



Factores perinatales asociados con el desarrollo de hemorragia intraventricular en recién nacidos

Perinatal factors associated with the development of intraventricular hemorrhage in newborn infants

Claudia Rojas Mondragón,* Desirée Vidaña Pérez,† Miguel Ángel Serna Guerrero,§
Mónica Martina Luna,|| José Iglesias Leboreiro,|| Isabel Bernárdez Zapata||

Resumen

Objetivo: Describir los factores perinatales asociados con hemorragia intraventricular en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. **Métodos:** Estudio transversal en el que se analizaron expedientes clínicos y ultrasonidos transfontanelares de un total de 482 recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, para buscar la asociación entre factores maternos y del recién nacido con el desarrollo de hemorragia intraventricular de enero de 2016 a diciembre de 2017. **Resultados:** Se encontró una incidencia de 11% de hemorragia intraventricular. Los factores de riesgo de hemorragia intraventricular fueron: prematuridad con un OR de 3.74 (IC_{95%} 0.92-15.02) valor p marginalmente significativo de p = 0.06, y edad materna avanzada 2.64 (IC_{95%}, 1.21-5.78) valor p = 0.015. El uso de ventilación mecánica incrementó el riesgo de hemorragia intraventricular nueve veces, 9.71 (IC_{95%}, 4.05-23.26) valor p < 0.001. La administración prenatal de esteroides presentó una disminución de 27% (IC_{95%}, 0.12-0.63) valor p < 0.005. **Conclusiones:** Factores como el uso de ventilación mecánica por más de tres días y prematuridad constituyen factores de riesgo de desarrollo de hemorragia intraventricular. Algunas características maternas pueden actuar como factores de riesgo (baja escolaridad y edad mayor de 36 años) o factores protectores (como el uso de esteroides prenatales).

Palabras clave: Hemorragia intraventricular, recién nacido, ultrasonido transfontanelar, factores de riesgo, prematuridad, ventilación mecánica, edad materna, esteroides, bajo peso, baja escolaridad.

Summary

Objective: Describe the perinatal risk factors associated with intraventricular hemorrhage in the newborns hospitalized on neonatal intensive care. **Methods:** We performed a cross-sectional study to analyze the clinical files and cranial sonography of 482 newborns that were admitted to the intensive care unit, that we analyze to find an association between maternal and newborn factors with the development of intraventricular hemorrhage. Data collection was done from January 2016 to December 2017. **Results:** An 11% incidence of intraventricular hemorrhage was found. The risk factors for intraventricular hemorrhage was: prematurity with OR of 3.74 (0.92-15.02) p value marginal significant p = 0.06; advanced maternal age with OR of 2.64 (1.21-5.78) p value 0.015. Mechanic ventilation increases the risk of intraventricular hemorrhage by nine times. 9.71 (4.05-23.26 p value less than 0.001). Prenatal administration of steroids presented a decrease of risk of 27% (0.12-0.63) p value less than 0.005. **Conclusions:** Perinatal factors such as using mechanical ventilation for more than three days and prematurity constituted risk factors for the development of intraventricular hemorrhage. Some maternal characteristics such as low scholarship and age older than 36 years were risk factors. The use of prenatal steroids had a protective effect in the development of intraventricular hemorrhage.

Keywords: Intraventricular hemorrhage, newborn, cranial sonography, risk factors, prematurity, mechanical ventilation, maternal age, steroids, low weight, low scholarship.

* Residente de 3º año de Pediatría, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Hospital Español.

† Maestra en Ciencias, Instituto Nacional de Salud Pública.

§ Neurología Pediátrica, Hospital Español.

|| Pediatría, Intervención temprana para el Recién Nacido de Alto Riesgo, Hospital Español.

|| Neonatología, Hospital Español.

Correspondencia:

Dra. Claudia Fernanda Rojas Mondragón
Correo electrónico: clafra1990@hotmail.com

Aceptado: 17-04-2019.

www.medigraphic.com/actamedica

INTRODUCCIÓN

La hemorragia intraventricular es una complicación en el recién nacido prematuro y se origina con mayor frecuencia en la matriz germinal subependimaria.¹ Esta región es irrigada por una red de vasos poco diferenciados, sin membrana basal, frágil y vulnerable a la inestabilidad hemodinámica del flujo sanguíneo cerebral y a variaciones de la tensión arterial.² En el año 2000 la incidencia de hemorragia intraventricular era de 20 a 25% y en México la incidencia varía de 20 a 60%, siendo inversamente proporcional a peso y edad gestacional.³

La hemorragia intraventricular en el recién nacido tiene gran impacto en la morbilidad, mortalidad y en el desarrollo neurológico a largo plazo.⁴ El pronóstico es dependiente del grado de hemorragia y complicaciones asociadas.⁵ Los pacientes con hemorragia severa pueden presentar complicaciones como hemorragia cerebelosa, hemorragia extra axial, leucomalacia periventricular e infarto hemorrágico,⁴ causando importantes secuelas como hidrocefalia posthemorrágica, crisis convulsivas, parálisis cerebral y alteraciones en el desarrollo cognitivo.^{1,6} La hemorragia intraventricular predomina en prematuros y pacientes con bajo peso.⁷

Algunos de los factores de riesgo asociados con la hemorragia intraventricular son: bajo peso gestacional, sexo masculino, corioamnionitis, ventilación asistida, dificultad respiratoria y sus complicaciones con la aparición de hemorragia intraventricular.⁸ En pacientes prematuros, algunos factores de riesgo son: la alteración en el flujo sanguíneo cerebral, isquemia o hipoperfusión, alteraciones de coagulación o disfunción plaquetaria.⁹ Como factores protectores está el uso de esteroides prenatales; el diagnóstico oportuno de la hemorragia intraventricular es crucial para el correcto tratamiento. Se recomienda que entre los 7-14 días de vida y entre las 36-40 semanas de edad gestacional corregida se realice el ultrasonido transfontanelar a todos los recién nacidos con edad gestacional menor de 30 semanas.^{2,10} En México son escasos los estudios que han analizado los factores de riesgo de hemorragia intraventricular. El objetivo de este estudio es describir los factores perinatales asociados con hemorragia intraventricular en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Español.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal en el que se analizaron expedientes clínicos y ultrasonidos transfontanelares de un total de 482 recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Español en la Ciudad de México. Se utilizaron datos de enero de 2016 a diciembre de 2017. El protocolo fue aprobado por el Servicio de Pediatría y por el Comité de Ética del Hospital Español de México.

Los ultrasonidos transfontanelares fueron realizados por tres radiólogos distintos de acuerdo con el procedimiento estándar. Los ultrasonidos se analizaron y se registró el tipo de hemorragia intraventricular basado en la clasificación de Papile. Dicha clasificación fue desarrollada para estudios de tomografía; sin embargo, el mismo esquema puede aplicarse a ultrasonido transfontanelar. El grado 1 se refiere a la hemorragia subependimaria confinada a la matriz germinal; el grado 2 a hemorragia en lumen de ventrículos laterales

sin dilatación de ventrículos; el grado 3 a hemorragia en ventrículos laterales asociado con dilatación de ventrículos y el grado 4 a compromiso de parénquima cerebral.¹¹

Se clasificó a los recién nacidos de acuerdo con la presencia de hemorragia. La variable dependiente fue la hemorragia intraventricular categorizada como "sí y no" y por grado de hemorragia. Por falta de muestra no se analizó por grado de hemorragia y se incluyeron como variables independientes características del recién nacido y de las madres. Para el recién nacido, las variables fueron: edad, sexo, ventilación mecánica por más de tres días, sepsis temprana, sepsis tardía que se consideró a partir del tercer día de vida,¹² enterocolitis y peso. Se consideró peso bajo cuando el recién nacido estuvo por debajo de percentil 10 basado en la edad gestacional de acuerdo con gráficas de Lubchenco.¹³ Las variables maternas que se utilizaron fueron: edad materna, índice de masa corporal (IMC), embarazo múltiple, diabetes gestacional, hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, ruptura prematura de membranas, esteroides prenatales.

Análisis estadístico: Como parte del análisis descriptivo se calculó frecuencias y porcentajes para las variables categóricas o dicotómicas, y medias y desviación estándar para las variables continuas, se comparó los grupos utilizando las pruebas de χ^2 o prueba exacta de Fisher de 2 colas y t de Student respectivamente. Para el análisis inferencial se ajustaron modelos de regresión logística multivariados para cada uno de los factores perinatales asociados con la hemorragia intraventricular. El predictor principal fueron los factores maternos y se ajustó por covariables de interés como edad materna, enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, corioamnionitis, IMC, sexo y edad gestacional del recién nacido. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Stata 14 (StataCorp. 2014. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP.)

RESULTADOS

Se incluyó un total de 482 recién nacidos que ingresaron a la UCIN, de los cuales aproximadamente 11% (n = 48) presentaron hemorragia intraventricular. La *Tabla 1* describe las características de los recién nacidos. De los productos que tuvieron hemorragia intraventricular, 47.9% eran de sexo femenino y 52.1% del masculino; 87.5% tuvieron bajo peso al nacer y 91.7% fueron prematuros; 83.3 y 39.6% presentaron sepsis temprana y tardía, respectivamente. Las patologías asociadas con el desarrollo de hemorragia intraventricular fueron necesidad de ventilación mecánica por más de tres días (72.9%).

La *Tabla 2* describe las características de las madres. Cuarenta y cinco punto ocho por ciento de las madres que tuvieron hijos con hemorragia eran mayores de 36

años y 84.4% tenían un IMC normal previo al embarazo; 12.5% tenían preparatoria o menos; 52.1% recibió esteroides prenatales, 2.1% tenían diabetes y 16.7% hipertensión antes del embarazo; 22.9% desarrollaron preeclampsia; 22.9% ruptura prematura de membranas y 4.2% mostraron HELLP.

La *Tabla 3* describe los resultados de la regresión logística ajustados por las covariables de interés. Los recién nacidos de madres mayores de 36 años tienen más del doble de posibilidades (2.64 IC_{95%}, 1.21-5.78) de presentar hemorragia intraventricular. Las madres con nivel educativo mayor y que se administraron esteroides prenatales tienen 16 y 27%, respectivamente, menor posibilidad de tener un hijo con hemorragia intraventricular. La prematuridad del recién nacido aumenta tres veces la posibilidad de presentar hemorragia intraventricular (3.74 IC_{95%}, 0.92-15.02), así como la ventilación mecánica por

más de tres días que aumenta nueve veces la posibilidad (9.71 IC_{95%}, 4.05-23.26).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue conocer los factores perinatales que se asocian con hemorragia intraventricular del recién nacido. Los factores de riesgo de la madre relacionados con hemorragia intraventricular en nuestra muestra fueron edad materna avanzada, mientras que haber estudiado el postgrado y administrado esteroides durante el periodo prenatal actuaron como factores protectores. La prematuridad y, como resultado, el uso de ventilación mecánica fueron factores de riesgo del niño de hemorragia intraventricular.

En nuestro estudio se observó que los recién nacidos manejados con ventilación mecánica por un periodo mayor

Tabla 1: Características de los recién nacidos de acuerdo con la presencia de hemorragia intraventricular (n = 482).

	No hemorragia (n = 434) (%)	Sí hemorragia (n = 48) (%)	p*
Sexo			
Femenino	44.9	47.9	
Masculino	55.1	52.1	0.693
Bajo peso			
Sí	65.9	87.5	
No	34.1	12.5	0.002
Prematuridad			
Sí	66.6	91.7	
No	33.4	8.3	< 0.001
Número de producto			
1	64.1	52.1	
2	29.5	35.4	0.155
3 o más	6.5	12.5	
Sepsis temprana			
Sí	44.0	83.3	
No	56.0	16.7	< 0.001
Sepsis tardía			
Sí	15.4	39.6	
No	84.6	60.4	< 0.001
Ventilación mecánica			
Sí	16.6	72.9	
No	83.4	27.1	< 0.001
Broncodisplasia			
Sí	9.2	37.5	
No	90.8	62.5	< 0.001
Enterocolitis			
Sí	12.2	25.5	
No	87.8	74.5	< 0.001

*Valor p significativo utilizando Pearson.

Tabla 2: Características de las madres de acuerdo con la presencia de hemorragia intraventricular del producto (n = 482).

Mamás	No hemorragia (n = 434) (%)	Sí hemorragia (n = 48) (%)	p*
Edad			
< 36 años	58.8	45.8	0.086
> 36 años	41.3	54.2	
IMC pre			
Normal	69.4	84.4	0.21
Sobrepeso	23.9	12.5	
Obesidad	6.7	3.1	
Escolaridad			
Prepa o menos	8.5	12.5	0.179
Licenciatura	70.5	77.1	
Postgrado	21.0	10.4	
Esteroides			
Sí	57.1	52.1	0.502
No	42.9	47.9	
Diabetes			
Sí	5.3	2.1	0.331
No	94.7	97.9	
Hipertensión			
Sí	8.9	16.7	0.089
No	91.0	83.3	
Preeclampsia			
Sí	12.9	22.9	0.057
No	87.1	77.1	
Ruptura prematura de membranas			
Sí	11.3	22.9	0.021
No	88.7	77.1	
HELLP			
Sí	1.8	4.2	0.284
No	98.2	95.8	

*Valor p significativo utilizando Pearson.

de tres días tienen nueve veces mayores posibilidades de desarrollar hemorragia intraventricular en comparación con aquéllos que no fueron ventilados (OR 9.71 IC_{95%} 4.05-23.26). Esto es consistente con otros estudios, en los que la ventilación se ha utilizado como predictor de hemorragia intraventricular. Los principales determinantes de la ventilación mecánica de riesgo de desarrollar hemorragia son la duración y modo ventilatorio utilizado,¹⁴ ya que éstos se asocian con cambios hemodinámicos que pueden resultar en complicaciones como infecciones, neumotórax

o neumomediastino.¹⁵ Estudios previos mostraron que los pacientes intubados por más de tres días tienen mayor incidencia de hemorragia, ya que están bajo una exposición prolongada de factores invasivos, cambios de presión y volumen ventilatorio.¹⁵

La prematuridad (edad gestacional < 37 semanas) incrementó 3.74 (IC_{95%} 0.92-15.02) veces la posibilidad de que ocurra hemorragia intraventricular en comparación con recién nacidos de término, lo cual se ha descrito en otros estudios, en los que además la edad gestacional se

Tabla 3: Odds ratio e intervalos de confianza al 95% de la probabilidad de presentar hemorragia intraventricular en niños recién nacidos y factores de riesgo en la madre.

	OR (IC _{95%})	p
Sexo		
Masculino		
Femenino	1.33 (0.61-2.88)	0.466
Peso bajo		
No		
Sí	1.27 (0.38-4.17)	0.757
Prematurez		
No		
Sí	3.74 (0.92-15.02)	0.066
Enterocolitis		
No		
Sí	1.17 (0.42-3.26)	0.755
Sepsis temprana		
No		
Sí	2.27 (0.87-5.92)	0.091
Sepsis tardía		
No		
Sí	1.56 (0.57-4.24)	0.379
Ventilación mecánica		
No		
Sí	9.71 (4.05-23.26)	0.000
Esteroides maternos		
No		
Sí	0.27 (0.12-0.63)	0.003
Edad materna		
< 36		
> 36	2.64 (1.21-5.78)	0.015
Nivel educativo		
Preparatoria o menos		
Licenciatura	0.49 (0.16-1.52)	0.218
Postgrado	0.16 (0.03-0.85)	0.032
Diabetes		
No		
Sí	0.35 (0.03-3.24)	0.354
Hipertensión		
No		
Sí	1.39 (0.46-3.24)	0.552
Preeclampsia		
No		
Sí	2.23 (0.80-6.23)	0.124
HELLP		
No		
Sí	0.42 (0.04-4.09)	0.457
Ruptura prematura de membranas		
No		
Sí	0.75 (0.26-2.17)	0.574

ha asociado con el grado de severidad.¹ Esto se debe a la vulnerabilidad vascular de la matriz germinal en pacientes prematuros tras la exposición a situaciones de hipoxia y cambios de presión. Además, se ha asociado con un mayor índice de morbilidad y mortalidad por tener mayor susceptibilidad a infecciones e inmadurez orgánica.¹⁶ Así, se han recomendado controles periódicos de ultrasonidos transfontanelares para su detección temprana y evitar la progresión de la hemorragia.

La edad materna se asoció a la presencia de hemorragia intraventricular en nuestra muestra. Aunque el límite de edad para considerar a una madre anciana varía, se sabe que las mujeres que gestan a edades próximas al límite de fertilidad están en mayor riesgo de presentar morbimortalidad materno-fetal más alta.¹⁷ Además, está asociada con múltiples patologías en el recién nacido. En nuestro estudio hubo un incremento de 2.64 veces de que ocurra hemorragia intraventricular en niños de madres ancianas, comparadas con las menores de 36 años. No encontramos evidencia en la literatura sobre su relación, pero existe una asociación con recién nacidos con bajo peso, dificultad respiratoria, mayor número de días de estancia intrahospitalaria e incremento en morbimortalidad,¹⁸ por lo que fácilmente podría relacionarse con nuestros resultados. La escolaridad materna constituyó un factor protector para hemorragia intraventricular, esto puede deberse a que las madres con mayor escolaridad tienen mejor control prenatal y cuidados durante el embarazo.¹⁹

Se ha descrito en estudios previos que el uso de esteroides prenatales se asocia con una reducción en las complicaciones del recién nacido como el síndrome de dificultad respiratoria, necesidad de soporte ventilatorio y disminución de la incidencia de hemorragia intraventricular en pacientes prematuros.¹⁸ Nuestros resultados muestran que la administración prenatal de esteroides disminuye 27% la posibilidad de presentar hemorragia, que es similar a otros estudios. En 2006 una revisión sistemática publicada en Cochrane encontró que los esteroides reducían el riesgo de hemorragia. A partir de ahí se emitió la recomendación de su uso y su administración se aconseja en madres de alto riesgo de parto pretérmino a partir de la semana 24 a la 34 de gestación.²⁰

Este estudio cuenta con limitaciones que deben establecerse. Primero, el estudio se realizó en un hospital privado de tercer nivel de la Ciudad de México, por lo que los resultados no pueden ser generalizados a toda la población, pero sí puede aplicarse a la población de otros hospitales con características similares. Segundo, debido al tamaño muestral reducido no pudimos estudiar los factores de riesgo específicos para cada grado de hemorragia. Sin embargo, este estudio aporta resultados novedosos acerca de las características maternas y su posible asociación

con la hemorragia intraventricular del recién nacido. Por último, no tomamos en cuenta los diferentes modos de ventilación mecánica, presión y volumen. Al ser la ventilación mecánica uno de los principales factores de riesgo de hemorragia intraventricular, se sugiere que los próximos estudios adicionen las diferentes características de la ventilación mecánica.

Este estudio muestra que algunos factores perinatales como el uso de ventilación mecánica por más de tres días y prematuridad constituyen factores de riesgo de desarrollar hemorragia intraventricular. Además, se encontró que algunas características maternas también pueden fungir como factores de riesgo (baja escolaridad y edad mayor de 36 años) o factores protectores (como el uso de esteroides prenatales). Con base en nuestros resultados y en otros estudios consideramos que el uso de esteroides prenatales son una buena intervención para prevenir la hemorragia intraventricular en los recién nacidos. Se sugiere que se realicen otros estudios tomando en cuenta factores como los diferentes tipos de ventilación mecánica, además de un mayor tamaño muestral para observar si los resultados son consistentes con lo que este estudio reveló.

REFERENCIAS

1. Volpe JJ. *Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant*. In: *Neurology of the newborn*. 5th ed. Saunders/Elsevier; 2008. p. 1094.
2. Whitelaw A. Core concepts: intraventricular hemorrhage. *NeoReviews*. 2011; 12 (2): e94-e101.
3. Cervantes-Ruiz MA, Rivera-Rueda MA, Yescas-Buendía G, Villegas-Silva R, Hernández-Peláez G. Hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino en una Unidad de Tercer Nivel en la Ciudad de México. *Perinatol Reprod Hum*. 2012; 26 (1): 17-24.
4. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol*. 2009; 36 (4): 737-62, v.
5. Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early Hum Dev*. 2005; 81 (11): 909-916.
6. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K; New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data Collection. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics*. 2014; 133 (1): 55-62.
7. Kenet G, Kuperman AA, Strauss T, Brenner B. Neonatal IVH--mechanisms and management. *Thromb Res*. 2011; 127 Suppl 3: S120-S122.
8. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics*. 2003; 111 (5 Pt 1): e590-e595.
9. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res*. 2010; 67 (1): 1-8.
10. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. 2008; 35 (4): 777-792, vii.
11. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978; 92 (4): 529-534.
12. Bentlin MR, de Souza-Rugolo LMS. Late-onset sepsis: epidemiology, evaluation, and outcome. *NeoReviews*. 2010. doi: 10.1542/neo.11-8-e426.
13. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967; 71 (2): 159-163.
14. 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.
15. López-Candiani C, Soto-Portas LC, Gutiérrez-Castrellón P, Rodríguez-Weber MA, Udaeta-Mora E. Complicaciones de la ventilación mecánica en neonatos. *Acta Pediatr Mex*. 2007; 28 (2): 63-68.
16. Boardman JP. Preterm Birth: causes, consequences and prevention. *J Obstet Gynaecol*. 2008; 28 (5): 559.
17. Heras-Pérez B, Gobernado-Tejedor J, Mora-Cepeda PM, Almaraz-Gómez A. La edad materna como factor de riesgo obstétrico. Resultados perinatales en gestantes de edad avanzada. *Prog Obstet Ginecol*. 2011; 54 (11): 575-580.
18. Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, Mori R, Ganchimeg T, Vogel JP et al. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG*. 2014; 121 Suppl 1: 49-56.
19. Heaman MI, Moffatt M, Elliott L, Sword W, Helewa ME, Morris H et al. Barriers, motivators and facilitators related to prenatal care utilization among inner-city women in Winnipeg, Canada: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14: 227.
20. 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.