematuros menores de 34  
semanas de gestación en una Unidad de Cuidados Intensivos.**

**Griselvia López Martínez**

DIRECTOR CLÍNICO  
Dr. Antonio Bravo Oro

DIRECTOR METODOLÓGICO  
Dr. Hector Gerardo Hernández Rodríguez

Febrero 2022



FACTORES MATERNOS Y NEONATALES RELACIONADOS CON LA HEMORRAGIA  
INTRAVENTRICULAR EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS MENORES DE 34 SEMANAS DE  
GESTACION EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS © 2021 by GRISELVIA LOPEZ  
MARTINEZ is licensed under CC BY-NC-ND 4.0. To view a copy of this license, visit  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Neurología Pediátrica

**Factores maternos y neonatales relacionados con la hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación en una Unidad de Cuidados Intensivos**

**Griselvia López Martínez**

**No. de CVU del CONACYT: 1041866 ; Identificador de ORCID: 0000-0002-9074-4868**

**DIRECTOR CLÍNICO**

**Dr. Antonio Bravo Oro**

**No. de CVU del CONACYT: 291368; Identificador de ORCID: 0000-0003-4787-5632**

**DIRECTOR METODOLÓGICO**

**Dr. Hector Gerardo Hernández Rodríguez**

**No. de CVU del CONACYT: 571729 ; Identificador de ORCID: 0000-0001-8285-383X**

**SINODALES**

**Dr. Abel Salazar Martínez**

**Presidente**

**Dra. Ana Ruth Mejía Elizondo**

**Sinodal**

**Dra. Susana Juárez Tobías**

**Sinodal**

**Dr. Luz Elena Cordero Juárez**

**Suplente**

**Febrero 2022**



FACTORES MATERNOS Y NEONATALES RELACIONADOS CON LA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS MENORES DE 34 SEMANAS DE GESTACIÓN EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS © 2021 by GRISELVIA LOPEZ MARTINEZ is licensed under CC BY-NC-ND 4.0. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

## **Resumen.**

**Introducción:** La hemorragia intraventricular (HIV) es la complicación neurológica más importante del prematuro, condicionando alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo. Su incidencia mundial es de 15 a 20 % en los recién nacidos prematuros menores de 32 SDG. El 90% ocurre en las primeras 72 horas de vida, con mayor prevalencia en las primeras 24 horas. Los factores de riesgo asociados a su aparición son diversos y son diferentes entre estudios. **Objetivo principal:** Determinar los factores de riesgo maternos y neonatales asociados al desarrollo de HIV en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación. **Diseño del estudio:** Estudio retrospectivo, analítico, tipo casos y controles. Se incluyeron recién nacidos menores de 34 semanas de gestación nacidos en el Hospital Central Dr Ignacio Morones Prieto en un periodo de 6 años (2016- 2021). Se revisaron los expedientes de pacientes de cualquier sexo, con diagnóstico de Hemorragia Intraventricular confirmado a través de Ultrasonido transfontanelar (casos), sin diagnóstico de HIV (controles). Se realizó análisis estadístico descriptivo e inferencial en SPSS v.26, que incluyó cálculo de OR mediante tablas de 2x2 .Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo. **Resultados:** Se incluyeron 212 prematuros de los cuales 85 presentaron hemorragia intraventricular (HIV, considerados casos) y 127 no presentaron HIV (controles). La edad gestacional, peso al nacer, Apgar al minuto y a los 5 minutos fueron menores en los casos que en los controles. La severidad de la HIV fue grado I en 11.8%, grado II en 29.4% , grado III en 29.4% y grado IV en 29.4% de los casos. En el análisis bivariado se asociaron significativamente con mayor probabilidad de HIV la hiperglucemia OR= 22.6, la acidosis OR= 25.3, la hiponatremia OR=4.6 y las crisis epilépticas OR=7.5, la ventilación mecánica OR=70.9, la PCA OR=5.6 y la transfusión de concentrados eritrocitarios OR=10.3. Tuvieron menor probabilidad de HIV las pacientes con preeclampsia OR=0.3, las que tuvieron control prenatal OR=0.5 y las que recibieron esteroides prenatales OR=0.3 **Conclusiones:** La prevalencia de HIV a a partir de la muestra fué de 40%.

**Palabras clave.** Hemorragia intraventricular, ultrasonido transfontanelar, prematurez

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Intraventricular hemorrhage (IVH) it's the most important complication of the premature newborn, conditioning long-term alterations of the neurological development. The world incidence it's from 15 to 20% on premature newborns under of 32 weeks. 90% occurs in the first 72 hours, having a greater prevalence on the first 24 hours. The associated risk factors to its development are diverse and different between study groups. **Main objective:** To determine the maternal and neonatal risk factors associated with development of IVH on premature newborns under 34 weeks of gestational age. **Study design:** retrospective, analytic, case control study. There was included newborns under 34 weeks of gestational age born at "Hospital Central Ignacio Morones Prieto" on a period of six years (from 2016 to 2021). An analysis of the clinical files of any sex, with diagnosis of IVH confirmed by transfontanelar ultrasound (cases) and without IHV diagnosis (controls). A descriptive and inferential statistical analysis was conducted with SPSS v.26, that included Odds Ratio measuring on 2x2 tables. A valor of  $p < 0.05$  was considered significative. **Results:** 212 premature newborns were included, from which 85 presented IVH and 127 did not present IVH. Gestational age, weight at born, Apgar score at first minute and 5 minutes were inferior on cases than controls. The severity of IVH was grade I in 11.8% grade II on 29.4%, grade III en 29.4% and grade 29.4% of cases. On the bivariate analysis there was a significantly mayor probability of developing IVH with hyperglycemia OR = 22.6 acidosis OR= 25.3, hyponatremia OR = 4.6 and seizures OR = 7.5, mechanical ventilation OR = 70.9, patent ductus arteriosus OR = 5.6 and red blood cell transfusions OR = 10.3. As maternal factors, there were a negative association on patients with preclampsia OR = 0.2, patients with prenatal consultations OR = 0.5 and the ones who received prenatal steroids OR = 0.3. **Conclusions:** In our study, the prevalence of IVH was of 40%.

**Keywords:** intraventricular hemorrhage, transfontanelar ultrasound, prematurity

## ÍNDICE

Resumen.....	1
ABSTRACT.....	2
ÍNDICE.....	3
LISTA DE CUADROS.....	4
LISTA DE FIGURAS.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
Agradecimientos.....	6
1. Antecedentes.....	7
2. Justificación.....	17
3. Pregunta de investigación.....	18
4. Hipótesis.....	18
5. Objetivos.....	18
6. Sujetos y métodos.....	19
7. Análisis estadístico.....	28
8. Ética.....	28
9. Resultados.....	29
10. Discusión.....	34
11. Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.....	37
12. Conclusiones.....	37
13. Bibliografía.....	38
14. Anexos.....	45
Anexo 1. Hoja de recolección de datos.....	45
Anexo 2. Cronograma de actividades.....	46
Anexo 3. Valoración o test de Capurro.....	47
Anexo 4. Valoración o test de Ballard.....	48
Anexo 5. Clasificación ecográfica de la hemorragia intraventricular y de la matriz germinal (según Papile).....	49
OFICIOS.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Oficio 1.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Oficio 2.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Oficio 3.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## LISTA DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. Comparación de las características de los casos y controles al nacer.....	30
Cuadro 2. Comparación de las complicaciones neonatales entre grupos.	32
Cuadro 4. Comparación de las características/complicaciones maternas entre grupos y OR para HIV.....	33

## LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Severidad de la hemorragia intraventricular.....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b><i>Siglas</i></b>	<b><i>Descripción</i></b>
<b>ANOVA</b>	Análisis de Varianza
<b>BSID-II</b>	Escala Bayley II
<b>EPIPAGE</b>	Epidemiological Study on Small Gestational Ages
<b>HIV</b>	Hemorragia Intraventricular
<b>INEGI</b>	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
<b>PC</b>	Parálisis Cerebral
<b>PLIC</b>	Mielinización De La Rama Posterior De La Cápsula Interna
<b>UCIN</b>	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

*“Una generación sucede a la otra y cada una repite los actos de la anterior . Sólo un instante antes de morir descubren que era posible soñar y dibujar el mundo a su manera para luego despertar y empezar un dibujo diferente”*

*Elena Garro.*

*“Todo principio*

*no es mas que una continuación,*

*y el libro de los acontecimientos*

*se encuentra siempre abierto a la mitad”*

*Wislawwa Szymborska*

*“Lo minúsculo siempre se resiste*

*suenan a ficción las cosas pequeñas*

*pero pensándolo bien, no es extraño*

*que un oso de agua sea indestructible”*

*Isabel Zapata*

## **Agradecimientos**

A Dios porque el es bueno, su fiel amor perdura para siempre.

A mis padres, Antonio y Griselda que siempre han sido mi ejemplo, mi guía, y que pese a la distancia han encontrado maneras de cuidarme mostrándome su amor y apoyo emocional. Su sencillez y paz en todo lo que hacen me inspira a seguir adelante.

A mi hermana, que siempre ha sido mi cómplice

Al hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto y sus pacientes, sin ustedes no habría trabajo, todos están de algún modo en este texto.

Al Dr. Antonio Bravo Oro y Dr. Jorge Luis García Ramírez mi gratitud eterna por la oportunidad brindada para aprender de ellos y trabajar con enfermedades poco comprendidas.

A la Dra. Carolina Villegas Álvarez y Dra. María Cristina González Amaro por mejorar el borrador con sus comentarios. Agradezco su lectura, pero más su cariño.

A mi asesor metodológico Dr. Héctor Gerardo Hernández Rodríguez por su cuidado y profesionalismo.



## 1. Antecedentes.

La matriz germinal es un tejido subependimario adyacente a los ventrículos laterales en la cabeza del núcleo caudado, y de consistencia gelatinosa. Es una estructura transitoria muy vascularizada del cerebro fetal, que involuciona hasta desaparecer hacia las 32-34 semanas de gestación. Se describe como una red vascular inmadura” ya que los vasos dentro de la matriz germinal son primitivos y no pueden clasificarse como arteriolas, vénulas y capilares. (1)

La matriz germinal es inicialmente el sitio donde ocurre la actividad mitótica de neuroblastos y glioblastos, antes de que las células migren a otras estructuras del cerebro. Cuando se completa la división y migración celular, la matriz germinal disminuye progresivamente de tamaño, y la regresión es casi completa para la edad equivalente al término. Alrededor de las 15 semanas de gestación, la zona subventricular comienza a expandirse rápidamente en algunos sitios y se convierte en el lugar predominante de generación celular, y forman eminencias ganglionares prominentes a lo largo de las paredes laterales de los cuernos frontales (y en menor medida temporales) de los ventrículos laterales. La eminencia ganglionar es la fuente de interneuronas inhibitoras gabaérgicas neocorticales. La zona subventricular genera neuronas de forma activa alrededor de las 25 a 27 semanas de gestación. (1)

Las neuronas que llegan se generan a partir de la eminencia ganglionar ventral. La zona subventricular telencefálica dorsal, que da lugar a las neuronas de proyección al principio de la gestación, se convierte gradualmente en la estructura principalmente gliogénica a partir de entonces. (1) Estudios por resonancia magnética demuestran que el área de la matriz germinales más abundante sobre la cabeza y el cuerpo del núcleo caudado, pero también está presente en el techo de los cuernos temporales. (1)

Su irrigación arterial proviene de la arteria recurrente de Heubner (una rama de la arteria cerebral anterior) y las ramas terminales de las arterias estriadas laterales. La salida venosa de la sustancia blanca profunda se produce a través de una correa en forma de abanico de venas medulares cortas y largas, que drenan sangre a la matriz germinal y, posteriormente, a la vena terminal que se encuentra debajo de esta. (1)

Los estudios de ultrasonografía seriados describen la aparición de hemorragia intraventricular (HIV) en productos menores de 34 SDG en una media de 24 a 48 horas después del nacimiento. Sin embargo, aproximadamente el 10% de los casos ya están presentes dentro de las 12 h posteriores al nacimiento. La patogénesis multifactorial ha sugerido que los vasos de la matriz germinal cambian significativamente durante los primeros días después del nacimiento, lo que resulta en una mayor continuidad de la membrana basal. La rápida maduración de los vasos de la matriz germinal, posiblemente como resultado del nacimiento temprano, puede ser una de las razones por las que estas hemorragias ocurren generalmente durante los primeros días después del nacimiento. Estudios recientes de resonancia magnética, mediante imágenes ponderadas por susceptibilidad han demostrado que los recién nacidos con hemorragia intraventricular muestran una mayor variabilidad en la anatomía del espacio subependimario, con una curvatura más estrecha de la porción terminal de las venas subependimarias. Estas variaciones anatómicas se asocian significativamente con HIV. (1)

De acuerdo con la **“Guía de diagnóstico y manejo de la hidrocefalia congénita y adquirida en menores de un año”** se debe realizar vigilancia estrecha de los recién nacidos prematuros que requieran de cuidados intensivos o que muestren alteraciones neurológicas mediante la realización de ultrasonido transfontanelar, éste debe realizarse durante los primeros 3 días de vida extrauterina y posteriormente una vez por semana durante 4 semanas como escrutinio. (2)

Con diagnóstico de HIV se recomienda realizar seguimiento ultrasonográfico dos veces por semana con mediciones ventriculares, concomitante con la medición del perímetro cefálico diariamente. (2). El ultrasonido transfontanelar de seguimiento se debe realizar 2 veces por semana hasta la resolución de la dilatación ventricular y en caso de progresión de la dilatación ventricular se debe evaluar realizar con mayor frecuencia. (2)

La Academia Americana de Pediatría establece:

-Tamizaje en todos los recién nacidos menores de 30 semanas de edad gestacional entre los primeros 7 a 10 días de vida. El tamizaje antes de estos días está indicado

en pacientes con signos y síntomas de lesión cerebral aguda. La repetición del estudio está recomendada entre las 4 y 6 semanas posteriores o al cumplir edad corregida a término. <sup>(3)</sup>

-El tamizaje en los recién nacidos mayores de 30 semanas de gestación se debe realizar en aquellos con factores de riesgo asociado como: lesión cerebral (alteraciones placentarias, necesidad de reanimación avanzada, hipotensión que requiera uso de inotrópicos, acidosis metabólica severa, ventilación mecánica prolongada, sepsis y neumotórax). <sup>(3)</sup>

La Sociedad Canadiense de Pediatría recomienda realizar tamizaje

- A todos los recién nacidos menores de 32 semanas de gestación en los primeros 4 a 7 días después del nacimiento. Sugiere repetir el estudio a las 4 a 6 semanas posteriores al nacimiento. <sup>(4)</sup>
  
- En recién nacidos entre 32 y 37 semanas de gestación, se recomienda ante la presencia de factores de riesgo para hemorragia intracraneal entre el día 4 y 7 de nacimiento. Repetir el ultrasonido sólo si el reporte inicial es anormal entre las 4 y 6 semanas después del nacimiento. <sup>(4)</sup>

Sin embargo, si el primer ultrasonido muestra algún grado de anormalidad (HIV grado 2 o superior o lesión de sustancia blanca), se recomienda repetir el ultrasonido 7 a 10 días después del primer hallazgo. <sup>(4)</sup>

Existen diversos protocolos en diversas unidades de cuidados intensivos neonatales, que clasifican el tamizaje de manera independiente. <sup>(5)</sup>

1.- Para RN menores de 28 semanas de gestación: El primer ultrasonido se realiza el primer día de nacimiento, de dos a 3 veces por semana en la primera semana y posteriormente cada semana hasta alcanzar las 34 semanas de edad corregida. <sup>(5)</sup>

2.- Para RN mayores de 28 semanas de gestación, el primer ultrasonido se realiza el día de nacimiento, el segundo entre el 4 y el 7 día y posteriormente cada dos semanas hasta alcanzar las 34 semanas de edad corregida. <sup>(5)</sup>

Se considera repetirlo antes de la fecha programada si el paciente sufre algún deterioro clínico; por ejemplo, apnea, sepsis, enterocolitis necrosante, cirugía.<sup>(5)</sup>

En los recién nacidos prematuros se han descrito varios síndromes clínicos asociados a la hemorragia intraventricular en uno de los síndromes, el denominado «síndrome catastrófico» por Volpe, donde la hemorragia intraventricular masiva da lugar a un rápido (minutos u horas) deterioro de la conciencia, y signos que traducen incremento de la presión intracraneal, con marcada disfunción del tronco del encéfalo. <sup>(6)</sup>

El neonato presenta estupor o coma, fontanela anterior plétórica o abombada, convulsiones tónicas generalizadas, postura de descerebración, pérdida de la respuesta oculocefálica, pupilas fijas, trastornos respiratorios (respiración arrítmica, apnea) y finalmente cuadriparesia flácida. Pueden aparecer signos de disfunción hipotalámica como alteración de la homeostasis hídrica (diabetes insípida o secreción inadecuada de hormona antidiurética y distermia). La marcada y rápida pérdida de sangre da lugar a palidez, caída del hematócrito, hipotensión, y acidosis metabólica. Volpe atribuye este cuadro al movimiento de sangre a través del sistema ventricular con afectación secuencial del diencefalo, el mesencéfalo, el puente y finalmente la médula oblongada. En cuadros menos graves de «hemorragia intraventricular» que en el pasado se consideraron clínicamente silentes, Dubowitz *et al.* han delineado mediante exámenes neurológicos seriados un curso caracterizado por tres estadios clínicos. <sup>(6)</sup>

**El estadio 1** precede a la evidencia ecográfica de hemorragia o se aprecia justo cuando ésta ocurre, y se caracteriza según estos autores por un aumento de la motilidad, hipertonia (más acusada en los miembros superiores), irritabilidad, temblor, hiperreflexia miotática y sacudidas excesivas, así como una pérdida de la orientación visual y auditiva. <sup>(6)</sup>

**El estadio 2** se aprecia una vez establecida la hemorragia y se caracteriza por una reducción del tono muscular y de la motilidad. Sin embargo, un signo común en este estadio es la reducción del ángulo poplíteo en relación al tono muscular apreciado con la maniobra de tracción. En este estadio la reactividad a estímulos es pobre y el temblor y las sacudidas excesivas del primer estadio están ausentes. <sup>(6)</sup>

**En el estadio 3**, que denominan fase de recuperación, comienza al final de la primera semana tras la hemorragia y su duración es variable. En este estadio se recupera el control del tronco y la cabeza, así como la orientación visual y auditiva que pueden estar alterados desde el estadio 1. A menudo se aprecian movimientos oculares de rotación. <sup>(6)</sup>

La HIV a su vez, provoca una alteración mecánica del revestimiento ventricular, lo que facilita la liberación de sangre y células neurales que pueblan la matriz germinal subependimaria periventricular hacia el líquido cefalorraquídeo. Los estudios de neuropatología en animales con hemorragia intraventricular han confirmado repetidamente la alteración de la zona ventricular de la matriz germinal y la migración de células progenitoras neurales al líquido cefalorraquídeo. Estudios en animales han demostrado recientemente que el aumento de la formación de metahemoglobina en el espacio intraventricular después de hemorragia intraventricular se asocia con inflamación periventricular <sup>(7)</sup>.

Se ha demostrado que la activación microglial y astrocítica después de la hemorragia intraventricular y la inflamación subsiguiente es un determinante principal del daño cerebral de la sustancia blanca en los recién nacidos prematuros <sup>(8)</sup>

La incidencia de Hemorragia intraventricular está directamente relacionada con la madurez reflejada por la edad gestacional y el peso al nacer, del recién nacido. Los estudios iniciales realizados a finales de la década de 1970 y principios de 1980 mostraron una incidencia de hasta 40% a 50% en recién nacidos que pesaban menos de 1500 gramos. <sup>(9)</sup> Estos números se redujeron al 20% en la década de 1990 según algunos estudios. <sup>(10)</sup>

Según un metaanálisis de Huang et al. La infección prenatal, que incluye corioamnionitis, funisitis y sepsis, puede aumentar el riesgo de desarrollo de hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuros. La infección materna del tracto reproductivo inferior es uno de los métodos de transmisión importantes de la infección intrauterina. <sup>(11)</sup> En cuanto a los factores de riesgo maternos se han estudiado en mayor manera los siguientes. <sup>(11)</sup>

**Peso de la madre:** Se ha identificado que la obesidad está relacionada con la inflamación sistémica y los estudios han vinculado el desarrollo de la hemorragia intraventricular a las condiciones inflamatorias maternas; la edad gestacional más baja se asoció significativamente con la obesidad previa al embarazo y la HIV. (11)

**Edad:** De acuerdo con los datos de la Encuesta Nacional de Ocupación y Empleo 2017, para las mujeres de 30 años y más la proporción de quienes han tenido al menos 1 hijo es de 90.2%. El grupo de edad con la tasa de fecundidad más alta es en las mujeres de 20 a 24 años, con 126 hijos por cada 1000 mujeres. En el 2016 17 de cada 100 nacimientos fueron de madres menores de 19 años. La edad materna en el momento del primer parto se ha ido incrementando en nuestro medio de forma constante en las últimas décadas, de acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (INEGI) la tasa de fecundidad entre mujeres que cuentan con algún grado de educación medio superior o superior y mayores de 30 años la cifra es de 1.75 hijos. (12.). Se ha hallado asociación entre la edad materna avanzada y un mayor riesgo de desarrollar patología gestacional. La frecuencia de prematuridad en las gestantes de edad avanzada es de 8 a 12 por ciento. (13)

En el caso concreto de la HIV, el aumento del índice de pulsatilidad en la arteria cerebral media contralateral al hemisferio afecto se considera un factor predictor independiente de supervivencia (mortalidad en los 30 días posteriores a su diagnóstico con una sensibilidad 80% y especificidad 94% (14)

**Infecciones maternas.** Se ha demostrado que los signos histológicos y bioquímicos de infección amniótica en el período prenatal aumentan el riesgo de hemorragia intraventricular, particularmente cuando se combina con el síndrome de dificultad respiratoria. Se encontró una correlación entre el aumento de la concentración de citocinas en sangre de cordón umbilical y la función hemodinámica alterada en recién nacidos prematuros. Además, los signos de corioamnionitis materna clínica se asociaron con un mayor riesgo de sepsis de inicio temprano y HIV grave. (15)

Se encontró un aumento de las concentraciones séricas de interleucina 6 dentro de las primeras 12 horas de nacimiento, lo que indica que se asoció con el desarrollo y la extensión de la HIV en prematuros extremos. (16)

**Uso de esteroides.** Se considera el factor protector más importante contra el desarrollo de hemorragia intraventricular. Una revisión sistemática que involucró a más de 6000 recién nacidos demostró que la administración de corticosteroides se asocia con una reducción significativa en el riesgo de hemorragia intraventricular (OR 0,55; CI 0.40, 0.76), y con una tendencia fuerte hacia un mejor resultado neurológico a largo plazo en los sobrevivientes. (OR 0.64; CI 0.14, 2.98) <sup>(17)</sup> El efecto de la administración de esteroides puede ser atribuible a una reducción en el riesgo y severidad del síndrome de dificultad respiratoria, la estabilización postnatal de la presión arterial o incluso un efecto protector cerebral directo. Los cursos repetidos de corticosteroides prenatales no se recomiendan debido al efecto negativo en el crecimiento cerebral sin una reducción significativa en la aparición de hemorragia intraventricular. <sup>(17)</sup> Un metaanálisis reveló que los pacientes expuestos a múltiples cursos de esteroide tienen menor morbilidad respiratoria pero menor peso al nacer. <sup>(18)</sup>

**Uso de sulfato de magnesio.** El sulfato de magnesio se ha reconocido como neuroprotector y reduce la incidencia de HIV en pacientes cuyas madres lo recibieron. El estudio MagNet reportó un incremento en la muerte fetal en madres que recibieron sulfato de magnesio, sin embargo, altas dosis y acumulación de más de 50 gramos se relacionaron con la aparición de HIV e incremento de la mortalidad. <sup>(19)</sup>

**Indometacina.** La profilaxis con indometacina reduce la incidencia de HIV y se ha visto también relacionado con la reducción significativa de ventriculomegalia y leucomalacia periventricular. No existe evidencia significativa de que el uso de indometacina esté relacionado con reducción de las habilidades cognitivas entre los 4 y los 5 años. <sup>(20)</sup>

En el sistema nervioso central, la indometacina produce un aumento selectivo de la resistencia vascular, en el territorio dependiente de la arteria cerebral media, lo que disminuye el flujo y consecuentemente la posibilidad de sangrar.

Parece necesario, a la luz de los resultados obtenidos, que los esquemas profilácticos orientados a disminuir la incidencia de HIV requieran más de una dosis de indometacina profiláctica. A este respecto, surge la duda acerca de la posibilidad de generar áreas isquémicas a través del mismo mecanismo mencionado, por lo que el seguimiento a largo plazo es muy importante. <sup>(20)</sup>

Estudios han demostrado que los recién nacidos prematuros con hemorragia intraventricular tienen valores de difusividad más altos en la sustancia blanca y volúmenes cerebrales totales, sustancia gris profunda y cerebelosos más pequeños que los prematuros sin esta complicación. (21)

En la actualidad, todavía no hay acuerdo en la literatura sobre las implicaciones de la hemorragia intraventricular grado I para el resultado del desarrollo neurológico. En la mayoría de los estudios informados hasta ahora, el diagnóstico de hemorragia intraventricular grado I o II se realizó a partir de exploraciones de ultrasonido transfontanelares seriados. Es posible que se hayan pasado por alto lesiones más sutiles asociadas en la sustancia blanca periventricular o lesiones en el cerebelo, lo que podría explicar por qué algunos lactantes en estos estudios mostraron un resultado menos favorable (21)

En el estudio EPIPAGE (epidemiological study on small gestational ages) que clasifica la HIV según los datos de ultrasonido transfontanelar en lugar de la resonancia magnética, el 6,8% de los lactantes con un grado I y el 8,1% de los lactantes con un grado II de HIV desarrollaron parálisis cerebral. (22)

En el estudio australiano que constaba de más de 2000 recién nacidos prematuros encontró mayores tasas de deterioro neurosensorial (22% vs 12,1%), retraso del desarrollo (7,8% vs a 3,4%), parálisis cerebral (10,4% vs 6,5%) y sordera (6,0% vs a 2,3%) en 2-3 años de edad corregida en estos lactantes en comparación con los lactantes sin HIV. (22) En contraste, otros estudios sugieren que los recién nacidos con HIV de bajo grado se desempeñan igual de bien en el resultado del desarrollo cognitivo y motor que aquellos sin hemorragia intraventricular, aunque se encontraron puntuaciones más bajas en su integración visomotora (27). Además, en una gran cohorte de recién nacidos menores de 27 semanas de gestación, no se encontraron diferencias en el resultado a los 18-22 meses entre los RN sin hemorragia y los que tenían un grado I-II de Hemorragia intraventricular (23). Sin embargo, hubo una incidencia general relativamente alta de lactantes que desarrollaron parálisis cerebral: el 8% de los lactantes sin HIV y el 9% de los lactantes con un grado I-II de hemorragia intraventricular. Estas altas tasas de parálisis cerebral (PC) podrían explicarse por la



lesión asociada de la sustancia blanca que no se reconoce con el ultrasonido transfontanelar. (23)

En un estudio más reciente de gran cohorte de prematuros (<30 semanas), se observaron resultados de desarrollo neurológico similares para los lactantes con HIV grado I, II y III en comparación con los lactantes sin hemorragia intraventricular. Sin embargo, sí encontraron un mayor riesgo de parálisis cerebral leve en recién nacidos con HIV de grado II (13%) y III (18%) en comparación con los recién nacidos sin hemorragia intraventricular (7%). Además, los recién nacidos con HIV tienen un mayor riesgo de discapacidad y un riesgo significativamente mayor de parálisis cerebral de moderada a grave en comparación con los recién nacidos sin hemorragia (24). El resultado a largo plazo en la niñez y la adolescencia mostró que la mayoría de los niños con HIV y porencefalia requerían ayuda para el aprendizaje en la escuela y tenían dificultades para la socialización (28)

En todos estos estudios, el diagnóstico de HIV se basó en los hallazgos del ultrasonido transfontanelar, por lo tanto, no podemos estar seguros de si las anomalías leves de la sustancia blanca asociadas estaban presentes y podrían haber influido. (24) Estudios de imágenes volumétricas tridimensionales neonatales más recientes han mostrado volúmenes reducidos de materia gris a la edad equivalente a término asociados con un índice de desarrollo mental reducido en el BSID-II (Escala Bayley II) Sin embargo, esto solo se observó en los más inmaduros con una edad gestacional menor a 30 semanas. (25)

Recientemente, algunos autores han reportado un efecto adverso de HIV de bajo grado sobre el cerebelo, una estructura con importancia para el desarrollo cognitivo y motor. Mediante tractografía y estudios de difusión se observó alteración en los pedúnculos cerebelosos, no solo en recién nacidos extremadamente prematuros sino también en recién nacidos de hasta 32 semanas de gestación con HIV de bajo grado en comparación con los controles (26) En otros estudios, han asociado la HIV (de bajo grado) a una alteración de volumen del cerebelo, con una reducción del mismo mostrada por el análisis volumétrico. (27)

Mediante imágenes de resonancia magnética cerebral a las 40-42 semanas de edad corregida, ahora es posible la predicción temprana del desarrollo de una hemiparesia.

La mielinización de la rama posterior de la cápsula interna (PLIC) debe estar presente a la edad equivalente a término. En los lactantes que pasan a desarrollar una hemiparesia, se observó asimetría e incluso falta de mielinización del PLIC (29). Al utilizar imágenes de tensor de difusión, los tractos se pueden visualizar en una etapa anterior, lo que permite la predicción en una resonancia magnética temprana, realizada cuando el recién nacido está lo suficientemente estable como para ser llevado a la unidad de resonancia magnética. Inicialmente, los datos sólo estaban disponibles en niños nacidos prematuros estudiados en la niñez para observar la conectividad talamocortical, pero ahora hay observaciones similares disponibles para los recién nacidos prematuros que se sometieron a una resonancia magnética unas pocas semanas después del desarrollo de HIV. (29)

## **2. Justificación.**

La prematurez representa un problema global. Anualmente alrededor de 15 millones de nacimientos serán prematuros; más de un millón morirán debido a complicaciones de la prematurez.

La tasa de nacimientos prematuros a nivel mundial es del 11.1%. En las últimas dos décadas, gracias a los avances en los cuidados perinatales, la sobrevida ha mejorado sustancialmente menor a 40% en la década de los 80-90's a 60-80% en la actualidad. La incidencia de la hemorragia intraventricular en menores de 1500 gramos es de 20%, con una relación inversa a la edad gestacional, 45% en RN entre 500 y 750 gramos.

En nuestra unidad de cuidados intensivos la prematurez ocupa el primer puesto como motivo de ingreso. No existe en nuestra unidad hospitalaria un estudio previo que relacione factores de riesgo con aparición de hemorragia intraventricular sin embargo si se cuenta con un programa de prevención de hemorragia intraventricular desde 2019 enfocado en la regulación de factores externos (ruido, manipulación mínima, luz), cuidados de la posición de la cabeza, cuidado de velocidad de infusiones, y normotermia, así como etiqueta de identificación en RN menor de 32 SDG y 1500 gramos.

La documentación, el análisis y el reporte de la hemorragia intraventricular es importante en instituciones con terapias neonatales en países en vías de desarrollo, por el impacto neurológico (trastorno de aprendizaje y conducta, discapacidad intelectual, problemas auditivos y visuales, hidrocefalia, parálisis cerebral).

El punto crucial para reducir la hemorragia intraventricular es la identificación temprana de los factores de riesgo, por lo que desde el 2019 se implementaron medidas en la unidad de Cuidados Intensivos con el propósito de reducir la hemorragia intraventricular.

### **3. Pregunta de investigación.**

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la aparición de hemorragia intraventricular en recién nacidos menores de 34 semanas de gestación en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto?

### **4. Hipótesis.**

Existe asociación entre los factores de riesgo materno y perinatales con el desarrollo de Hemorragia intraventricular en la etapa neonatal en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación.

### **5. Objetivos.**

- **Objetivo general**

- Determinar la asociación de los factores maternos y neonatales con la presencia de hemorragia intraventricular.

- **Objetivos específicos**

- Identificar a los recién nacidos prematuros con y sin hemorragia intraventricular.
- Identificar o medir los factores maternos y neonatales en los recién nacidos prematuros con y sin hemorragia intraventricular.

- Determinar la asociación entre los factores maternos y neonatales con Hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuros.

## **6. Sujetos y métodos.**

**Tipo de muestreo al servicio:** No probabilístico, definido de acuerdo con los criterios de selección

**Cálculo del tamaño de la muestra:** Los datos se recabaron de los libros de ingreso al servicio de neonatología donde se registraron 450 pacientes menores de 34 semanas de gestación. Se incluyeron los pacientes menores de 34 semanas de gestación con hemorragia intraventricular que cumplan con los criterios de inclusión como casos y los menores de 34 semanas de gestación sin hemorragia intraventricular como controles.

**Diseño del estudio:** Estudio retrospectivo, analítico, tipo casos y controles

Se consideraron casos a los pacientes menores de 34 SDG que padezcan HIV y controles a los pacientes también con menos de 34 SDG que no padecieron HIV

### **Lugar de realización:**

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

### **Universo de estudio:**

RN menores de 34 SDG en el HC entre enero de 2016 a enero de 2021

### **Inclusión:**

- Expedientes de pacientes recién nacidos menores de 34 semanas de gestación atendidos en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante el periodo comprendido entre enero de 2016 a enero de 2021.
- De cualquier sexo
- Con diagnóstico de Hemorragia Intraventricular confirmado a través de Ultrasonido transfontanelar. (CASOS)
- Sin diagnóstico de Hemorragia intraventricular confirmado a través de ultrasonido transfontanelar con edad gestacional menor a 34 semanas de gestación (CONTROLES).
- Se incluyeron los expedientes de pacientes con diagnóstico de hemorragia intraventricular corroborado por ultrasonografía transfontanelar con edad gestacional menor a 34 semanas y expedientes de pacientes sin diagnóstico de hemorragia intraventricular corroborado por ultrasonografía transfontanelar independientemente de sus días de estancia en la unidad de cuidados intensivos.

**Exclusión:**

- Pacientes nacidos en otra institución
- Expedientes no localizados o incompletos de los que no se pueden obtener las principales variables de interés.

**Variables:**

DEPENDIENTE				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALORES POSIBLES	UNIDADES	TIPO DE VARIABLE

Hemorragia intraventricular	Hemorragia intracraneal no traumática, confinada al sistema ventricular, es decir, sin componente parenquimatoso aparente. Se tomará en cuenta el primer ultrasonido transfontanelar donde se corrobore por vez primera la hemorragia intraventricular independientemente del día.	0.No 1.Si		Nominal
<b>INDEPENDIENTE</b>				
Grado de Hemorragia al momento del diagnóstico	Grado de severidad de la hemorragia intraventricular Clasificación de papile corroborado en expediente. (Anexo 4)	1.-I 2.-II 3.-III 4.-IV		Cualitativa ordinal
Día de diagnóstico de Hemorragia intraventricular	Día en que se identifica la hemorragia en todos los casos por	1-10	Días	Cuantitativa de intervalo finita

	ultrasonido transfontanelar.			
--	---------------------------------	--	--	--

<b>INDEPENDIENTE</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>VALORES POSIBLES</b>	<b>UNIDADES</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>
<b>Edad gestacional</b>	Término utilizado para señalar la edad del neonato al nacimiento. Corresponde al tiempo transcurrido entre el primer día después del último periodo menstrual y el día del parto. Se tomará en cuenta la edad gestacional plasmada en la hoja de perinatología, no aplicaremos ningún método ya que esta valoración se hace al nacimiento ya sea por escala de Ballard o por escala de capurro. (ANEXO 3)	25-34	Semanas	Cuantitativa de intervalo finita
<b>Sexo</b>	Diferencias y características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de los seres humanos que los definen	Masculino Femenino	No aplica	Cualitativa Nominal Dicotómica



	como hombres o mujeres. Se registrará el sexo asignado en hoja de perinatología.			
<b>Peso del recién nacido</b>	Medida de masa corporal. Primer peso registrado al nacimiento en la unidad tocoquirúrgica.	600g - 2500 g	Gramos	Cuantitativa continua
<b>Hipernatremia</b>	Sodio sérico mayor a 145, en la semana previa en que se da diagnóstico de HIV. Se tomó en cuenta la presencia o ausencia de la variable en la hoja de recolección de laboratorio.	0.No 1.Si		Cualitativa Nominal dicotómica
<b>Acidosis metabólica</b>	Disminución del ph sanguíneo menor a 7.35 en la semana previa al primer día de diagnóstico de HIV	0.No 1.Si	No aplica	Nominal
<b>Hipoglicemia</b>	Glucosa sérica menor de 40 mg/dl en el primer día de vida o un valor menor a dos desviaciones estándar en la semana anterior en que se da diagnóstico de hemorragia intraventricular. Se tomó en cuenta presencia o ausencia dependiente de los datos obtenidos del registro de enfermería.	0.No 1.Si	No aplica	Cualitativa Nominal Dicotómica

<b>Hiponatremia</b>	Na menor de 135, en la semana previa en que se da diagnóstico de hemorragia intraventricular. Se tomó en cuenta la presencia o ausencia de la variable en la hoja de recolección de laboratorios.	0.No 1.Sí	No aplica	Cualitativa Nomina dicotómica
<b>Hiperglicemia</b>		0.No 1.Sí		Nominal
<b>Requerimientos transfusionales</b>	Transfusión de concentrado eritrocitario para garantizar la perfusión tisular. En la semana en que se dio el diagnóstico de HIV corroborado en la hoja de transfusión.	0.No 1.Sí		Cualitativa Nominal
<b>Crisis epilépticas</b>	Evidencia clínica de convulsiones sutiles o convulsiones clónicas o tónicas focales o multifocales en la semana en que se de diagnóstico de hemorragia intraventricular. Se revisaron notas de enfermería y notas realizadas por los médicos residentes, asi como	0.No 1.Sí		Cualitativa

	valoración por neurología pediátrica.			
<b>Ventilación mecánica</b>	Ventilación con presión positiva intermitente a través de un tubo endotraqueal con un ventilador convencional o un ventilador de alta frecuencia al nacer. Uso de ventilación mecánica en la primera semana de vida, se corroboró en hoja de enfermería.	0.No 1.Sí		Cualitativa nominal
<b>Persistencia de conducto arterioso</b>	Presencia de cortocircuito permeable, se revisó reporte de ecocardiograma realizado en la primera semana de nacimiento.	0.No 1.Si		Cualitativa Nominal
<b>Vía de nacimiento</b>	<b>PARTO:</b> conjunto de fenómenos activos y pasivos que permiten la expulsión del feto de 22 semanas o más por vía vaginal, incluyendo la placenta y sus anexos. <b>CESAREA:</b> la intervención quirúrgica que tiene por objeto, extraer el feto, vivo o muerto, de 22 semanas cumplidas o más, así como	1.- Parto 2.- Cesárea		Cualitativa nominal dicotómica

	la placenta y sus anexos, a través de una incisión en la pared abdominal y uterina.			
<b>Infecciones Maternas</b>	Efecto directo de diferentes productos bacterianos, que resultan en la activación directa de ejes de señales que inducen contracción del miometrio, dilatación cervical o ruptura de las membranas corioamnióticas que ocurren como respuesta inflamatoria materna y/o fetal, lo que incluye a diferentes señales intercelulares como las citocinas. Búsqueda en hoja de perinatología.	0.No 1.Sí		Cualitativa Nominal
<b>Corioamnioitis</b>	Inflamación o infección de la placenta, corión y el amnios (membranas fetales) puede ser definida clínica o histológicamente. Corroborada al nacimiento por médico ginecologo.	0.No 1.Si		Cualitativa
<b>Preeclampsia</b>	Síndrome multisistémico de severidad variable, específico del embarazo, caracterizado por una	0.No 1.Sí		Cualitativa

	<p>reducción de la perfusión sistémica generada por vasoespasmo y activación de los sistemas de coagulación. Hipertensión arterial (140/90 mm Hg acompañado de proteinuria, es frecuente que además se presente cefalea, acufenos, fosfenos, edema, dolor abdominal y/o alteraciones de laboratorio. Corroborado en hoja de perinatología</p>			
<b>Control prenatal</b>	<p>Serie de contactos, entrevistas o visitas programadas de la embarazada con personal de salud, a efecto de vigilar la evolución del embarazo y obtener una adecuada preparación para el parto, el puerperio y el manejo de la persona recién nacida. Se tomará en cuenta el registro de consultas prenatales consignados en hoja de perinatología.</p>	<p>0. No 1.Sí</p>	<p>Si. 3 o más No. 2 o menos</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica Cuantitativa</p>

## **7. Analisis estadístico**

### **Estadística Descriptiva:**

Para las variables cualitativas (diagnósticos, sexo, etc) se utilizaron frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). y para la dispersión, desviación estándar.

### **Inferencia Estadística:**

Para la prueba de hipótesis con variables cualitativas, esto se hace con Chi cuadrada o con la distribución Hipergeométrica (prueba exacta de Fisher). Para variables cuantitativas se utilizó estadística paramétrica con la Prueba "Z". Para la fuerza de asociación se utilizó el OR( odds ratio), con el intervalo al 95% de confianza para la población de donde procede la muestra.

## **8. Ética**

Debido a que la investigación que se realizó no requiere de intervención en seres humanos y la recolección de los datos fue del expediente clínico, del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", esta se considera como una investigación sin riesgo.

El análisis de los datos no confiere ningún riesgo para el paciente, por lo que no se vulneran las normas de la declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptada en la 18ª Asamblea Médica mundial, Helsinki, Finlandia, en junio de 1964, y su última revisión en la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, en octubre del 2008. Así mismo esta investigación se llevó a cabo tomando en cuenta las normas establecidas en la NOM-012-SSA3-2012. Es prioridad resguardar la integridad física y mental del paciente y se respeta la intimidad, manteniendo la confidencialidad de los datos en todo momento de la investigación, así como los datos obtenidos al finalizar la misma.

Se aseguró la confidencialidad de los datos obtenidos al no identificar al paciente por su nombre. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

El protocolo fue evaluado por el comité de postgrado de la especialidad de Neurología pediátrica. Se firmó la carta compromiso de confidencialidad de datos dirigida al director del Hospital Central “ Dr. Ignacio Morones Prieto”.

## **9. Resultados**

Se solicitaron a archivo clínico un total de 450 expedientes basado en la información correspondiente de los libros de ingreso del servicio de neonatología del periodo comprendido de enero de 2016 a enero de 2021 de pacientes prematuros menores de 34 semanas de gestación.

Se retiraron del estudio 110 expedientes por no cumplir con criterios de inclusión, de los cuales la distribución quedó de la siguiente manera: pacientes con malformación congénita (9), parto fortuito (4), leucomalacia periventricular (31), expediente incompleto (29), infarto hemorrágico (1), expediente incorrecto (3), mayores de 34 semanas de gestación (15), nacidos en otro hospital (18).

128 expedientes no se encontraron en archivo clínico.

### **Características generales de los neonatos incluidos y severidad de la hemorragia intraventricular**

En el presente estudio se incluyeron un total de 212 neonatos nacidos del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en el periodo enero de 2016 a enero de 2021, de los cuales 85 presentaron hemorragia intraventricular (HIV, considerados casos) y 127 no presentaron HIV (considerados controles). La edad media al nacimiento de los neonatos con HIV fue  $28.8 \pm 2.5$  semanas de gestación (SDG) y de los controles  $31.5 \pm 1.8$  SDG ( $p < 0.001$ ). El peso al nacer de los casos fue  $943.6 \pm 283.4$  gramos y de

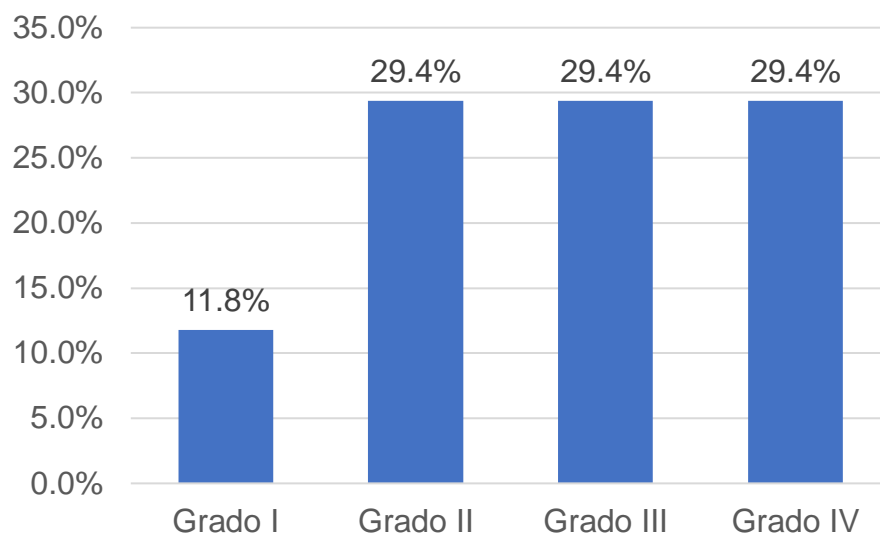
los controles 1371.8±340.0 gramos ( $p<0.001$ ). El Apgar al minuto y a los 5 minutos fue significativamente menor en los casos que en los controles ( $p<0.001$ ). En cuanto al sexo, no se encontraron diferencias significativas entre grupos, tampoco en la vía del nacimiento [Cuadro 1].

<b>Cuadro 1. Comparación de las características de los casos y controles al nacer</b>			
<b>Característica</b>	<b>Grupo casos (n=85)</b>	<b>Grupo controles (n=127)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Edad al nacer (SDG)</b>	28.8±2.5	31.5±1.8	<b>&lt;0.001</b>
<b>Peso al nacer (g)</b>	943.6±283.4	1371.8±340.0	<b>&lt;0.001</b>
<b>Apgar 1 minuto (puntos)</b>	4.6±1.9	6.7±1.8	<b>&lt;0.001</b>
<b>Apgar 5 minutos (puntos)</b>	7.2±1.7	8.2±1.1	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sexo</b>			
<b>Masculinos</b>	58.8(50)	50.4(64)	0.228
<b>Femeninos</b>	41.2(35)	49.6(63)	
<b>Vía de nacimiento</b>			
<b>Abdominal</b>	75.3(64)	72.4(92)	0.751
<b>Vaginal</b>	24.7(21)	27.6(35)	

SDG=semanas de gestación



En el grupo de los casos, el 11.8% tenían HIV grado I, el 29.4% grado II, el 29.4% grado III y el 29.4% grado IV [Figura 1].



**Figura 1.** Severidad de la hemorragia intraventricular

La tasa de Hemorragia Intraventricular por cada 1000 nacidos vivos quedó distribuida de la siguiente manera:

- **2016:** 24 casos/ 4727=0.0050 x 1000 = 5
- **2017:** 20 casos/3643 =0.0054 x1000= 5.48
- **2018:** 11 casos/ 4197=0.0026 x1000= 2.62
- **2019:** 15 casos/ 3430= 0.0043 x1000=4.37
- **2020:** 12 casos/2246= 0.0053 x1000= 5.3
- **2021:** 3 casos (sólo enero)

De acuerdo a la información proporcionada por el servicio de neonatología donde se informa el total de ingresos menores de 34 semanas de gestación a la Unidad de Cuidados Intensivos N( 693), se realizó inferencia estadística de la prevalencia total ( a partir de la muestra ( n= 212) donde se obtiene lo siguiente:

**Límite superior: 44.27% ( 306.8)**

**Limite inferior:35.92% (248.9)**

## Comparación de las complicaciones neonatales entre grupos

Enseguida, se compararon las complicaciones neonatales entre grupos encontrando hiperglucemia en 65.9% de los casos y en 7.9% de los controles ( $p < 0.001$ ); acidosis en 70.6% de los casos y en 8.7% de los controles ( $p < 0.001$ ); hipoglucemia en 16.5% de los casos y en 4.7% de los controles ( $p = 0.053$ ). Se encontró hiponatremia en 74.1% de los casos y en 38.6% de los controles ( $p < 0.001$ ); crisis epilépticas en 15.3% de los casos y en 2.4% de los controles ( $p = 0.001$ ). Requirieron ventilación mecánica el 87.1% de los casos y el 8.7% de los controles ( $p < 0.001$ ); tuvieron persistencia del conducto arterioso (PCA) el 18.8% de los casos y el 3.9% de los controles ( $p < 0.001$ ); y recibieron transfusión de concentrados eritrocitarios el 49.5% de los casos y el 8.7% de los controles ( $p < 0.001$ ) [Cuadro 2].

Posteriormente, se estimaron los *Odds Ratio* (razón de momios, OR) para HIV con base en cada complicación neonatal encontrando que se asociaron significativamente con mayor probabilidad de HIV la hiperglucemia OR= 22.6, la acidosis OR= 25.3, la hiponatremia OR=4.6 y las crisis epilépticas OR=7.5, la ventilación mecánica OR=70.9, la PCA OR=5.6 y la transfusión de concentrados eritrocitarios OR 10.3 [ Cuadro 2].

Cuadro 2. Comparación de las complicaciones neonatales entre grupos					
Complicación	Grupo casos (n=85)	Grupo controles (n=127)	OR	IC95%	Valor de p*
Hiperglucemia	65.9(56)	7.9(10)	22.6	10-3- 49.6	<b>3.9E-19</b>
Acidosis	70.6(60)	8.7(11)	25.4	11.6- 54.9	<b>7.7E-21</b>
Hipoglucemia	16.5(14)	4.7(10)	2.3	0.98-5.47	0.04
Hiponatremia	74.1(63)	38.6(49)	4.6	2.5- 8.3	<b>2.7E-7</b>
Crisis epiléptica	15.3(13)	2.4(3)	7.5	2.0- 27.1	0.006
Ventilación mecánica	87.1(74)	8.7(11)	70.9	29.3- 171.9	<b>8.6E-33</b>

<b>PCA&amp;</b>	18.8(16)	3.9(5)	5.6	2.0- 2.9	<b>0.0005</b>
<b>Transfusión</b>	49.4(42)	8.7(11)	10.3	4.9- 21.8	<b>1.88 E-11</b>
<b>CE#</b>					

\*Chi-cuadrada o exacta de Fisher según corresponda; & PCA= persistencia del conducto arterioso; #CE= concentrado eritrocitario

### Comparación de características y complicaciones maternas durante el embarazo entre grupos

También, se compararon las características y complicaciones maternas durante el embarazo entre grupos encontrando solamente diferencias significativas en la frecuencia de preeclampsia, control prenatal, esteroides prenatales, infecciones maternas entre grupos. Tuvieron menor probabilidad de HIV las pacientes con preeclampsia OR=0.35 IC95% 0.82- 0.15 (p=0.001), las pacientes que tuvieron control prenatal OR=0.5 IC95% 0.2- 0.9 (p=0.028), las mujeres que recibieron esteroides prenatales OR=0.3 IC95% 0.1-0.8 (p=0.020).

**Cuadro 3. Comparación de las características/complicaciones maternas entre grupos, y OR para HIV**

<b>Característica</b>	<b>Grupo casos (n=85)</b>	<b>Grupo controles (n=127)</b>	<b>OR(IC95%)</b>	<b>Valor de p*</b>
<b>Preeclampsia</b>	10.0(7)	30.5(32)	0.35(0.82-0.15)	<b>0.02</b>
<b>Acretismo placentario</b>	0.0(0)	1.4(1)	NS	0.0599
<b>Choque séptico</b>	1.4(1)	0.0(0)	NS	0.401
<b>Colelitiasis</b>	0.0(0)	1.4(1)	NS	0.599
<b>Coriamnioitis</b>	1.6(1)	2.7(2)	NS	0.647
<b>Desprend placenta</b>	10.0(7)	9.9(8)	NS	0.793
<b>DMG</b>	3.1(2)	1.4(1)	NS	0.599
	1.6(1)	2.7(2)	NS	0.647

<b>Hipertensión gestacional</b>	1.6(1)	0.0(0)	NS	0.467
<b>Pancreatitis</b>	0.0(0)	5.2(4)	NS	0.599
<b>Pielonefritis</b>	0.0(0)	1.4(1)	NS	0.467
<b>Placenta previa</b>	1.6(1)	0.0(0)	NS	0.500
<b>Placenta succenturiata</b>	0.0(0)	2.7(2)	NS	0.358
<b>Prolapso de cordón</b>	0(0)	2.5(2)	NS	0.358
<b>Transfusión feto-feto</b>	70.6(60)	83.5(106)	0.5(0.2-0.9)	<b>0.028</b>
<b>Control prenatal</b>	8.2(7)	20.5(26)	0.3(0.1-0.8)	<b>0.020</b>
<b>Esteroides prenatales</b>				

*Donde no hay significancia estadística no hay OR ni IC*

## 10. Discusión.

La hemorragia intraventricular (HIV) es un serio problema de salud pública. Se asocia con diversas alteraciones a largo plazo para el neonato entre los que se encuentran dilatación ventricular poshemorrágica, convulsiones, parálisis cerebral, retraso en el desarrollo, sordera y ceguera<sup>(30)</sup>. Es necesario identificar los factores de riesgo para HIV e implementar estrategias en el futuro para modificar tales factores de riesgo con la finalidad de reducir su incidencia y complicaciones. Por ello, en este estudio determinamos si existía asociación de los factores maternos y neonatales con la presencia de HIV.

El 70% de los casos de HIV se presentaron en las primeras 24 horas, y casi el 90% ocurrieron o se diagnosticaron en las primeras 72 horas postnatales, mientras que sólo el 9.5% se diagnosticó después de las primeras 72 horas postnatales. Mientras que, la severidad por su parte fue grado I-II (40%) y grado III-IV el restante 60%. En comparación con la literatura en nuestro estudio se diagnosticó o presentó como en otros estudios la mayoría de los casos en las primeras 72 horas de vida pero hubo una

mayor proporción de HIV grados III y IV. Una revisión sistemática reciente encontró una frecuencia de 6-22% de HIV grados II-IV en comparación con el 60% en nuestro estudio <sup>(31)</sup>. Mientras que otro estudio reportó que 80 - 90 % de los casos de HIV se presentan en las primeras 72 h de vida, lo cual coincide con nuestros hallazgos<sup>(32)</sup>.

Al analizar los factores neonatales asociados a HIV (cuadro 2) encontramos que, fueron mas frecuentes la hiperglucemia, la acidosis, la hiponatremia, la hipoglucemia, las crisis epilépticas, la persistencia del conducto arterioso, el requerimiento de ventilación mecánica, y la necesidad de transfusión de concentrados eritrocitarios. Cada una de estas condiciones o características neonatales además, se asociaron con mayor probabilidad de HIV en el análisis bivariado con OR entre 2.3 y 70.9. Los factores con ORs mas altas para HIV fueron el requerimiento de ventilación mecánica, la hiperglucemia y la acidosis, condiciones que pueden alterar el flujo sanguíneo cerebral o causar hipoxia cerebral desencadenando las anomalías que eventualmente conducen a esta condición, incluyendo la fragilidad intrínseca de la vasculatura de la matriz germinal, con fluctuación del flujo sanguíneo cerebral, y estimulación rápida de la angiogénesis que orquesta la formación de vasos inmaduros <sup>(33)</sup>. Estudios como el realizado por Khanafer y cols. también han encontrado en el análisis bivariado que factores como hiperglucemia, acidosis neonatal se asocian con HIV severa, lo que coincide con los hallazgos de nuestro estudio <sup>(34)</sup>.

En el análisis bivariado los factores maternos asociados a menor riesgo fueron haber tenido control prenatal y haber recibido esteroides prenatales. Ello coincide con lo reportado en otros estudios como el de Ment y cols. han reportado que los esteroides prenatales son el mejor método para la profilaxis de HIV <sup>(35)</sup>. Por su parte, otros han reportado que la ausencia de esteroides prenatales se ha asociado con mayor riesgo <sup>(34)</sup>. Wei y cols. encontraron que el uso de esteroides prenatales se ha asociado con una reducción en la incidencia de cualquier grado de HIV (OR= 0.68, IC95% 0.62- 0.75) y una reducción en la incidencia de HIV grave (OR= 0.51, IC95% 0.45- 0.58) <sup>(36)</sup>. Mientras, que es bien reconocido que un buen control prenatal disminuye la frecuencia de parto prematuro (que es uno de los principales factores), y por ello encontramos asociado un buen control prenatal con menor riesgo de HIV<sup>(37)</sup>.

La ventilación mecánica ha sido identificada como uno de los principales factores asociados junto con la prematurez<sup>(37)</sup>. La ventilación mecánica juega un papel en la predicción de HIV grave; tanto el momento de inicio de la ventilación como la duración de la ventilación son determinantes importantes <sup>(38)</sup>. En un estudio realizado por Aly y cols. el riesgo ajustado (ORa) de HIV grave fue 2.7 veces mayor en neonatos que requirieron ventilación mecánica, lo que concuerda con nuestro estudio, en el que encontramos un riesgo de 70 veces mayor para tener HIV, esta asociación es altamente significativa.

Se ha identificado que la transfusión temprana de paquetes globulares se asocia con mayor riesgo de HIV en neonatos prematuros<sup>(39)</sup>. Baer y cols. por ejemplo, reportaron que la transfusión de glóbulos rojos hasta el día en que se detectó HIV grado 1 fue el factor más significativo, ya que aumentó 2.92 veces la probabilidad de extensión de la HIV<sup>(40)</sup>. Nunes dos Santos y cols. por su parte, reportaron 2 veces mayor riesgo de HIV grado III/IV en los neonatos que recibieron transfusiones de glóbulos rojos<sup>(41)</sup>. Por lo que, nuestros hallazgos son coherentes con lo reportado en la literatura, al encontrar que en 1 recién nacido prematuro transfundido encontramos 10 veces más riesgo para desarrollarla. Aunque, la explicación de esta asociación es aún poco exacta, la evidencia de los estudios preclínicos demuestra que los glóbulos rojos modulan directamente la función de las células inmunes a través de la vía TRIM (vía de inmunomodulación relacionada con la transfusión) contribuyendo a la morbilidad neonatal <sup>(42)</sup>.

Como factores protectores para HIV destaca la preeclampsia, lo cual también coincide con lo estudiado por Perlman y cols, donde se corrobora que la exposición a la preeclampsia materna se ha asociado con una tasa reducida de lesiones hemorrágicas cerebrales graves en los recién nacidos prematuros <sup>(43)</sup>. Los niveles altos de proteínas antiangiogénicas en sangre de cordón umbilical de los recién nacidos expuestos a preeclampsia podrían ser un mecanismo por el cual la preeclampsia podría estar casualmente relacionada con una menor susceptibilidad al desarrollo de HIV <sup>(44)</sup>. Es por tanto importante, llevar un control prenatal adecuado porque ello disminuye la

probabilidad de prematuridad y de las complicaciones asociados con la prematuridad incluyendo el riesgo de HIV.

## **11. Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.**

Por su diseño retrospectivo, una limitación consiste en que la información recolectada se obtuvo de expedientes clínicos y esto puede representar sesgo de información en cuanto a que no estén plasmados todos los datos en el expediente clínico o éstos sean incompletos. Se excluyó el 28% (128 expedientes) de la muestra inicial por no encontrarse el expediente clínico en archivo.

Sin embargo estos hallazgos de nuestro estudio resultan fundamentales para poder identificar factores presentes en las primeras horas de vida que sean útiles dentro del entorno clínico para selección de pacientes con riesgo incrementado de hemorragia intraventricular y hacer las modificaciones pertinentes con enfoque hacia la terapia preventiva, y establecer realmente un seguimiento ultrasonográfico de acuerdo a las normativas establecidas.

Es importante controlar los factores de mayor riesgo prevenibles y el seguimiento de los afectados.

## **12. Conclusiones.**

En el presente estudio se asociaron en el análisis bivariado con mayor probabilidad de HIV: edad gestacional, peso al nacer, Apgar al minuto y a los 5 minutos, hiperglucemia, acidosis, hiponatremia, crisis epilépticas, ventilación mecánica, persistencia del conducto arterioso y la transfusión de concentrado eritrocitario. Pero se encontraron como factores protectores la preeclampsia, llevar control prenatal, y el uso de esteroides prenatales.

Las terapias enfocadas en la prevención de la HIV siguen siendo un reto, sin embargo podemos como equipo interdisciplinario incluir acciones en cuanto a la modificación de riesgos prevenibles. La mejora de los programas de control, seguimiento y cuidados del embarazo con enfoque de riesgo hacia población vulnerable (madre adolescente,

con toxicomanías. Además de esto, el manejo de dolor asociado a procedimientos tanto en su estrategia farmacológica como no farmacológica, sobre todo en lo que conlleva a la ventilación mecánica, ya que ésta produce cambios fisiológicos y neuroendócrinos.

Consideramos que dentro de las medidas preventivas que se deben implementar incluye una monitorización estrecha de la glucosa y electrolitos séricos, y profilaxis con hierro para evitar la anemia. Con respecto a la ventilación mecánica optimizar la sedación es fundamental para garantizar un adecuado confort disminuyendo los estímulos del entorno incluida la infusión de opioides durante la ventilación prolongada, según sea necesario. De hecho, si bien puede parecer intuitivo que los niveles más bajos de opioides son mejores, las secuelas negativas del dolor no tratado pueden ser incluso más dañinas que las consecuencias de los opioides que se conocen de forma incompleta.

### **13. Bibliografía.**

- 1.- . Parodi A, Morana G, Severino MS, Malova M, Natalizia AR, Sannia A, et al. Low-grade intraventricular hemorrhage: is ultrasound good enough? J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28 Suppl 1(sup1):2261–4.
- 2.- Guia de práctica clínica Diagnostico y manejo de la Hidrocefalia congénita y adquirida en menores de 1 año de edad. Mexico: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011.
- 3.- Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2002;58(12):1726–38.



- 4.- Canadian Paediatric Society. Routine imaging of the preterm neonatal brain [Internet]. Cps.ca. [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cps.ca/en/documents/position/routine-imaging-of-preterm-neonatal-brain>
- 5.- Egesa WI, Odoch S, Odong RJ, Nakalema G, Asiimwe D, Ekuk E, et al. Germinal matrix-intraventricular hemorrhage: A tale of preterm infants. *Int J Pediatr.* 2021;2021:6622598.
- 6.- García Alix Alfredo, Quero José. Evaluación neurológica del recién nacido. Quinta edición. Editorial: Díaz de Santos ISBN: 978-84-7978-972-
- 7.- Szpecht D, Nowak I, Kwiatkowska P, Szymankiewicz M, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born from 23 to 26 weeks of gestation: Retrospective analysis of risk factors. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(1):89–94.
- 8.- Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, Rosenberg PA. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int J Dev Neurosci.* 2011;29(4):423–40.
- 9.- Burstein J, Papile LA, Burstein R. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: a prospective study with CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1979;132(4):631–5.
- 10.-Huang JLE. Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants:meta-analysis. *Medicine(Baltimore).* 2019;98:16665.
- 11.- Pai VV, Carmichael SL, Kan P, Leonard SA, Lee HC. Maternal body mass index and risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Res.* 2018;83(6):1146–51

12.-Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Encuesta Nacional de Ocupación y Empleo, 2017.

13.-Pai VV, Carmichael SL, Kan P, Leonard SA, Lee HC. Maternal body mass index and risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Res.* 2018 Jun;83(6):1146-1151. doi: 10.1038/pr.2018.47. Epub 2018 May 9.

14.- Oh KJ, Park JY, Lee J, Hong J-S, 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;46(1):9–

15.- Harding DR, Dhamrait S, Whitelaw A, Humphries SE, Marlow N, Montgomery HE. Does interleukin-6 genotype influence cerebral injury or developmental progress after preterm birth? *Pediatrics.* 2004;114(4):941–7.

16.- Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004454.

17. Wei JC, Catalano R, Profit J, Gould JB, Lee HC. Impact of antenatal steroids on intraventricular hemorrhage in very-low-birth weight infants. *J Perinatol.* 2016;36(5):352–6.

18.- Mittendorf R, Covert R, Boman J, Khoshnood B, Lee KS, Siegler M. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality? *Lancet.* 1997;350(9090):1517–8.

19.- Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD000174.

20.- Couser RJ, Hoekstra RE, Ferrara TB, Wright GB, Cabalka AK, Connett JE. Neurodevelopmental follow-up at 36 months' corrected age of preterm infants treated with prophylactic indomethacin. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(6):598–602.

21.- Brouwer MJ, de Vries LS, Kersbergen KJ, van der Aa NE, Brouwer AJ, Viergever MA, et al. Effects of posthemorrhagic ventricular dilatation in the preterm infant on brain volumes and white matter diffusion variables at term-equivalent age. *J Pediatr.* 2016;168:41-49.e1.

22.- Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics.* 2014;133(1):55–62.

23.- Reubsaet P, Brouwer AJ, van Haastert IC, Brouwer MJ, Koopman C, Groenendaal F, et al. The impact of low-grade germinal matrix-intraventricular hemorrhage on neurodevelopmental outcome of very preterm infants. *Neonatology.* 2017;112(3):203–10.

24.- Payne AH, Hintz SR, Hibbs AM, Walsh MC, Vohr BR, Bann CM, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. *JAMA Pediatr.* 2013;167(5):451–9.

25.- Radic JAE, Vincer M, McNeely PD. Outcomes of intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in a population-based cohort of very preterm infants born to residents of Nova Scotia from 1993 to 2010. *J Neurosurg Pediatr.* 2015;15(6):580–8.

- 26.- Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr.* 2006;149(2):169–73.
- 27.- Jeong HJ, Shim S-Y, Cho HJ, Cho SJ, Son DW, Park EA. Cerebellar development in preterm infants at term-equivalent age is impaired after low-grade intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 2016;175:86-92.e2.
- 28.- Roze E, Van Braeckel KNJA, van der Veere CN, Maathuis CGB, Martijn A, Bos AF. Functional outcome at school age of preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics.* 2009;123(6):1493–500.
- 29.- Cowan FM, de Vries LS. The internal capsule in neonatal imaging. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(5):461–74.
30. Radic JAE, Vincer M, McNeely PD. Temporal trends of intraventricular hemorrhage of prematurity in Nova Scotia from 1993 to 2012. *J Neurosurg Pediatr.* (2015) 15:573–9.
31. Siffel C, Kistler KD, Sarda SP. Global incidence of intraventricular hemorrhage among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Perinat Med.* 2021;49(9):1017-1026.
32. Kenet G, Kuperman AA, Strauss T, Brenner B. Neonatal IVH – mechanisms and management. *Thromb Res.* (2011) 127:S120–2.
33. Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol.* 2014;41(1):47-67.
34. Khanafer-Larocque I, Soraisham A, Stritzke A, et al. Intraventricular Hemorrhage: Risk Factors and Association With Patent Ductus Arteriosus Treatment in Extremely Preterm Neonates. *Front Pediatr.* 2019;7:408.

35. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz R, Allan W. Antenatal exposure to steroids and the additional prophylaxis effect of indomethacin to prevent intraventricular hemorrhage. *Pediatrics*. (1996) 97:601.
36. Wei JC, Catalano R, Profit J, Gould JB, Lee HC. Impact of antenatal steroids on intraventricular hemorrhage in very-low-birth weight infants. *J Perinatol*. 2016;36(5):352-356.
37. Ayala Mendoza AM, Carvajal Kalil LF, Carrizosa Moog J, Galindo Hernández A, Cornejo Ochoa JW. Hemorragia intraventricular en el neonato prematuro. *latreia*. 2005; 18(1): 71-77.
38. Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants?. *Brain Dev*. 2012;34(3):201-205.
39. Christensen RD. Associations between "early" red blood cell transfusion and severe intraventricular hemorrhage, and between "late" red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*. 2012;36(4):283-289.
40. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Christensen RD. Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. *Transfusion*. 2011;51(9):1933-1939.
41. dos Santos AM, Guinsburg R, de Almeida MF, et al. Factors associated with red blood cell transfusions in very-low-birth-weight preterm infants in Brazilian neonatal units. *BMC Pediatr*. 2015;15:113.
42. Crawford TM, Andersen CC, Hodyl NA, Robertson SA, Stark MJ. The contribution of red blood cell transfusion to neonatal morbidity and mortality. *J Paediatr Child Health*. 2019;55(4):387-392.
43. Perlman JM, Risser RC, Gee JB. Pregnancy- induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol*. 1997;17:29–33.

44. Helmo FR, Lopes AMM, Carneiro ACDM, Campos CG, Silva PB, Dos Reis Monteiro MLG, et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Pathol Res Pract* [Internet]. 2018;214(1):7–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2017.10.021>

## 14. Anexos.

### Anexo 1. Hoja de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS																																					
Número	Expediente	Nombre	Año de nacimiento	Hora de nacimiento	Sexo	Semanas de gestación	Peso al nacer	Vía de nacimiento	Peso de la madre	Patología materna	Gesta	Infecciones maternas	Control prenatal	Esteroides prenatale	Horas de traslado a UCIU	Tipo de reanimación	APGAR	Gonadotropina de alteraciones del flujo sanguíneo cerebral					Crisis epiléptica	Uso de fotoprotectores	Traslación de concentrado electrocario	Soporte ventilatorio					Día de DI de HY	Clasificación de HY	Número de ultrasonido transfontanelares				
																		Hipoxemia	Acidosis	Atemia	Hipoglucemia	Hiponatremia				SpO <sub>2</sub>	Puntas nasales	Casco cervical	CPAP	Ventilación mecánica				VAFQ			
1																																					
2																																					
3																																					
4																																					
5																																					
6																																					
7																																					
8																																					
9																																					
10																																					
11																																					
12																																					
13																																					
14																																					
15																																					
16																																					
17																																					
18																																					
19																																					
20																																					
21																																					
22																																					
23																																					
24																																					
25																																					
26																																					
27																																					
28																																					

## Anexo 2. Cronograma de actividades

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES										
ID.	DESCRIPCIÓN	2021								2022
		MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE
1	Revisión de protocolo de investigación.	■								
2	Recolección de datos.		■	■	■	■	■	■		
3	Análisis e interpretación de resultados.							■		
4	Informe final.								■	
5	Presentación del protocolo.									■



### Anexo 3. Valoración o test de Capurro

#### ESTIMACION DE LA EDAD GESTACIONAL (CAPURRO)

ESTIMACION DE LA EDAD GESTACIONAL (CAPURRO)						PUNTAJE		
<b>1</b> <b>FORMA de la OREJA</b>	Chato. Deforme. Pabellón no incurvado	Pabellón Parcialmente incurvado en el Borde Superior	Pabellón incurvado. Todo el Borde Superior	Pabellón Totalmente incurvado	<b>LA EDAD GESTACIONAL SE CALCULA SUMANDO TODOS LOS PUNTAJES PARCIALES + 204</b>	1		
						2		
	0°	8°	16°	24°		3		
	0°	5°	10°	15°		4		
	0°	5°	10°	15°		5		
<b>2</b> <b>TAMAÑO de la GLANDULA</b>	No Palpable	Palpable Menor de 5 mm	Palpable Entre 5 y 10 mm	Palpable Mayor de 10 mm	<b>LA EDAD GESTACIONAL SE CALCULA SUMANDO TODOS LOS PUNTAJES PARCIALES + 204</b>	1		
						2		
	0°	5°	10°	15°		3		
	0°	5°	10°	15°		4		
	0°	5°	10°	15°		5		
<b>3</b> <b>FORMACION del PEZON</b>	Apenas visible Sin Areola	Diámetro Menor de 7.5 mm. Areola Lisa y Chata	Diámetro Mayor de 7.5 mm. Areola Punteada Borde No Levantado	Diámetro Mayor de 7.5 mm. Areola Punteada Borde Levantado	<b>LA EDAD GESTACIONAL SE CALCULA SUMANDO TODOS LOS PUNTAJES PARCIALES + 204</b>	1		
						2		
	0°	5°	10°	15°		3		
	0°	5°	10°	15°		4		
	0°	5°	10°	15°		5		
<b>4</b> <b>TEXTURA DE PIEL</b>	Muy Fina Gelatinosa	Fina Lisa	Más Gruesa Descamación Superficial Discreta	Gruesa Grietas Superficiales Descamación en Manos y Pies	Gruesa Grietas Profundas Apergamina-das	<b>LA EDAD GESTACIONAL SE CALCULA SUMANDO TODOS LOS PUNTAJES PARCIALES + 204</b>	1	
							2	
	0°	5°	10°	15°	20°		3	
	0°	5°	10°	15°	20°		4	
	0°	5°	10°	15°	20°		5	
<b>5</b> <b>PLIEGUES PLANTARES</b> SURCOS LINEAS BIEN DEFINIDAS LINEAS MAL DEFINIDAS	Sin Pliegues	Marcas Mal Definidas en la 1/2 Anterior	Marcas Bien Definidas en la 1/2 Anterior Surcos en 1/3 Anterior	Surcos en la 1/2 Anterior	Surcos en Más de la 1/2 Anterior	<b>LA EDAD GESTACIONAL SE CALCULA SUMANDO TODOS LOS PUNTAJES PARCIALES + 204</b>	1	
							2	
	0°	5°	10°	15°	20°		3	
	0°	5°	10°	15°	20°		4	
	0°	5°	10°	15°	20°		5	
						<b>PUNTAJE TOTAL</b>		
						<b>EDAD GESTACIONAL FUM</b>		
						<b>EDAD GESTACIONAL CAPURRO</b>		

## Anexo 4. Valoración o test de Ballard

	-1	0	1	2	3	4	5
Postura							
Ventana cuadrada (muñeca)							
Rebote de brazos							
Ángulo popliteo							
Signo de la bufanda							
Talón-oreja							

Piel	pegajosa frías transparente	gelatinosa roja traslúcida	rosa suave venas visibles	descamación y/o exantema superficial pocas venas	agrietada áreas pálidas muy pocas venas	parches agrietado profundo sin vasos	correa agrietada arrugada
Lanugo	no	escaso	abundante	delgado	áreas de calvicie	casi inexistente	
Superficie plantar	talón-dedos: 40-50 mm: -1 <40 mm: -2	>50 mm sin surcos	tenuas marcas rojas	sólo surco transversal anterior	surcos 2/3 anteriores	surcos en toda la planta	
Mama	imperceptible	apenas visible	areola plana sin botón	areola punteada botón 1-2 mm	areola elevada botón 3-4 mm	areola completa botón 5-10 mm	
Ojoreja	párpados fundidos ligeramen.: -1 fuertemen.: -2	párpados separados pabellón plano permanece doblado	ligeramente curvado blando se desdobla lentamente	pabellón bien curvado blando pero se desdobla rápidamente	formado y duro se desdobla al instante	cartilago grueso oreja rígida	
Genitales masculinos	escroto plano fiso	escroto visco arrugas tenues	testículos en la parte superior del canal raras arrugas	testículos en descenso pocas arrugas	testículos bajos arrugas normales	testículos pendulantes arrugas profundas	
Genitales femeninos	clitoris prominente labios planos	clitoris prominente labios menores pequeños	clitoris prominente labios menores crecientes	labios menores y mayores igualmente prominentes	labios mayores grandes menores pequeños	labios mayores cubren clitoris y menores	

Puntuación de madurez	
puntuación	semanas
-10	20
-5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

**Anexo 5. Clasificación ecográfica de la hemorragia intraventricular y de la matriz germinal (según Papile).**

GRADO	HALLAZGOS ECOGRAFICOS	FRECUENCIA
I	Hemorragia de la matriz germinal, sin o con mínima hemorragia intraventricular menor 10% del área ventricular en visión parasagital	40%
II	Hemorragia intraventricular de 10%-50% del área ventricular en visión parasagital, sin dilatación ventricular.	20%
III	Hemorragia intraventricular mayor a 50% del área ventricular en visión parasagital, con dilatación ventricular.	25%
IV	Hemorragia parenquimatosa	15%

