

Artículo original

Factores de riesgo de hemorragia intraventricular en prematuros menores de 1,500 g en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL

José Ramón Barragán Lee,* Leticia Valenzuela García,** Alejandro Guerra Tamez,** Isaiás Rodríguez Balderrama**

RESUMEN

Objetivo: describir la frecuencia de hemorragia intraventricular y de sus factores de riesgo en la población neonatal y compararla con un grupo control.

Material y método: se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo. Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes prematuros con peso menor de 1,500 g al nacer, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario en el periodo comprendido de marzo del 2003 a febrero del 2004.

Resultados: la frecuencia de hemorragia intraventricular en la población estudiada fue del 62%. Se demostró que la edad gestacional, el peso y la vía de parto fueron factores de riesgo significativos ($p < 0.005$) para su manifestación. En las variables maternas se encontró diferencia en la rotura prematura de membranas ($p < 0.05$). No se halló relación alguna con el uso de esteroides prenatales. La ventilación mecánica convencional demostró tener asociación directa con dicha hemorragia ($p < 0.001$).

Conclusión: los factores de riesgo de la hemorragia intraventricular, con significado estadístico, fueron: prematuros < 28 semanas; peso $< 1,000$ g; Apgar < 7 ; rotura prematura de membranas indefinida; nacimiento vía vaginal, y ventilación mecánica convencional (razón de momios = 4.8).

Palabras clave: prematuridad, hemorragia intraventricular, rotura prematura de membranas, enfermedad de la membrana hialina y ventilación mecánica convencional.

ABSTRACT

Objective: To describe the intraventricular hemorrhage incidence and its risk factors in the studied population, and compare it with a control group.

Material and method: A prospective, descriptive, observational, retrospective and comparative study was done. The clinical records of the premature newborn patients weighing less than 1,500 grams, admitted to the Neonatal Intensive Care Unit, were reviewed between March, 2003 and February, 2004.

Results: It was found that intraventricular hemorrhage incidence in our hospital was of 62%, and it was demonstrated that gestational age, weight, and birth via had statistical significance ($p < 0.005$) related to the disease. In those with premature rupture of membranes the incidence of the disease was higher ($p < 0.05$). There was no evidence related to the prenatal administration of steroids. The use of mechanical ventilation was found to be associated with intraventricular hemorrhage ($p < 0.001$).

Conclusions: The intraventricular hemorrhage risk factors that have statistical significance were: premature < 28 weeks; weight $< 1,000$ grams; Apgar score < 7 ; undetermined premature rupture of membranes; vaginal birth, and mechanical ventilation.

Key words: premature, intraventricular hemorrhage, premature rupture of membranes, mechanical ventilation.

* Departamento de Pediatría.

** Servicio de neonatología.
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL,
Monterrey, Nuevo León, México.

José E. González y Madero s/n, Mitras Centro, CP 64660, Monterrey,
Nuevo León, México. Tel.: (0181) 8347-0296. E-mail:
drbarragan@gmail.com
Recibido: abril, 2005. Aceptado: junio, 2005.

Correspondencia: Dr. José Ramón Barragán Lee. Terapia Intensiva
Pediátrica, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

La versión completa de este artículo también está disponible en
internet: www.revistasmedicas.com.mx

La hemorragia intraventricular es la variedad más frecuente de hemorragia intracraneal neonatal y una causa importante de morbilidad y mortalidad en neonatos con peso al nacer menor de 1,500 g. La lesión básica es la salida de sangre hacia la matriz germinal subependimaria y su diseminación al sistema ventricular.

La hemorragia intraventricular se basa en la clasificación en grados propuesta por Papile y Levene en 1978.^{1,2}

La frecuencia reportada varía del 17 al 25%,¹ la cual ha ido disminuyendo en los últimos años. Se ha descrito que más del 50% de los episodios de sangrado ocurren durante las primeras 24 horas de vida, 90% en las primeras 72 h y menos del 5% después del cuarto día. Los principales factores de riesgo para manifestar hemorragia intraventricular son: peso bajo al nacer y edad gestacional,¹⁻⁴ aunque también están implicados el sexo, la rotura prematura de membranas, la infección intrauterina, la vía de nacimiento,⁵⁻⁷ el desencadenamiento del síndrome de dificultad respiratoria,^{7,8} el neumotórax,⁸ la ventilación mecánica convencional⁹ y la ventilación de alta frecuencia.⁸ Los factores protectores descritos son: hipertensión inducida por el embarazo,^{8,10} administración prenatal de esteroides prenatales y uso de surfactante.^{7,8,10}

Aunque la incidencia ha disminuido con el tiempo, aún es elevado el número de recién nacidos que se ven afectados cada año.

La importancia del problema se relaciona con la frecuencia relativamente alta y con sus complicaciones, como: destrucción de la matriz germinal y sus precursores neurogliales, infarto hemorrágico periventricular e hidrocefalia posthemorrágica, además de varios estados neuropatológicos acompañantes, como: leucomalacia periventricular y necrosis neuronal pontina, todas ellas con importantes secuelas a corto y largo plazo y con implicaciones en el neurodesarrollo.

Los adelantos en el conocimiento de la patogenia de la hemorragia de la matriz germinal intraventricular y los factores de riesgo para su manifestación pueden dar lugar a la formulación de intervenciones racionales para su prevención.

Este estudio tiene como objetivo describir la frecuencia de la hemorragia intraventricular y sus factores de

riesgo en la población neonatal estudiada y compararla con un grupo control.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y comparativo, es decir, un estudio de casos y controles de los expedientes clínicos de los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario en el periodo comprendido del 1 de marzo del 2003 al 29 de febrero del 2004.

Los criterios de inclusión para los casos fueron: recién nacidos prematuros (< 37 semanas de gestación) que hubieran nacido en dicha institución, peso al nacer menor de 1,500 g, y hallazgo de hemorragia intraventricular por ultrasonido transfontanelar.

Los criterios de inclusión para los controles fueron: recién nacidos prematuros (< 37 semanas de gestación) que hubieran nacido en la institución mencionada, peso al nacer menor de 1,500 g, y no haber hallazgos de hemorragia intraventricular por ultrasonido transfontanelar.

Los criterios de exclusión para casos y controles fueron: todos los recién nacidos con peso menor de 1,500 g que hubieran nacido en otra institución y que hubieran sido trasladados al Hospital Universitario.

Los criterios de eliminación para casos y controles comprendieron la pérdida del seguimiento del paciente hasta el egreso hospitalario y que no contaran como mínimo con dos ecografías transfontanelares, una en las primeras 24 h y otra a las 72 h en su evolución.

Las variables analizadas fueron: edad gestacional, peso, sexo, Apgar al minuto cinco, rotura prematura de membranas, preeclampsia, esteroides prenatales, neumotórax, persistencia del conducto arterioso, enterocolitis necrotizante, enfermedad de la membrana hialina, neumonía intrauterina, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular (la escala de graduación utilizada es la descrita por Papile y Levene), días de estancia, uso de ventilación mecánica, ventilación de alta frecuencia oscilatoria, ventilación con presión positiva continua, uso de surfactante pulmonar y mortalidad.

Se utilizó ultrasonido portátil (LOGIQ Book Travel Model. G.E.), con la posibilidad de realizar ultrasonografías secuenciadas en un mínimo de dos: la primera al ingreso y antes de las 24 h de vida y la segunda a las

72 h; en algunos casos se realizaron más de dos ultrasonidos transfontanelares, según la evolución de los pacientes.

Análisis estadístico

Se utilizaron variables cuantitativas (continuas y discretas) y cualitativas, y se dividieron en independientes (grupo con hemorragia intraventricular comparado con el grupo sin el padecimiento) y dependientes. Se determinaron las medidas de tendencia central con media aritmética y su desviación estándar para peso y edad gestacional. Se utilizó un valor α de 0.05. Las pruebas de hipótesis fueron paramétricas (t de Student) y no paramétricas (prueba de la ji al cuadrado); se rechazó la hipótesis nula cuando el valor crítico mínimo fue < 0.05 en el análisis univariado. Se determinó la razón de momios para las variables que resultaron significativas.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron 3,728 nacimientos y se identificaron 143 prematuros menores

de 1,500 g, de éstos se obtuvo una muestra de 121 pacientes que fueron objeto de análisis, lo cual corresponde al 84.6% de la población.

Se observó que 75 pacientes de 121 manifestaron hemorragia intraventricular, lo que representa una frecuencia del 62%. Se encontró que los niños con hemorragia tenían edades gestacionales más bajas, en el rango de 24 a 28 semanas, que los niños sin hemorragia. En el grupo control (sin hemorragia) hubo más niños en el rango de 34 a 36 semanas (30 vs 17%). Al comparar el promedio general de ambos grupos se apreció que el grupo con hemorragia tuvo menor edad gestacional (30.0 ± 3.3) que el grupo sin la afección (32.4 ± 2.4), además se encontró diferencia significativa de $p < 0.001$. Entre los niños con hemorragia intraventricular hubo más niños con peso menor de 1,000 g que en el grupo sin hemorragia (50.6 vs 21.7%) ($p < 0.01$). Al comparar el promedio total el grupo con hemorragia tuvo menor peso ($1,117.1 \text{ g} \pm 266$) que el grupo sin el padecimiento ($1,213 \text{ g} \pm 230$); los resultados fueron estadísticamente diferentes ($p < 0.001$). Por lo que se refiere al sexo no hubo significado estadístico.

Cuadro 1. Variables neonatales

	Casos		Controles		Nivel de significado estadístico *
	Grupo A n = 75	Con HIV %	Grupo B n = 46	Sin HIV %	
Edad gestacional					
< 24 semanas	1	1.3	0	0	
24-28 semanas	22	29.3	3	6.5	
29-33 semanas	39	52	29	63	
34-36 semanas	13	17.3	14	30.4	p < 0.05
Promedio y DS	30.3	± 3.3	32.4	± 2.4	p < 0.05
Peso					
500-1,000 g	38	50.6	10	21.7	
> 1,000-1,500 g	37	49.3	36	78.2	p < 0.01
Promedio y DS	1,017	± 266	1,213	± 230	p < 0.01
Sexo					
Femenino	34	45.3	24	52.1	
Masculino	41	54.6	22	47.8	NS
APGAR					
0 a 3	4	5.3	0	0	
4 a 7	27	36	6	13	
8 a 10	44	58.6	40	86.9	p < 0.05
Vía parto					
Vaginal	26	34.6	7	15.2	
Cesárea	49	65.3	39	84.7	p < 0.05

HIV: hemorragia intraventricular

* Prueba de la ji al cuadrado.

NS: no significativo

co. El Apgar de los niños con hemorragia intraventricular fue más bajo que el de los niños sin la afección (Apgar < 7: 41.3 vs 13%) ($p < 0.05$). En el grupo con hemorragia hubo más partos vaginales [26 (34.6%)] que en el grupo sin hemorragia [7 (15.2%)] ($p < 0.05$) (cuadro 1).

La incidencia de rotura prematura de membranas fue la misma en ambos grupos, pero en el grupo con hemorragia hubo mayor incidencia de rotura mayor de 24 h ($p < 0.05$). Al analizar la preeclampsia se encontró que ambos grupos fueron similares (no significativo). Al comparar los grupos en relación con los esteroides prenatales no se apreció ninguna diferencia (no significativo) (cuadro 2). Cuando se comparó la existencia de enfermedad de la membrana hialina en ambos grupos no se observó significado estadístico.

Al comparar la neumonía intrauterina y la displasia broncopulmonar ambos grupos fueron similares, sin haber significado estadístico. En el grupo con hemorragia intraventricular fallecieron 65% de los niños, en comparación con 22% del grupo sin hemorragia ($p < 0.001$). Los niños que fallecieron del grupo con hemorragia y del grupo sin ésta murieron a los 11 y 27 días en promedio, respectivamente ($p < 0.001$). El grupo con hemorragia intraventricular estuvo menos días en el hospital porque tuvo mayor mortalidad que el otro grupo ($p < 0.01$) (cuadro 3). Al relacionar la ventilación

mecánica como factor de riesgo se encontró que en el grupo con hemorragia se utilizó más este sistema que en el grupo sin hemorragia ($p < 0.001$). Al comparar el uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria y ventilación con presión positiva continua ambos grupos fueron similares. La utilización de surfactante pulmonar fue similar en ambos grupos (no significativo) (cuadro 4).

Al analizar los ultrasonidos transfontanelares se apreció que 75 pacientes de 121 tenían hemorragia intraventricular, lo que representa 62% de los casos. Al obtener los porcentajes de la frecuencia general en la población estudiada la hemorragia intraventricular leve (I y II) ocupó 53% de los casos y la severa (III y IV) 9% de éstos (figura 1).

Si se toma únicamente al grupo de neonatos con hemorragia ($n = 75$) se aprecia que la clasificación I y II de ésta ocupó 85.3% de los casos y la III y IV 14.7% de éstos (figura 2).

DISCUSIÓN

En la bibliografía se menciona que la incidencia de hemorragia intraventricular en esta última década varía del 17 al 25%,¹ pero en este estudio se reporta mayor incidencia de ésta, con 62%. La edad gestacional tiene relación inversamente proporcional con la aparición del padecimiento. Antes de las 34 semanas de gesta-

Cuadro 2. Variables maternas

	Grupo A <i>n</i> = 75	Con HIV %	Grupo B <i>n</i> = 46	Sin HIV %	<i>P</i> *
Rotura prematura de membranas					
No	43	57.3	31	67.3	
< 24 h	5	6.6	8	17.3	
24-48 h	11	14.6	5	10.8	
> 48 h	8	10.6	0	0	
Indefinido	8	10.6	2	4.3	$p < 0.05$
Preeclampsia					
Sí	13	17.3	15	32.6	
No	62	82.6	31	67.3	NS
Esteroides prenatales					
Sin esteroides	56	74.6	27	58.7	
Incompleto	12	16	11	23.9	
Completo	7	9.3	8	17.3	NS

HIV: hemorragia intraventricular.

* Prueba de la ji al cuadrado.

NS: no significativo

ción la incidencia aumenta hasta 40%,³ lo cual es similar a lo encontrado en este trabajo, reportándose un promedio de edad gestacional menor en los pacientes que manifestaron hemorragia intraventricular.

La incidencia de hemorragia intraventricular aumenta a medida que disminuye el peso en el nacimiento: 60 a 70% en recién nacidos de 500 a 700 g y 10 a 20% en los de 1,000 a 1,500 g.^{3,4} En este reporte se encontró la misma tendencia con significado estadístico.

La hemorragia intraventricular temprana se asocia directamente con la vía de nacimiento vaginal.⁵ En re-

lación con la cesárea se describen estudios que aseguran disminuir los riesgos de mortalidad y de hemorragia intraventricular; sin embargo, la bibliografía señala que el poder de estas series es limitado por la necesidad de tener otras más amplias.⁵⁻⁷ Se apreció que la mayoría de los niños que manifestaron hemorragia intraventricular nacieron por vía vaginal, con significado estadístico. El Apgar menor de 7 tiene significado estadístico en relación con la aparición de hemorragia intraventricular,⁷ dato que se comprobó en esta revisión. Por lo que se refiere a la preeclampsia, en el

Cuadro 3. Enfermedades asociadas

	Grupo A n = 75	Con HIV %	Grupo B n = 46	Sin HIV %	P *
Neumotórax	4	5.3	1	2.1	NS
Persistencia del conducto arterioso	14	18.6	5	10.8	NS
Enterocolitis necrotizante	4	5.3	2	4.3	NS
Enfermedad de la membrana hialina					
Sin enfermedad de la membrana hialina	13	17.3	14	30.4	
I	17	22.6	9	19.5	
II	14	18.6	10	21.7	
III	12	16	7	15.2	
IV	19	25.3	6	13	NS
Neumonía intrauterina	1	1.3	1	2.1	NS
Fallecimientos	49	65.3	10	21.7	NS
Fallecimientos	17	22.6	2	4.3	p < 0.001
Días de estancia					
Promedio y desviación estándar	20.8	± 22.8	35.8	± 25.1	p ** < 0.01

HIV: hemorragia intraventricular.

* Prueba de la ji al cuadrado.

** T de Student (grupos independientes).

NS: no significativo.

Cuadro 4. Variables de manejo

	Grupo A n = 75	Con HIV %	Grupo B n = 46	Sin HIV %	P *
VMC	63	84	24	52.1	p < 0.001
VAFO	9	12	2	4.3	NS
CPAP	8	10.6	19	41.3	NS
Surfactante pulmonar					
No	36	48	25	54.3	
1 dosis	23	30.6	11	23.9	
2 dosis	14	18.6	9	19.5	
3 dosis	2	2.6	1	2.1	NS

HIV: hemorragia intraventricular.

VMC: ventilación mecánica convencional.

VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria.

CPAP: Ventilación de presión positiva continua.

NS: no significativo.

* Prueba de la ji al cuadrado.

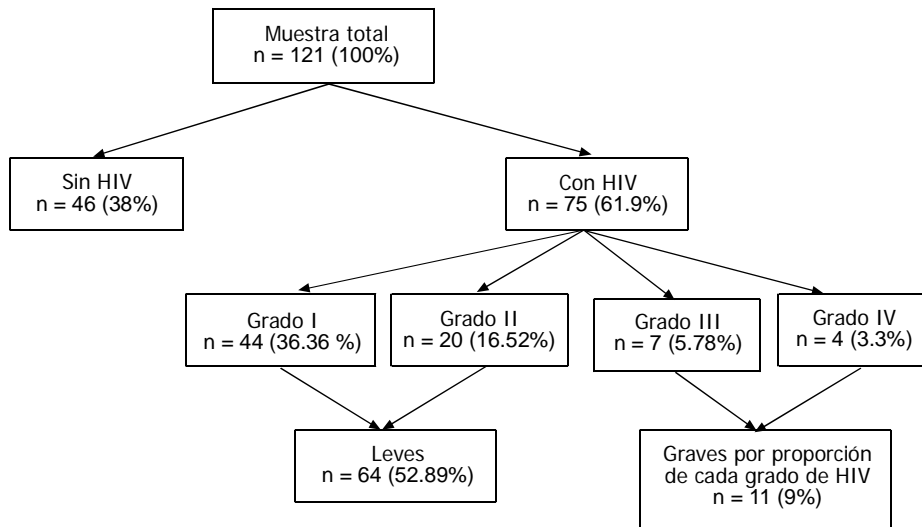


Figura 1. Frecuencia general de hemorragia intraventricular (HIV) en recién nacidos < 1,500 gramos al nacer.

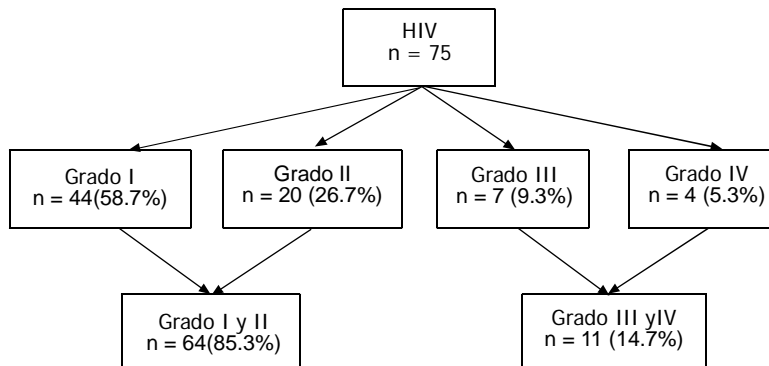


Figura 2. Proporción por grados de la hemorragia intraventricular (HIV).

estudio de *Perlman*^{8,10} se describe un efecto protector de la hipertensión inducida por el embarazo. En este estudio ambos grupos fueron similares.

Se ha reportado que el tratamiento con esteroides prenatales confiere protección contra la manifestación de la hemorragia intraventricular;^{7,8} sin embargo, en series recientes no se ha podido comprobar su eficacia pero sí se ha identificado que la protección que confieren los esteroides prenatales pudiera estar relacionada con el número de dosis.⁷ En este estudio ni los esteroides prenatales ni el número de dosis tuvieron significado estadístico. La rotura prematura de membranas en estas mismas series no se relacionó directamente con la manifestación de hemorragia

intraventricular.^{7,8} En este estudio se encontró que la rotura prematura de membranas de tiempo indefinido se relaciona con el desencadenamiento de hemorragia intraventricular. El neumotórax se ha descrito como un factor de riesgo para manifestar hemorragia intraventricular; sin embargo, en un estudio israelí⁸ no se encontró significado estadístico, lo cual es semejante con este estudio.

La ventilación mecánica convencional es un factor de riesgo para la hemorragia intraventricular;⁷⁻⁹ en este trabajo se encontró que el uso de dicha ventilación tiene un riesgo 4.8 veces mayor. La ventilación de alta frecuencia, el uso de surfactante y la enterocolitis necrotizante son promotoras de hemorragia

intraventricular;^{3,4,7,8} en la revisión de este estudio no se encontró relación directa con la aparición de esta última. En algunas series australianas la persistencia del conducto arterioso se ha asociado con disminución del flujo cerebral y con la aparición de hemorragia intraventricular en las primeras horas de vida,⁷ a diferencia de este estudio donde no se encontró significado estadístico en las variables analizadas.

Cuadro 5. Razón de momios para las variables con significado estadístico

	<i>Factor de riesgo</i>	<i>RM</i>
Semanas de gestación	< 28 semanas	6.3
Peso	< 1,000 g	3.6
APGAR	< 7	4.7
RPM	Indefinido	2.6
Nacimiento vaginal	Presente	2.9
VMC	Presente	4.8

RPM: rotura prematura de membranas.

VMC: ventilación mecánica convencional.

La comparación, en la serie australiana, de la enfermedad de la membrana hialina con la manifestación de hemorragia intraventricular temprana y tardía demuestra que ésta es un factor de riesgo para desencadenar la hemorragia;⁷ en este estudio la asociación de la enfermedad de la membrana hialina no tuvo significado estadístico con la aparición de la hemorragia. En relación con la mortalidad, los estudios marcan relación directa con la hemorragia intraventricular severa,⁷ lo cual se comprobó en este trabajo; sin embargo, no se obtuvo significado estadístico. La bibliografía señala mayor mortalidad en relación con los grados III-IV de la hemorragia intraventricular.⁸ Se demostró que la mayor parte de las hemorragias intraventriculares se manifestaron en las primeras 24 horas, con 53% de la muestra total. Las hemorragias intraventriculares de peor pronóstico neurológico en los prematuros son las clasificadas como severas (III y IV), lo reportado en la bibliografía constituye 5.6%,⁹ en la casuística de este estudio corresponde al 9%. Los factores de riesgo de hemorragia intraventricular, con significado estadístico y razón de momios fueron los siguientes: prematuros < 28 semanas (razón de momios = 6.3); peso < 1,000 g (razón de momios = 3.6); Apgar < 7 (razón de momios = 4.7); rotura prematura de membranas indefinida (razón de momios = 2.6); nacimiento

vía vaginal (razón de momios = 2.95), y ventilación mecánica convencional (razón de momios = 4.8).

CONCLUSIONES

Los factores de riesgo de la hemorragia intraventricular fueron: prematuridad (menos de 28 semanas de gestación); peso menor de 1,000 g; Apgar < 7; rotura prematura de membranas de tiempo indefinido; nacimiento por vía vaginal, y uso de ventilación mecánica convencional.

La mayor parte (85.3%) de las hemorragias intraventriculares correspondieron a la categoría leve (grado I y II). Aunque en la casuística general de este estudio la frecuencia fue mayor a la reportada en la bibliografía, el porcentaje que se obtuvo de hemorragia intraventricular severa (III y IV) fue muy similar a lo reportado en la misma.

REFERENCIAS

1. Cloherty P. Manual de cuidados neonatales. 3ª ed. México: Masson, 2002;pp:365-9.
2. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of the subependymal intraventricular hemorrhage: a study of infants with weights less than 1500 g. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
3. Rodríguez. Manual de neonatología. México: McGraw-Hill, 2002;pp:380-4.
4. Yang L. Perinatal asphyxia. In: Gommella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE, editors. *Neonatology: management procedures, on call problems, diseases, drugs*. 5th ed. Stamford: Appleton and Lange, 2004;pp:491-5.
5. Shaver DC, Bada H, Korones SB, Wong SP. Early and late intraventricular haemorrhage: the role of obstetric factors. *Obstet Gynecol* 1992;80:831-7.
6. Grant A, Glazener C. Elective caesarean section versus expectant management for delivery of the small baby. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000078 (review).
7. Osborn-D, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics* 2003;112:33-39.
8. Linder-N, Haskin O, Levit O, Naor N. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003;111:e590-5.
9. Rodríguez-Balderrama I, Udaeta-Mora E, Vargas-Ovintal F. Survival of very low birth weight newborns (less than 1,500 grams) in relation to conventional mechanical ventilation. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992;49:26-29.
10. Perlman JM, Risser RC, Gee JB. Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol* 1997;17:20-33.