

Artículo original

Hemorragia intracraneana del prematuro. Frecuencia de presentación y factores de riesgo

Dres. Fernando Redondo*, Omar Falcó*, Adolfo Rodríguez*, Vicente Contini* y
Mónica Carande*

Resumen

Introducción. La hemorragia periventricular/intraventricular del prematuro es de presentación frecuente, se relaciona con el bajo peso de nacimiento y es una importante causa de deterioro neurológico en el recién nacido.

Se reconoce su origen multifactorial, pero sobresalen algunos factores involucrados, como las características anatómicas del cerebro neonatal (presencia de la matriz germinal subependimaria), factores perinatales predisponentes y algunos fenómenos vasculares muy específicos del prematuro.

El presente estudio tuvo dos objetivos: 1) determinar la frecuencia relativa y gravedad de los sangrados relacionados con el peso de nacimiento y 2) medir la asociación con factores de riesgo en la población de recién nacidos de <1.750 g nacidos en la maternidad del Hospital Iturraspe de Santa Fe.

Población, material y métodos. Incluimos en esta investigación a 207 recién nacidos pretérmino, nacidos consecutivamente durante el período comprendido entre el 01/01/1999 y el 31/12/2000. Todos los pacientes estudiados ingresaron al Servicio de Neonatología y se examinaron con ultrasonografía transfontanelar durante la primera semana de vida.

Resultados. Observamos hemorragia intracerebral en el 62,3% de los niños pretérmino estudiados. Correspondieron a hemorragias leves (I y II) el 24,03% y el 75,96%, a las graves (III y IV). Los factores de riesgo que se asociaron con la ocurrencia de hemorragias graves fueron: falta de administración de corticoides prenatales, apneas, neumotórax, sepsis neonatal, parto vaginal, depresión grave, necesidad de asistencia respiratoria mecánica y de surfactante.

Conclusiones. Se evidenció mayor incidencia y gravedad de las hemorragias a menor peso de nacimiento. La falta de maduración prenatal con corticoides, apneas, sepsis, neumotórax, asistencia respiratoria, nacimiento por vía vaginal y depresión neonatal se asociaron fuertemente con los sangrados.

Palabras clave: hemorragia periventricular/intraventricular, bajo peso nacimiento, factores de riesgo, ultrasonografía cerebral.

Summary

Introduction. The incidence of intraventricular/periventricular hemorrhage in premature infants has been associated with low birthweight and is an important cause of neurodevelopmental delay. Many factors are involved in its cause, but the most important are the anatomical characteristics

of the neonatal brain, perinatal risk factors and specific vascular phenomena.

Objectives. The objectives of this prospective study were: 1) to determine the incidence (and severity) of intraventricular/periventricular hemorrhage according to birthweight and 2) to assess the relationship of perinatal risk factors.

Poblation, material and methods. The medical records and cranial ultrasound scans were evaluated for 207 infants weighing less than 1,750 g who were admitted to the neonatal intensive care unit of the Iturraspe Hospital (Santa Fe city) between January 1999 and December 2000.

Results. Intraventricular/periventricular hemorrhage was observed in 62.3%.

Conclusions. 1) A higher incidence and severity of brain bleeding occurred in infants of very low birthweight. 2) No prenatal steroids administration, apnea, sepsis, neonatal depression, and pneumothorax, seem to be strongly associated with intraventricular hemorrhage.

Key words: periventricular/intraventricular hemorrhage, very low birthweight, risk factors, brain ultrasonography.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia periventricular/intraventricular (HPV/IV) es el sangrado cerebral más común y una importante causa de secuelas neurológicas permanentes en el recién nacido pretérmino (RNPT).¹⁻⁵

La frecuencia de presentación de las hemorragias cerebrales en prematuros pequeños ha disminuido en la última década, desde el 70% hasta un 40% en la actualidad.^{1,6-10}

El primordial interés de esta investigación fue conocer la incidencia del proceso y la importancia de los factores de riesgo involucrados en nuestra unidad.

En la fisiopatogenia están involucrados muchos factores de diferentes tipos, peso específico y momento de aparición. Se describen así aspectos anatómicos y fisiopatológicos característicos del neonato pretérmino como la matriz germinal subependimaria (MGSE), factores perinatales predisponentes y fenómenos vas-

* Servicio de Neonatología Hospital J. B. Iturraspe Bv. Pellegrini 3351 (3000) Santa Fe. e-mail: fredondo@gigared.com

Aclaración de intereses: Trabajo de investigación clínica sin ningún tipo de financiación.

culares específicos, entre otros.¹¹⁻²³

Diversos autores señalaron la correlación entre el grado de hemorragia y la función neurológica ulterior. La mayoría de los prematuros que tuvieron hemorragias grados I-II (clasificación de Papile)² o leves (clasificación de Shankaran),⁴ fueron normales o presentaron déficits leves. Los que presentaron hemorragias grados III -IV (moderadas a graves) presentaron casi siempre alteraciones neurológicas graves.^{24,25}

El porvenir neurológico del RNPT con HPV/IV sería proporcional a la magnitud de la hemorragia y sus complicaciones.²⁴⁻²⁷ Se puede afirmar entonces que los pacientes con hemorragias de grados I y II corren la misma suerte de cualquier prematuro con el mismo peso de nacimiento y edad gestacional, sin sangrado.^{14,26,28,29}

En ocasiones puede aparecer dilatación ventricular secundaria a la hemorragia (entre la primera y la tercera semanas de vida), con evolución progresiva que ocasiona hidrocefalia. Este agrandamiento ventricular podría ocurrir como resultado de varios factores como: la presión directa sobre las paredes ventriculares por expansión de una hemorragia, obstrucción de los agujeros de Luschka y Magendie, reabsorción insuficiente de líquido cefalorraquídeo o producción excesiva de LCR.

La mayoría de las dilataciones ventriculares poshemorrágicas (grado III de Papile) retrogradan espontáneamente antes de los sesenta días de vida. Se presume que en ese período los agujeros de drenaje del cuarto ventrículo se destapan y permiten la descarga de los volúmenes de LCR desde los ventrículos hacia el espacio subaracnoideo.

El estudio ecográfico cerebral (EC) de rutina en los RN de muy bajo peso comenzó a utilizarse en las nurseries en las postrimerías de los años 70 para la detección de las hemorragias y los ensanchamientos ventriculares.^{30,31}

Hope afirmó que la ecografía tiene una sensibilidad diagnóstica del 82% para las HPV/IV. Esto demostró oportunamente la importancia de los exámenes ecográficos en el diagnóstico de los sangrados cerebrales neonatales.^{9,14,31}

Se describen como factores de riesgo de los sangrados: la prematuridad, necesidad de asistencia respiratoria, administración de

surfactante, neumotórax, sepsis, apneas y otros relacionados con los cuidados intensivos neonatales.^{11,18}

El peso específico de los factores involucrados conocidos es controvertido en la bibliografía y de difícil evaluación independiente. De cualquier modo, resulta de utilidad intentar valorar la fuerza de cada factor a los efectos de revisar (y eventualmente cambiar) algunas políticas de asistencia en la UCIN.

Los objetivos del presente estudio fueron: a) describir la frecuencia relativa y la gravedad de las HPV/IV según el PN, y b) valorar la importancia de cada factor de riesgo predisponente.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron en esta investigación todos los RNPT con pesos de nacimiento (PN) inferiores a 1.750 g, nacidos consecutivamente en la Maternidad del Hospital Iturraspe de Santa Fe, en el período (bienio) comprendido entre el 01/01/1999 y el 31/12/2000, inclusive. Se excluyeron los niños que presentaban dismorfias y los menores de 500 g de PN.

Se evaluaron de esta forma 207 RNPT, lo que representó un 2,7% de todos los nacidos vivos de esta maternidad durante el período referido. Todos los pacientes estudiados fueron ingresados al Servicio de Neonatología y examinados con EC transfontanelar en la unidad durante la primera semana de vida.

Empleamos para los estudios dos ecógrafos portátiles, un equipo Aloka 500 con transductores de alta frecuencia (5 y 7,5 mHz) y un equipo Toshiba, modelo Capasee II, con transductores de 5 mHz para estudios cerebrales.

Se utilizó una técnica ecográfica clásica, a través de la fontanela anterior, con cortes coronales, sagitales y parasagitales de rutina.

Los hallazgos ecográficos se clasificaron de acuerdo con Papile (grados I al IV).² El seguimiento clínico y EC fue semanal a los efectos de valorar la aparición de complicaciones.

Valoramos la asociación de factores de riesgo entre dos grupos de pacientes: a) con hemorragias grados III y IV y b) sin hemorragias y con hemorragias grados I y II. Se

ha descrito que tienen la misma evolución neurológica los RNPT sin sangrado o con hemorragias I y II.

Definición de los factores de riesgo estudiados:

- Falta de maduración con corticoides: imposibilidad de administración a la madre o dosis incompleta de betametasona de rutina antes del nacimiento.
- Depresión grave: Apgar de 5 minutos < de 6 puntos o necesidad de intubación endotraqueal en sala de recepción debido a la gravedad.
- Sepsis: infección neonatal clínica con hemocultivo positivo en algún momento de la internación neonatal.
- Neumotórax: escape de aire intrapleural con drenaje pleural bajo agua o sin él.
- Apnea: falta de estímulo respiratorio \geq 20 segundos, con desaturación o sin ella, con indicación de xantinas o sin ella.
- Administración de surfactante: inyección endotraqueal del preparado natural, extraído de pulmón bovino, a 90 mg/kg, antes de las primeras doce horas de vida independientemente del número de dosis.

Diseño del trabajo: observacional descriptivo prospectivo.

Análisis estadístico: se utilizó la prueba del Chi cuadrado (X^2) y se estimó el riesgo relativo (con OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

RESULTADOS

Observamos que la frecuencia de presentación de HPV/IV en la población estudiada fue del 62,31% (129/207). El 24,03% (31/129) correspondió a hemorragias leves (I y II) y el 75,96% (98/129) a las graves (III y IV).

Si valoramos sólo a los recién nacidos pretérmino <1.500 g y <1.000 g, la frecuencia de presentación ascendió a 59,02% (85/144) y 64,7% (33/51) respectivamente.

La presencia de hemorragias graves (III y IV) fue del 52,94% (45/85) y del 82,5% (33/40) para los de <1.500 g y <1.000 g, respectivamente.

Cuando se valoraron los factores de riesgo conocidos se halló una fuerte asociación (véase *Tabla 1*) de hemorragias graves (III y IV) con falta de administración de corticoides prenatales, apneas, neumotórax, sepsis neonatal, vía de nacimiento vaginal, depresión grave y necesidad de asistencia respiratoria (ARM) y surfactante (S).

CONCLUSIONES

La frecuencia relativa de las hemorragias intracraneanas en nuestra población fue de 62,31%. Observamos mayor frecuencia y gravedad de HPV/IV a menor PN. Se halló una fuerte asociación de las hemorragias graves con: falta de administración de corticoides prenatales, apneas, neumotórax, sepsis neonatal, vía de nacimiento vaginal, depresión grave y ARM más surfactante.

Tabla 1. Factores de riesgo en relación con hemorragia intracraneana

Factores de riesgo	HPV/IV		NO HPV/IV		OR	IC 95%	p.
	n	%	n	%			
<1.000 g PN	33	64,7	18	35,2	2,57	(2,23- 2,91)	0,001
Falta maduración CT	57	85,1	10	14,9	13,76	(13,4- 14,1)	0,00001
Nacimiento vía vaginal	70	54,2	59	45,7	2,12	(1,78- 2,46)	0,001
Depresión grave	67	54,0	57	45,9	1,97	(1,63- 2,31)	0,010
Sepsis	51	67,1	25	32,8	3,65	(3,31- 3,99)	0,00001
ARM	73	51,7	68	48,2	1,76	(1,42- 2,10)	0,010
Adm. surfactante	70	53,8	60	46,1	2,04	(1,70- 2,38)	0,014
Neumotórax	9	81,8	2	18,1	5,41	(5,07- 5,75)	0,001
Apneas	52	81,2	12	39,5	9,14	(8,80- 9,48)	0,00001

DISCUSIÓN

En forma similar a lo informado en la bibliografía, encontramos una relación directa entre el bajo peso de nacimiento con incidencia de hemorragias cerebrales.^{11,23} Por lo tanto, se deduce que cualquier acción sanitaria que logre disminuir la frecuencia del nacimiento pretérmino reducirá el número de HPV/IV, la probabilidad de hidrocefalia secundaria, así como el deterioro neurológico secundario a estos procesos.

En relación con otras investigaciones conocidas^{2,4,7-9,26} sobresale en nuestro estudio una alta frecuencia de presentación (64,7%) en menores de 1.000 g, correspondientes a los grados III y IV de Papile en la mayoría de los casos (82,5%).

La importante asociación del daño evaluado con algunos factores de riesgo en nuestro estudio (maduración pulmonar con corticoides, apneas, sepsis, neumotórax, parto vaginal y ARM) debe hacernos revalorar permanentemente las estrategias perinatales preventivas y los procedimientos en las UCIN^{5,14-17,33,34} mensurando beneficio en relación con el costo de algunas rutinas de asistencia.

En recientes investigaciones⁵ también se observó, coincidentemente con nuestro estudio, algunas pesadas asociaciones, como la falta de maduración prenatal con corticoides y la sepsis neonatal precoz.

Debido a la similar evolución neurológica a largo plazo entre los RNPT con hemorragias leves (grados I y II de Papile) y los que no tuvieron sangrados, es válido un análisis diferente entre este grupo de pacientes y los que padecieron hemorragias III y IV. Por lo que la modificación de algún factor de riesgo específico podría incidir notablemente en la frecuencia de presentación y de este modo, en el porvenir neurológico en este grupo de prematuros con hemorragias graves.²⁹

Con este panorama resulta indispensable contar con ecografía cerebral (equipos adecuados y personal entrenado) en las unidades donde se asisten prematuros.^{2,21,23,27} De este modo, cuando se presenta hidrocefalia secundaria al sangrado, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno (derivación o botón ventricular) asegurarán un mejor pronóstico neurológico a largo plazo.^{9,27,30}

Resultaría interesante poder efectuar estudios multicéntricos, incluyendo pacientes asistidos en unidades de diferente complejidad, para comparar incidencias y peso de algunos factores de riesgo. De este modo, con mayor evidencia, se podrían implementar normativas preventivas y asistenciales apropiadas en nuestro medio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Volpe JJ. Neurología del recién nacido. 4ª ed. Buenos Aires: McGraw-Hill Interamericana, 2001: 458-527.
2. Papile LA. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage. A study of infants with birth weights less than 1.500 gm. *J Pediatr* 1978; 92:529-534.
3. Perlman JM. Intraventricular hemorrhage in extremely small premature infants. *AJDC* 1986; 140:1122-1124.
4. Shankaram S. NICHD Neonatal Research Network: intracranial hemorrhage in 2.928 <1.500 g neonates. *Pediatr Res* 1991; 29:266A.
5. Linder N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003; 111(5):e 590-e 595.
6. Philip AGS. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980's. *Pediatrics* 1989; 84:797-801.
7. Van de Bor M. Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *J Perinatal Med* 1987; 15:333-339.
8. Paneth N. Incidence and timing of germinal matrix/intraventricular hemorrhage in low-birth-weight infants. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1167- 1176.
9. Sola A, Rogido M. Cuidados especiales del feto y el recién nacido. Buenos Aires: Científica Interamericana, 2001: 877-896.
10. Redondo F y col. Hemorragia intraventricular del pretérmino: ¿Fracaso de la atención neonatal? *Rev Soc Argent Pediatr (Filial Santa Fe)* 1997; 1:4-5.
11. Goddard-Finegold J. Periventricular, intraventricular hemorrhages in the premature newborn. Update on pathologic features, pathogenesis and possible means of prevention. *Arch Neurol* 1984; 41:766-771.
12. Hill A. A potential mechanism of pathogenesis for early post-hemorrhagic hydrocephalus in the premature newborn. *Pediatrics* 1984; 73:19-21.
13. Takashima S. Relationship between periventricular hemorrhage, leukomalacia and brainstem lesions in prematurely born infants. *Brain Dev* 1989; 1:121-124.
14. Kuban KCK. Hemorrhage, phenobarbital and fluctuating cerebral blood flow velocity in the neonate. *Pediatrics* 1988; 82:548-553.
15. Perlman JM. Respiratory origin of fluctuations in arterial blood pressure in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1988; 81:399-403.
16. Omar SY. Blood pressure responses to care procedures in ventilated preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74:920-924.
17. Perlman JM. Suctioning in the preterm infant:

- effects on cerebral blood flow velocity, intracranial pressure and atrial blood pressure. *Pediatrics* 1983; 72:329-334.
18. Dykes, FD. Intraventricular hemorrhage: a prospective evaluation of etiopathogenesis. *Pediatrics* 1980; 66:42.
 19. Szymonowicz W. Antecedents of periventricular hemorrhage in infants weighing 1250 g or less at birth. *Arch Dis Child* 1984; 59:13.
 20. Murton LJ. Perinatal factors, periventricular hemorrhage and mortality in very low birth weight infants. *Austr Pediatr J* 1985; 21:39-43.
 21. Patridge JC. Optimal timing for diagnostic cranial ultrasound in low-birth weight infants. Detection of intracranial hemorrhage and ventricular dilation. *J Pediatr* 1983; 102:281.
 22. Leviton A. Labor and delivery characteristics and the risk of germinal matrix hemorrhage in the low-birth-weight infants. *J Child Neurol* 1991; 6:35-40.
 23. McDonald MM. Timing and etiology of neonatal intracranial hemorrhage. *Pediatrics* 1989; 74:32-36.
 24. Gould SJ. Periventricular intraparenchymal cerebral hemorrhage in preterm infants: the role of venous infarction. *J Pathol* 1987; 151:197-202.
 25. Takashima S. Pathogenesis of periventricular white matter hemorrhages in preterm infants. *Brain Dev* 1986; 8:25-30.
 26. Armstrong DL. Neuropathologic findings in short-term survivors of intraventricular hemorrhage. *AJDC* 1987; 141:617-621.
 27. Levene M. *Neurología neonatal*. London: Churchill Livingstone, 1991.
 28. Hope PL. Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesions in the brains of very preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30:457-471.
 29. Vohr B. Effects of intraventricular hemorrhage and socioeconomic status on perceptual, cognitive and neurologic status of low birth weight infants at 5 years of age. *J Pediatr* 1992; 121:280-285.
 30. Ment LR. Risk factors for early intraventricular hemorrhage in low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1992; 121:776-783.
 31. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage. Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. En: Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3^a ed. Filadelfia: WB Saunders, 1995.
 32. Miall-Allen VM. Blood pressure fluctuation and intraventricular hemorrhage in the preterm infant of less than 31 weeks gestation. *Pediatrics* 1989; 83:65-661.
 33. Leviton A. Antenatal corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low-birth-weight newborns. *Pediatrics* 1993; 91:1083-1088.
 34. Tejani N. Method and route of delivery in the low-birth-weight vertex presentation correlated with early periventricular/intraventricular hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1987; 69:1-4.