



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO.

**INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD.
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA.**

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO.

PROYECTO TERMINAL:

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR EN RECIÉN
NACIDOS MENORES DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN EN EL HOSPITAL
REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO.**

QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO:

MARIO NIEVES TRUJILLO.

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
MÉDICA.**

**M.C. ESP. DANIEL AGUILAR SANDOVAL.
PROFESOR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA.**

**M.C. ESP. MARÍA JOSÉ PECERO HIDALGO.
ASESOR DEL PROYECTO TERMINAL.**

**DRA. EN C. EVA MARÍA MOLINA TRINIDAD.
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO.**

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el Proyecto Terminal titulado:

“EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA QUE SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO:

MARIO NIEVES TRUJILLO

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, NOVIEMBRE DEL 2019.

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO:

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA.
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD.

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA.
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA.

M.C. ESP. SUB. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DRA. EN C. EVA MARÍA MOLINA TRINIDAD
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO:

M.C. ESP. EFRAÍN BERMÚDEZ TORRES.
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO.

M.C. ESP. HÉCTOR DANIEL ARENAS LUIS.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

M.C. ESP. DANIEL AGUILAR SANDOVAL.
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA.

M.C. ESP. MARÍA JOSÉ PECERO HIDALGO.
ASESOR CLÍNICO DEL PROYECTO TERMINAL.

DR. EN C. SAÚL GONZÁLEZ GUZMÁN.
ASESOR METODOLÓGICO DEL HRAEZ.



Handwritten signature in blue ink over a horizontal line.

Handwritten signature in black ink over a horizontal line.

Handwritten signature in black ink over a horizontal line.

Handwritten signature in black ink over a horizontal line.

Handwritten signature in black ink over a horizontal line.

Handwritten signature in black ink over a horizontal line.



AGRADECIMIENTOS:

A mis padres y mi hermano, por ser siempre el motor que necesito para día a día dar lo mejor de mí, por todos los valores y enseñanzas que con los años me han formado como la persona que soy ahora.

A mi abuela, quien siempre me brindó su apoyo incondicional y que el día de hoy estaría orgullosa de mí.

A mis profesores, quienes de muchas maneras han generado el conocimiento que hoy plasmo en este trabajo.

Gracias.

ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN:	5
ANTECEDENTES:	6
JUSTIFICACIÓN:	8
OBJETIVO:	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	9
HIPÓTESIS:	9
DISEÑO METODOLÓGICO:	10
MARCO TEÓRICO:	12
PROPUESTA DE SOLUCIÓN:	21
ANÁLISIS:	22
CONCLUSIONES:	34
RECOMENDACIONES:	35
SUGERENCIAS:	36
BIBLIOGRAFÍA:	37
ANEXOS:	44

INTRODUCCIÓN:

La OMS define como prematuridad como todo recién nacido menor de 37 semanas de gestación (SDG)¹.

Los niños prematuros se dividen en subcategorías en función de la edad gestacional:

- Prematuros extremos (menos de 28 SDG).
- Muy prematuros (28 a 32 SDG).
- Prematuros moderados a tardíos (32 a 37 SDG).

El parto inducido y el parto por cesárea no deben planificarse antes de que se hayan cumplido 39 SDG, salvo que esté indicado por razones médicas¹.

Cada año nacen en el mundo unos 15 millones de bebés antes de llegar a término, es decir, más de uno en 10 nacimientos. Aproximadamente un millón de niños prematuros mueren cada año debido a complicaciones en el parto. Muchos de los bebés prematuros que sobreviven sufren algún tipo de discapacidad de por vida, en particular, discapacidades relacionadas con el aprendizaje y problemas visuales y auditivos².

A nivel mundial, la prematuridad es la primera causa de mortalidad en los niños menores de cinco años. En casi todos los países que disponen de datos fiables al respecto, las tasas de nacimientos prematuros están aumentando¹.

Las tasas de supervivencia presentan notables disparidades entre los distintos países del mundo. En contextos de ingresos bajos, la mitad de los bebés nacidos a las 32 SDG (dos meses antes de llegar a término) mueren por no haber recibido cuidados sencillos y costo eficaz, como aportar al recién nacido calor suficiente, o no haber proporcionado apoyo a la lactancia materna, así como por no brindar atención básica para combatir infecciones y problemas respiratorios. En los países desarrollados, prácticamente la totalidad de estos bebés sobrevive. El uso deficiente de la tecnología en entornos de ingresos medios está provocando una mayor carga de discapacidad entre los bebés prematuros que sobreviven al periodo prenatal¹.

ANTECEDENTES:

La hemorragia intraventricular (HIV) es la forma más frecuente de hemorragia intracraneal neonatal y es característica del prematuro, iniciándose típicamente en la matriz germinal, que es una zona conformada por células precursoras de la glía ricamente vascularizada³.

Esta zona está 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 presión arterial.

Alrededor de doce mil bebés prematuros desarrollan HIV cada año solo en los Estados Unidos⁴.

La incidencia en los recién nacidos menores de 1500 g disminuyó de un 50% a principio de los 80's hasta un 20% a finales de esa década, la cual aumenta con el grado de prematuridad, con predominio en aquellos que pesan menos de 1000 g al nacer. En neonatos con peso entre 500 a 750 g; la incidencia reportada es de un 45%⁵.

En Latinoamérica la incidencia de HIV es variable; en Argentina 40%⁶, en Colombia del 29.8%⁷ y, en México, EN Monterrey un 62%⁸, mientras que en la Ciudad de México en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" fue del 6.1%⁹.

En algunos países se han hecho estudios para determinar la frecuencia de la HIV y hemorragia parenquimatosa en prematuros en donde se ha hallado que es del 10 al 20% en neonatos de 1000-1500 g y hasta del 70% en los menores de 700 g; en otros estudios se ha encontrado en el 25% de los menores de 750 g, 16% en los de 750 a 1000 g, 11% en los de 1000 a 1250 g y 3% en los de 1250 a 1500 g; en este estudio se encontraron diferencias significativas debidas al uso de la tecnología con la que cuentan las unidades de cuidados intensivos en que se atendió a estos pacientes¹⁰.

El 85% de las HIV se presentan en las primeras 72 horas posparto y el 95% ya son evidentes al finalizar la primera semana de vida⁷.

La HIV reduce la supervivencia de los bebés prematuros y aumenta el riesgo de una serie de secuelas neurológicas. Se ha informado una tasa de mortalidad más alta en los bebés prematuros con HIV grave en comparación con los niños sin HIV. Los bebés prematuros con HIV moderada a grave (grado IIIa-IIIb de Clasificación de Volpe) tienen un alto riesgo de presentar hidrocefalia posthemorrágica, parálisis cerebral y retraso mental, mientras que los recién nacidos con HIV leve (grado I-II) tienen riesgo de discapacidades en el neurodesarrollo^{11, 12}. Aproximadamente del 45–85% de los bebés prematuros con HIV moderada a grave desarrollan déficits cognitivos importantes y aproximadamente el 75% de estos niños necesitan educación especial en la escuela¹³. Roze (2009) ha demostrado un mejor resultado funcional de los lactantes prematuros sobrevivientes de HIV y leucomalacia periventricular que lo que se estipulaba anteriormente¹⁴.

JUSTIFICACIÓN:

La búsqueda de la prevalencia e incidencia de la HIV en nuestro centro hospitalario, así como los factores modificables asociados al desarrollo de la misma, pueden dar inicio al estudio de las repercusiones sociales, familiares y económicas generadas por dicha patología, siendo la base para formular estrategias de prevención que mejoren el impacto generado por la HIV en la población pediátrica atendida en nuestro hospital y en México.

OBJETIVO:

Identificar los factores de riesgo más frecuentes asociados al desarrollo de HIV en menores de 32 SDG en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango (HRAEZ).

Objetivos específicos:

- Determinar la incidencia de HIV en los Recién Nacidos Pretérmino (RNPT) menores de 32 SDG en el HRAEZ.
- Esclarecer el porcentaje de RNPT menores de 32 SDG que presentó HIV catastrófica (grado IIIa y IIIb).
- Describir factores de riesgo modificables para el desarrollo de HIV en menores de 32 SDG.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La HIV es una de las principales comorbilidades asociadas a la prematurez, siendo una de las causas más frecuentes para estancia intrahospitalaria prolongada, complicaciones asociadas a la misma (sepsis neonatal, displasia broncopulmonar y desnutrición) y secuelas directas de la HIV (Parálisis cerebral infantil, hidrocefalia y epilepsia sintomática) que condicionan aumento en el consumo de insumos hospitalarios, elevación de los gastos familiares, así como disminución de la calidad de vida familiar y del paciente.

HIPÓTESIS:

Dada la naturaleza descriptiva y observacional de este estudio no se requieren de hipótesis estadísticas para contrastar.

DISEÑO METODOLÓGICO:

- Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, de casos y controles.

Mediante muestreo no probabilístico, en el periodo comprendido entre Enero 2014-Diciembre 2018 de acuerdo al registro de ingresos al área de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y la Unidad de Terapia Intermedia Neonatal (UTIN) del HRAEZ se revisaron los expedientes de todos los recién nacidos menores de 32 SDG ingresados, identificándose a los que desarrollaron HIV y a los que no. Posteriormente se registraron las variables a examinar en una base datos para su análisis estadístico descriptivo mediante tablas de contingencia, porcentajes y media según sea el caso de las variables estudiadas.

Grupo control: RNPT menores de 32 SDG que no desarrollaron HIV durante su estancia, diagnosticados mediante Ultrasonido (USG) transfontanelar de acuerdo a la Clasificación de Volpe (Anexo 1) en la primera semana de vida extrauterina.

Grupo casos: RNPT menores de 32 SDG que desarrollaron HIV en la primer semana de vida extrauterina diagnosticados mediante USG transfontanelar de acuerdo a la Clasificación de Volpe.

Criterios de inclusión:

- RNPT menores de 32 SDG de acuerdo a Escala de Capurro 2 y/o Escala de Ballard (Anexos 2 y 3).

Criterios de exclusión:

- Malformaciones congénitas visibles.
- Productos mayores de 32 SDG o menores de 26 SDG de acuerdo a Escala de Capurro 2 o Escala de Ballard.
- Muerte dentro de la primera semana de vida extrauterina sin diagnóstico de HIV mediante USG transfontanelar.
- Expediente clínico incompleto.

Factores de riesgo prenatales:

- Ciclo completo con esteroides (Dexametasona 12 mg o Betametasona 6 mg).
- Vía del nacimiento.
- Comorbilidades maternas (Cervicovaginitis, Ruptura Prematura de Membranas (RPM), Preeclampsia/Eclampsia, Placenta previa, Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinserta (DPPNI)).
- Uso de sulfato de magnesio en la madre dentro de las 24 horas previas al nacimiento.

Factores de riesgo postnatales:

- Género.
- Peso al nacimiento menor a 1500 g.
- Ventilación con presión positiva (VPP) durante la reanimación neonatal.
- Manejo hemodinámico con carga de cristaloides en la primera semana de vida extrauterina.

MARCO TEÓRICO:

La patogenia de la HIV es multifactorial y se asocia principalmente a: A) La fragilidad de la vasculatura de la matriz germinal, B) La alteración del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y C) Los trastornos plaquetarios y de la coagulación. Varios factores de riesgo incluyen parto vaginal, bajo puntaje de calificación de Apgar, síndrome de dificultad respiratoria grave, neumotórax, hipoxia, hipercapnia, convulsiones, conducto arterioso permeable (PCA), trombocitopenia, infección y otros predisponentes al desarrollo de HIV. Estos factores de riesgo parecen inducir la HIV principalmente al alterar el FSC. Sin embargo, la trombocitopenia contribuye a la HIV al causar insuficiencia hemostática¹⁵.

A. Fragilidad de la vasculatura de la matriz germinal.

Los RNPT sangran principalmente en la matriz germinal y no en las zonas corticales o la sustancia blanca, lo que sugiere que hay una debilidad intrínseca en la vasculatura de la matriz germinal en comparación con las otras regiones del cerebro. Las uniones endoteliales estrechas, la membrana basal, los pericitos y los pies terminales de los astrocitos que envuelven los vasos sanguíneos constituyen la barrera hematoencefálica, y la inmadurez o debilidad de cualquiera de estos componentes puede causar la fragilidad de la vasculatura de la matriz germinal¹⁵.

A.1. Morfología de la vasculatura de la matriz germinal: La densidad y el área de la sección transversal de los vasos sanguíneos son más grandes en la matriz germinal, seguidos por la corteza cerebral y luego la materia blanca para todas las edades gestacionales (17–40 SDG). La densidad vascular y el área de la vasculatura en sección transversal aumentan significativamente con el avance de la edad gestacional en las tres regiones del prosencéfalo: matriz germinal (MG), corteza cerebral y materia blanca, de igual manera, los vasos sanguíneos en la MG son circulares en la sección coronal (indicando inmadurez de dicha vasculatura), mientras que los vasos sanguíneos en la corteza cerebral y la materia blanca son planos¹⁶. La rica vascularidad de esta zona es para satisfacer la alta demanda

metabólica de células precursoras neuronales que proliferan y maduran en esta región. De igual manera este aumento de vascularidad aumenta la probabilidad de hemorragia en comparación con las regiones cerebrales vasculares bajas; sin embargo, esto no explica completamente el mecanismo de su fragilidad intrínseca y su propensión a la hemorragia¹⁵.

A.2. Uniones endoteliales estrechas de la matriz germinal: La unión estrecha está compuesta por tres proteínas integrales de membrana; claudina, ocludina y moléculas de adhesión de unión, así como varias proteínas accesorias citoplasmáticas: ZO1, ZO2, ZO3, cingulina, entre otras. Las moléculas de unión estrecha fomentan la adhesión entre las células endoteliales y, por lo tanto, contribuyen a la integridad estructural de los vasos sanguíneos. Se han realizado estudios *post mortem* en RNPT y de término, en donde la inmunohistoquímica y el análisis de transferencia Western han demostrado que la expresión de estas moléculas es similar en la matriz germinal, la corteza cerebral y la sustancia blanca; esto demuestra que es poco probable que las uniones endoteliales estrechas sean responsables de la propensión de la vasculatura de esta zona a la hemorragia¹⁷.

A.3. Cobertura perivascular por los pies de los astrocitos en la matriz germinal: Los pies terminales de astrocitos se extienden por la vasculatura cerebral para formar una barrera hematoencefálica y se consideran proveedores de integridad estructural de los vasos sanguíneos. La cobertura perivascular por los pies de estas células se ha evaluado en el cerebro de fetos prematuros y de término, en donde los análisis de imágenes de alta resolución han revelado que la cobertura perivascular por la proteína glial fibrilar ácida (GFAP) es menor en la matriz germinal en comparación con la corteza cerebral o la sustancia blanca¹⁸. Como la GFAP proporciona forma y resistencia mecánica de estas células, la expresión reducida de GFAP en los pies de los astrocitos podría contribuir a la fragilidad de la vasculatura de la MG. Los glucocorticoides prenatales reducen la incidencia de la HIV; hay una falta de datos *in vivo*, sin embargo, los estudios *in vitro* han demostrado que los glucocorticoides regulan al alza el GFAP, la escasez de la GFAP en los pies perivasculares de la

vasculatura de esta zona podría contribuir a su fragilidad y propensión a la hemorragia¹⁸. También es probable que los glucocorticoides prenatales protejan contra la HIV mediante la regulación al alza de GFAP en los pies de los astrocitos¹⁹.

A.4. La lámina basal vascular de la matriz germinal es deficiente en fibronectina: La lámina basal en la vasculatura cerebral está compuesta de laminina, colágeno, fibronectina y heparansulfato de proteoglicano y perlecán²⁰. Los ratones diseñados para eliminar el gen de fibronectina, colágeno IV, laminina o perlecán han revelado que estas moléculas son esenciales para la formación de vasos sanguíneos y su estabilización. Además, la fibronectina promueve la adhesión celular, la migración celular y la organización citoesquelética, así como su polimerización controla la estabilidad de la matriz extracelular al proporcionar resistencia a la tracción y mecánica en los tejidos¹⁹.

Teniendo como premisa lo anterior, varios investigadores han evaluado la lámina basal en modelos animales y cerebros *post mortem* de bebés prematuros humanos en donde el estudio molecular completo ha mostrado niveles de proteína fibronectina significativamente más bajos en la matriz germinal en relación con el manto cortical o la sustancia blanca, sin embargo, la expresión de laminina, perlecán y colágeno son similares en las tres regiones del cerebro. Se encontró que el tratamiento prenatal con betametasona en dosis bajas aumenta la expresión de la fibronectina¹⁷. Debido a que la presencia de la fibronectina en la matriz extracelular estabiliza la vasculatura y los ratones sin fibronectina presentan hemorragia cerebral con muerte embrionaria, la disminución de la expresión de la fibronectina en la matriz germinal puede contribuir a la fragilidad selectiva de los vasos sanguíneos en esta región cerebral, resulta indispensable su estudio así como el de terapias que regulen la expresión de la misma como medida protectora ante HIV²².

El Factor de Crecimiento Transformante B1 (TGFB-1) se encarga de elevar la expresión de fibronectina en la membrana basal de la matriz germinal, por lo que se ha entendido que su baja expresión en ésta puede contribuir a niveles bajos de

fibronectina, sin embargo, esta no resulta su única función, por lo que terapias que promuevan su sobreexpresión pueden no resultar benéficas en los pacientes¹⁵.

A.5. La escasez de pericitos en la matriz germinal: Los pericitos son células de la microvasculatura (capilares, vénulas y arteriolas) que se envuelven alrededor de las células endoteliales. Proporcionan estabilidad e integridad estructural a la microvasculatura. Están involucrados en diferentes etapas de la angiogénesis, incluyendo la iniciación, la extensión, la migración y la maduración de los vasos sanguíneos²¹. Con el inicio de la angiogénesis, degradan la lámina basal, migran fuera de los vasos sanguíneos y regulan la proliferación y migración endotelial. Hacia el final de la angiogénesis, retoman su posición y refuerzan el vaso sintetizando la matriz extracelular y la diferenciación endotelial. Al menos cuatro sistemas de ligando-receptor regulan el reclutamiento de pericitos y la maduración de los vasos, siendo los ligandos TGFB-1, PDGF-B, angiopoyetina y esfingosina-1 Fosfato²⁴.

El TGFB-1 contribuye a la estabilización de los vasos sanguíneos mediante la diferenciación de los pericitos de las células mesenquimales, estos se han cuantificado en secciones de cerebro en muestras de autopsia de fetos y bebés prematuros, encontrando que son menores en la vasculatura de la matriz germinal que en la corteza o la sustancia blanca, lo cual puede contribuir a su propensión a la hemorragia, así como la baja expresión de TGFB-1 podría ser la base de la escasez de pericitos en su vasculatura²².

A.6. Angiogénesis rápida en la vasculatura de la matriz germinal: La matriz germinal exhibe rápida proliferación endotelial y, en consecuencia, los niveles de VEGF y angiopoyetina-2 son más altos en la matriz germinal que en la corteza cerebral o la sustancia blanca, siendo esta mayor en fetos prematuros que cesa a los 7 días de vida en comparación con recién nacidos de término en quienes termina un par de horas ulteriores al nacimiento.

Se observó que la supresión de VEGF por Celecoxib prenatal reducía la incidencia de HIV inducida por glicerol en modelos animales²⁴. Por lo tanto, el tratamiento con estos agentes antiangiogénicos suprime la proliferación endotelial, reduce la

densidad vascular e incrementa la cobertura de pericitos en los vasos sanguíneos de la matriz germinal²³.

Con base en este par de estudios^{23,24} se ha demostrado los efectos del uso de inhibidores de la COX-2 prenatales en la angiogénesis, así como del bloqueo de VEGFR2, lo que podría minimizar la proliferación de la vasculatura de la matriz germinal y proporcionar estabilización vascular al mejorar la cobertura de los pericitos y maduración de la lámina basal. Por lo tanto, la terapia antiangiogénica prenatal en dosis bajas durante un período corto (2–3 días) es prometedora en la prevención de la HIV, lo cual obliga a continuar con su investigación²³.

A.7. Recambio endotelial elevado en la matriz germinal: La matriz germinal alberga células precursoras neuronales y gliales, que se encuentran en diferentes etapas de proliferación, migración y maduración²⁵. Esto indica una alta demanda metabólica y requerimiento de oxígeno. En particular, VEGF y Angiopoyetina-2 son más altos en la MG que en la corteza o la materia blanca; y la hipoxia es un desencadenante clave de estos factores de crecimiento. Se realizó un experimento mediante inmunohistoquímica en cerebros de conejos recién nacidos en el que sugiere un nivel más bajo de oxígeno en el tejido (hipoxia relativa) en la matriz germinal en comparación con las otras regiones del cerebro. Sin embargo, el hallazgo de hipoxia fisiológica en la matriz germinal necesita confirmación mediante el uso de otros métodos, como el microelectrodo de oxígeno. En conjunto, la matriz germinal podría ser hipóxica, como resultado del rápido consumo de oxígeno, lo que desencadena la producción de VEGF y angiopoyetina-2²⁶.

En estos estudios se concluye que la fragilidad de esta zona cerebral se puede atribuir a la falta de pericitos y la inmadurez de la lámina basal en los vasos angiogénicos abundantemente presentes. La remodelación capilar rápida en la vasculatura se puede atribuir a la hipoxia fisiológica distintiva de esta región del cerebro, que posiblemente resulte de su alta actividad metabólica y consumo de oxígeno de sus células precursoras neurales²⁵.

B. Fluctuación en el flujo sanguíneo cerebral.

La fluctuación del FSC está asociada con el desarrollo de HIV. La técnica Doppler se ha utilizado para medir la velocidad del FSC en los bebés prematuros con Síndrome de Dificultad Respiratoria que reciben un ventilador mecánico el primer día de vida. Se delinean dos patrones de velocidad de FSC: un patrón de FSC estable o fluctuante. Un patrón de FSC estable consiste en un pico y un canal iguales de la velocidad del flujo sistólico y diastólico, mientras que un patrón de FSC fluctuante comprende una alteración continua en la velocidad del flujo sanguíneo sistólico y diastólico. Los neonatos con una velocidad de FSC fluctuante tienen una mayor incidencia de HIV en comparación con los bebés con un patrón de FSC estable²⁵. Es importante destacar que la eliminación de la velocidad de FSC fluctuante mediante relajantes musculares como lo es el Pancuronio IV han mostrado mejoría en la incidencia de HIV²⁶. A medida que la parálisis evita la asincronía entre la respiración del bebé y la del ventilador, la fluctuación de la FSC disminuye y se genera un patrón estable. Sin embargo, el uso de rutina del agente bloqueador neuromuscular en recién nacidos en ventilación mecánica no se recomienda debido a la incertidumbre con respecto a los efectos adversos neurológicos y pulmonares a largo plazo de este medicamento. Las modalidades actuales de ventilación que ahora se practican ampliamente en las UCIN modernas en todo el mundo, las cuales sincronizan la respiración del paciente y la máquina, reducen la fluctuación de la velocidad de la FSC en bebés²⁷.

B.1. Presión pasiva del flujo sanguíneo cerebral: La autorregulación cerebral es una capacidad de los vasos cerebrales para mantener una FSC relativamente constante a pesar de la fluctuación de la presión arterial. Los bebés prematuros enfermos no son capaces de mantener un FSC constante en la meseta autorreguladora, por lo que presentan una presión pasiva de la circulación cerebral. La autorregulación cerebral se ha evaluado mediante el aclaramiento de xenón y, más recientemente, mediante Doppler, espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) o espectroscopía con resolución espacial (SRS) en donde se ha demostrado que una evaluación

estática única del FSC por aclaramiento de xenón o NIRS puede dar como resultado una interpretación errónea, mientras que el monitoreo continuo del FSC por SRS se considera un método preferido para evaluar la autorregulación deteriorados, por lo cual, parecen no estar relacionados con la HIV, pero al igual se necesita mayor cantidad de estudios²⁸.

B.2. Presión arterial anormal, presión venosa cerebral y otras complicaciones de la prematuridad: La hipotensión es un diagnóstico en 20 a 45% de los bebés prematuros, mientras que la hipertensión es poco frecuente en estos recién nacidos^{29,30}. Varios investigadores han demostrado que la hipotensión sistémica predispone a la HIV^{31,32}. Otros investigadores, sin embargo, no han encontrado asociación entre hipotensión e HIV^{33,34,35}. Las elevaciones de la presión venosa cerebral (CVP) han sido implicadas en contribuir a la aparición de HIV. De hecho, se ha demostrado que la hemorragia de la matriz germinal es principalmente de origen venoso en una evaluación de los materiales de autopsia en bebés prematuros. Es importante destacar que la CVP se eleva en el neumotórax y durante la ventilación mecánica o cualquier ventilación con presión positiva; y una alta CVP podría reducir la presión de perfusión cerebral (CPP)³⁶.

Existe un desacuerdo sobre el papel patogénico de la infusión rápida de bicarbonato de sodio o fluidos hiperosmolares en la HIV^{37,38}. Estos factores pueden contribuir potencialmente a la HIV al causar un aumento episódico en el FSC. Una infusión rápida de bicarbonato de sodio también puede resultar en un alto nivel de CO₂ arterial que puede causar vasodilatación cerebral. Los bebés prematuros enfermos en UCIN se someten a una serie de eventos que incluyen hipercarbia, hipoxia, apnea, bradicardia, ausencia de cierre del conducto arterioso, necesidad de presión alta del ventilador y otros, lo que podría ocasionar una fluctuación de la presión arterial y alteración de la hemodinámica cerebral. De acuerdo a esto, no se ha logrado dilucidar de manera clara el papel de dichos factores en el desarrollo de HIV³⁶.

B.3. Regulación del flujo sanguíneo cerebral: mecanismos celulares y moleculares: La circulación cerebral está equipada con mecanismos de protección para garantizar un suministro adecuado de sangre al cerebro. Uno de estos mecanismos es la autorregulación cerebral y el otro es la hiperemia funcional. La autorregulación cerebral, una capacidad inherente para mantener un FSC en estado relativamente estable a pesar de la fluctuación en la presión arterial, se atribuye a una capacidad intrínseca de las células musculares lisas y los pericitos para contraerse o relajarse para minimizar la variación del FSC (respuesta miogénica)³⁸.

La hiperemia funcional implica un aumento del FSC inducido por la actividad neuronal para satisfacer la demanda metabólica local. Este es un evento bien coordinado que involucra neuronas, astrocitos y células vasculares³⁹. Los efectos vasodilatadores de la adenosina están medidos por el AMPc a través de los canales KATP en los músculos lisos vasculares, tanto el óxido nítrico como la adenosina son reguladores clave de la hiperemia funcional⁴⁰. La indometacina utilizada para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos prematuros reduce el FSC⁴¹.

C. Trastornos de la hemostasia: Alteraciones de las plaquetas, coagulación y citocinas.

Varios estudios han demostrado que la trombocitopenia es un factor de riesgo para la HIV^{41,42}. El papel de la coagulopatía en la patogénesis de la HIV no se ha demostrado de forma concluyente. Existe evidencia preliminar que sugiere un papel para los genes de las citoquinas como modificadores de riesgo para la HIV⁴³.

A pesar de los grandes esfuerzos realizados para dilucidar la patogenia y prevenir la HIV en las últimas décadas, la prevención de la HIV sigue siendo un problema sin resolver. La alteración de la FSC y la fragilidad de la vasculatura de la matriz germinal contribuyen principalmente al desarrollo de la HIV. Por lo tanto, determinar los medios para restablecer efectivamente el FSC normal sin el uso de sedantes dañinos y agentes paralíticos o para mejorar la estabilidad de la vasculatura de la

matriz germinal pueden potencialmente conducir a una estrategia válida en la prevención de la HIV⁴².

D. Prevención:

Dado que la HIV se atribuye principalmente al aumento de la fragilidad vascular y la alteración en la CBF, las estrategias de manejo están dirigidas a fortalecer la vasculatura de la matriz germinal y a estabilizar la CBF⁴⁴.

D.1. Tratamientos farmacológicos prenatales para prevenir la HIV.

D.1.1. Glucocorticoides: El efecto benéfico de los glucocorticoides (GC) prenatales se atribuye a la estabilización de la microvasculatura de la matriz germinal y al alivio de la alteración en el FSC. Los GC prenatales, como se discutió anteriormente, suprimen la angiogénesis en la microvasculatura de la matriz germinal y, por lo tanto, disminuyen la vasculatura naciente y frágil, que es propensa a la hemorragia. Los lactantes tratados con GC prenatales exhiben una mayor cobertura de pericitos, niveles más altos de fibronectina y más GFAP en los pies de los astrocitos de los vasos sanguíneos de la matriz germinal en comparación con los recién nacidos no tratados^{45, 46}.

D.2. Tratamientos farmacológicos posnatales para prevenir la HIV.

D.2.1. Indometacina: La indometacina es un fármaco comúnmente utilizado en recién nacidos pretérmino para cerrar el conducto arterioso permeable, quien ha demostrado que previene la HIV en varios ensayos clínicos. La maduración de la lámina basal tras el tratamiento con indometacina puede atribuirse a la inhibición de la COX2, que suprime la angiogénesis y madura la vasculatura de la matriz germinal²⁴.

En un par de ensayos clínicos el tratamiento con indometacina ha demostrado un beneficio a corto plazo de reducir la incidencia de HIV^{47,48}.

La profilaxis con indometacina tiene beneficios inmediatos de la reducción del conducto arterioso permeable sintomático y la HIV grave; sin embargo, esto no afecta los resultados del desarrollo neurológico a largo plazo. Por lo tanto, no se recomienda la indometacina para la profilaxis de rutina contra la HIV⁴⁶.

PROPUESTA DE SOLUCIÓN:

Dada la metodología descriptiva y observacional de este estudio no se planteó una propuesta de solución real, sin embargo, se encontraron factores de riesgo modificables para el desarrollo de HIV en menores de 32 SDG (Evitar el uso de cargas con cristaloides en menores de 28 semanas, validar el uso de sulfato de magnesio en pacientes preeclámpticas/eclámpticas, esquemas completos de esteroides prenatales) que podrían ayudar en la mejora en la atención cuando se trate de esta patología, los cuales se describen detalladamente en las sugerencias y recomendaciones de este trabajo.

ANÁLISIS:

Se registraron 630 nacimientos en un periodo comprendido de enero del 2014 a diciembre del 2018, en donde se encontraron 64 pacientes menores de 32 SDG ingresados en las áreas de UCIN-UTIN, representando el 10.1% de los nacimientos, siendo similar a lo reportado en México en el 2015 por la Secretaría de Salud⁵³. De los 64 pacientes, 48% presentaron HIV, mientras que 52% no presentaron HIV. Esto, comparado con lo descrito en la literatura^{6,7,8,9,10} en donde se describen tasas entre 20-30% resulta en una elevada incidencia de HIV en nuestra población, siendo aproximadamente el doble de la reportada mundialmente. Sin embargo, nuestro grupo de trabajo fue en menores de 32 SDG, mientras que en otros estudios se incluyeron pacientes hasta de 36 SDG, los cuales son menos propensos al desarrollo de HIV.

De acuerdo a la clasificación ultrasonográfica de Volpe, de los 31 pacientes que presentaron HIV, el 39% desarrolló HIV catastrófica (grado IIIa y IIIb), el cual se encuentra dentro del porcentaje descrito internacionalmente (30- 70%)^{6, 7, 8, 9, 10}, lo cual podría traducir que la atención que se brinda al paciente pretérmino, desde su manejo prenatal hasta posnatal ha mejorado en el desarrollo de esta variedad crítica de HIV.

Tabla 1: Indicencia de HIV en el HRAEZ.

Hemorragia	Nº	Porcentaje
Sin HIV	33	52%
Con HIV	31	48%
Grado I	16	51.6%
Grado II	3	9.6%
Grado IIIa	7	22.6%
Grado IIIb	5	16.2%
Total	64	100%

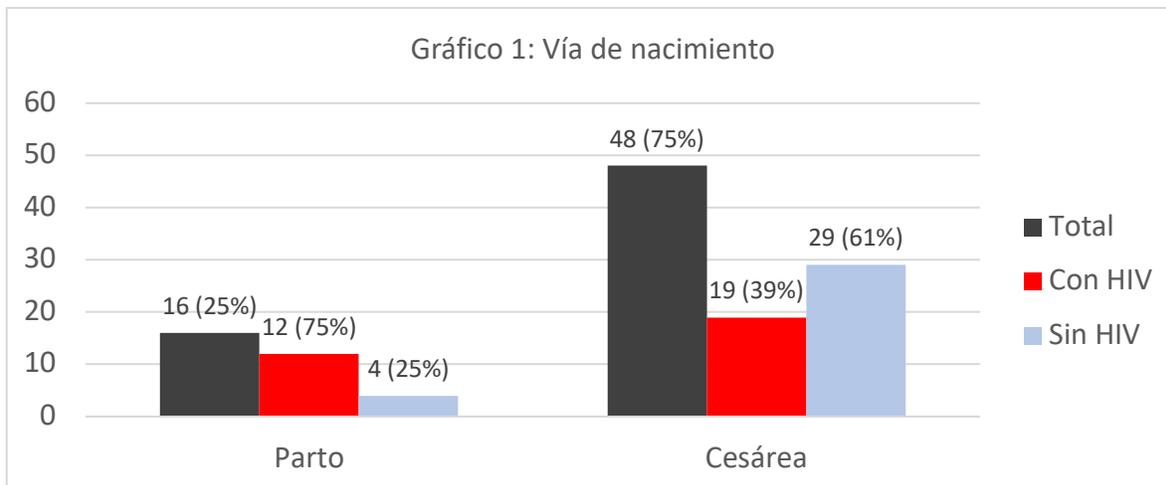
Tabla 2: Incidencia de HIV grado IIIa y grado IIIb.

Edad gestacional (SDG)	26	%	27	%	28	%	29	%	30	%	31	%	32	%	Total
Pacientes con HIV	6		4		9		3		5		1		3		31(100%)
Pacientes con HIV grado IIIa o IIIb	3	50%	3	75%	6	66%	0		0		0		0		12 (39%)
Uso de VPP	3	100%	2	66%	5	83%	0		0		0		0		10(83%)
Uso de carga con cristaloides	3	100%	3	100%	6	100%	0		0		0		0		12(100%)

Existen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de HIV, en este estudio se analizaron 8 de los más frecuentemente descritos en la literatura, siendo: 1) La vía del nacimiento, 2) Patología materna perinatal, 3) Uso de esteroides prenatales, 4) Género, 5) Peso al nacimiento, 6) Uso de ventilación con presión positiva, 7) Edad gestacional, 8) Manejo hemodinámico con carga de cristaloides.

1) Se registraron 16 nacimientos por parto (25%), mientras que 48 se obtuvieron por vía cesárea (75%). Se encuentra bien documentado que los nacimientos en menores de 32 semanas se ven propiciados por complicaciones perinatales, culminando con la interrupción de urgencia por vía abdominal¹, siendo nuestros resultados similares a estos estándares internacionales. De los nacimientos por parto el 75% desarrolló HIV, mientras que el 39% de los nacimientos por cesárea cursaron con HIV. Se realizó análisis mediante tablas de contingencia y prueba exacta de Fisher en donde se encontró un valor de Chi cuadrado de 4.69, con un valor de p de 0.0152, siendo estadísticamente significativo, sugiriendo que en nuestra unidad hospitalaria el nacimiento por parto resulta un factor de riesgo para el desarrollo de HIV. De igual manera, la incidencia de HIV en los nacimientos por cesárea no resulta despreciable.

Esta información concuerda con los estudios reportados por Ferreyra M⁶, Ayala A⁷, Barragán J⁸ y Cervantes M⁹, en los cuales el nacimiento por parto también fue un factor de riesgo para cursar con HIV.



2) Dentro de la patología materna perinatal, se englobaron: 2.1) Cervicovaginitis, 2.2) Ruptura Prematura de Membranas, 2.3) Preeclampsia/Eclampsia, 2.4) Placenta previa, 2.5) DPPNI, 2.6) Ninguna.

2.1) La cervicovaginitis materna se presentó en 42% de los nacimientos. Se ha descrito que la cervicovaginitis materna ha sido una causa bien establecida de parto pretérmino, al estimular las contracciones uterinas por irritación ocasionada por los gérmenes que infectan esta región anatómica⁴⁹. En países de primer mundo, la asociación entre parto pretérmino y cervicovaginitis ha disminuído en los últimos años, sin embargo, en países en vías de desarrollo sigue siendo una causa frecuente del mismo, condicionando el incremento de RNPT. En nuestro país no hay reportes que describan el porcentaje de nacimientos pretérmino secundario a cervicovaginitis materna.

De estos 27 nacimientos, 44% cursaron con hemorragia intraventricular, mientras que 56% pacientes cursaron libres de HIV.

Se aplicó prueba de Chi cuadrado con resultado de 0.014 con 1 grado de libertad con Prueba exacta de Fisher, con un valor de $p=0.0567$, lo cual no se considera estadísticamente significativa, siendo que por sí sola pareciera no representar un factor de riesgo para desarrollo de HIV. A nivel internacional⁴ los estudios no arrojan resultados contundentes sobre la presencia de cervicovaginitis como factor de

riesgo para el desarrollo de esta patología, siendo nuestro resultado concordante con lo descrito en dicha bibliografía.

2.2) Dentro de las pacientes con cervicovaginitis, la Ruptura Prematura de Membranas (RPM) se encontró en 14 nacimientos (22%), la cual se ha definido en la literatura como una causa conocida de RPM⁴⁹. De estos 14 pacientes, 28% desarrolló HIV, mientras que 72% no desarrollaron HIV.

Con un valor de $p= 0.057$ no demostró asociación entre la RPM y la HIV, ahora, si bien dicha entidad ha demostrado condicionar el desarrollo de sepsis, choque séptico, uso de antibióticos de amplio espectro, enterocolitis necrotizante y estancia hospitalaria prolongada, sin embargo, no existen reportes acerca de si la RPM condiciona el desarrollo de HIV, por lo cual, lo obtenido en este estudio no cambia la perspectiva que se tiene acerca de esta condición materna.

2.3) La Preeclampsia/Eclampsia estuvo presente en 16 nacimientos (25%). En esta entidad, existe un defecto en la placentación y un fallo en la reorganización de las arterias espirales, lo que conlleva a liberación de factores tóxicos circulantes con disfunción endotelial, vasoconstricción y estado de hipercoagulabilidad⁵⁰, para lo cual, el único tratamiento definitivo para evitar la mortalidad perinatal es la interrupción del embarazo. A diferencia de la cervicovaginitis, la Preeclampsia/Eclampsia es la principal causa de parto pretérmino en países desarrollados¹.

Siendo México un país considerado en vías de desarrollo, nuestros resultados concuerdan con lo descrito internacionalmente, ya que la incidencia de cervicovaginitis (47%) es mayor a la de preeclampsia (25%).

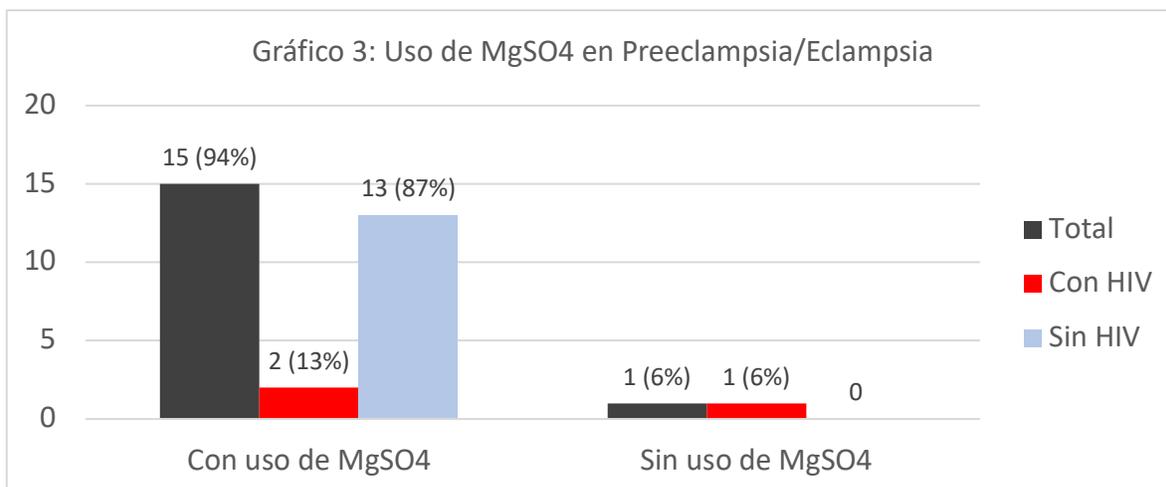
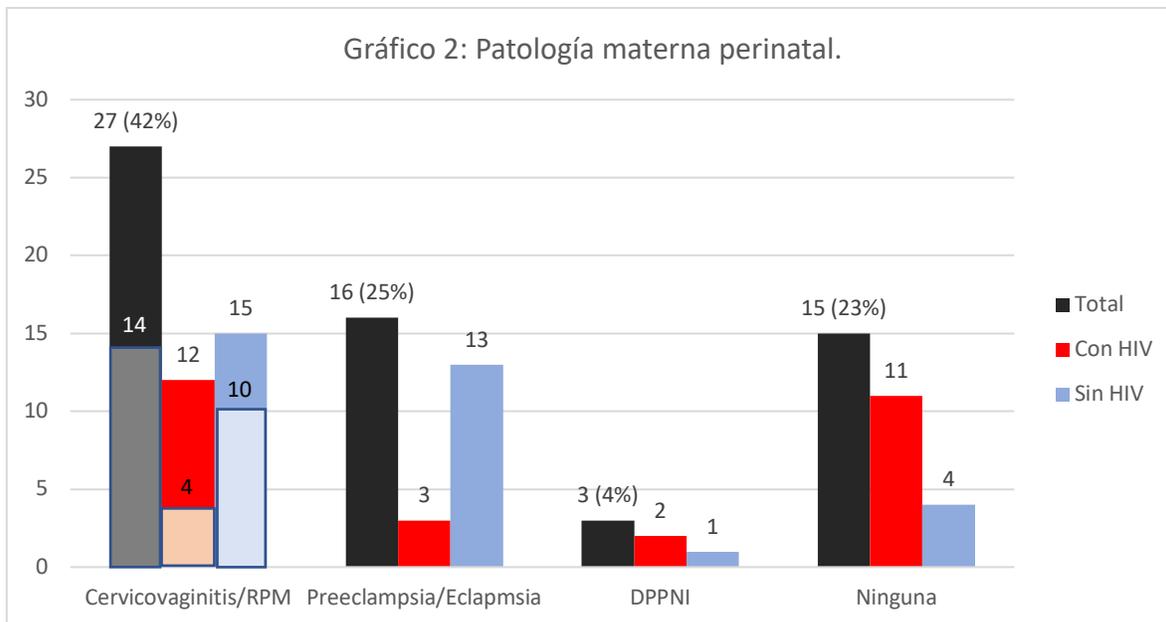
De los 16 nacimientos registrados, el 19% desarrolló HIV, mientras que el 81% restante no cursó con HIV. Con un valor de $p= 0.0290$ estadísticamente significativo, nos hace suponer que, el hecho de que la madre sufriera Preeclampsia/Eclampsia redujo el riesgo de desarrollar HIV en el recién nacido, sin embargo, está claro que la Preeclampsia/Eclampsia no es una entidad que genere dicha protección por lo que se buscó el uso de Sulfato de magnesio en estas

pacientes, debido a que se ha encontrado que este otorga neuroprotección al recién nacido con estabilización de la matriz germinal⁵¹, por lo cual, de estos 16 nacimientos se reportó que en 15 de 16 RNPT se utilizó y, de estos, solo 2 pacientes desarrollaron HIV, mientras que en la paciente que no se utilizó sulfato de magnesio el RNPT cursó con HIV. Con un valor de $p= 0.0048$ estadísticamente significativo se encontró que en nuestra población estudiada las pacientes preeclámpticas/Eclámpticas que usaron sulfato de magnesio cursaron con protección neurológica de sus RN con la consiguiente menor incidencia de HIV.

2.4) En cuanto a la Placenta previa no se registró ningún nacimiento con dicha patología en nuestro estudio.

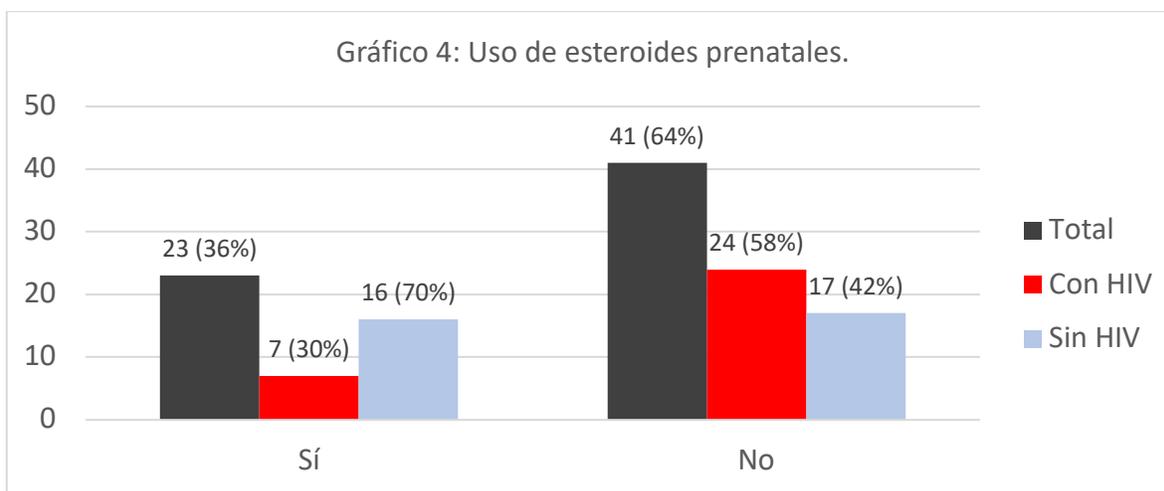
2.5) Con DPPNI se registraron 3 nacimientos, correspondiente a un 4% del total de nacimientos. De estos 3 nacimientos, dos cursaron con HIV mientras que uno de los pacientes no la presentó. No hay evidencia en la literatura que el DPPNI propicie o genere HIV por cualquiera de los mecanismos fisiopatológicos descritos en el marco teórico, de igual manera, la muestra obtenida es muy pequeña como para permitir un análisis estadístico fidedigno, por lo que no se realizó en este grupo.

2.6) Sin patología perinatal registrada en el expediente clínico materno de estos pacientes fueron 15 nacimientos (23%), de los cuales, se presentó hemorragia en el 73% de los pacientes, mientras que el 26% restantes no cursó con HIV.



3) El curso completo de esteroides prenatales se aplicó en el 36% de las pacientes registradas, mientras que en el 64% no se usaron. De las 23 pacientes en las que se usaron los esteroides, 30% desarrolló HIV, mientras que el 70% no cursó con HIV. Hablando de las pacientes que no tuvieron aplicación de esteroides prenatales el 58% desarrolló HIV, mientras que 42% de los pacientes no cursaron con esta. Se realizó análisis estadístico mediante prueba de Chi cuadrado con un valor 3.602 con 1 grado de libertad mediante prueba exacta de Fisher. Con un valor de $P=0.0289$, lo cual se consideró estadísticamente significativo.

Como se describió en el marco teórico^{45,46}, el uso de ciclo completo de esteroides prenatales ha demostrado marcada eficacia en la estabilización de la matriz germinal con una subsecuente protección contra la HIV, lo cual es reafirmado en este estudio ($p=0.0289$) en el que los pacientes que recibieron aplicación materna completa de esteroides cursaron con mejor pronóstico y menor incidencia de HIV.

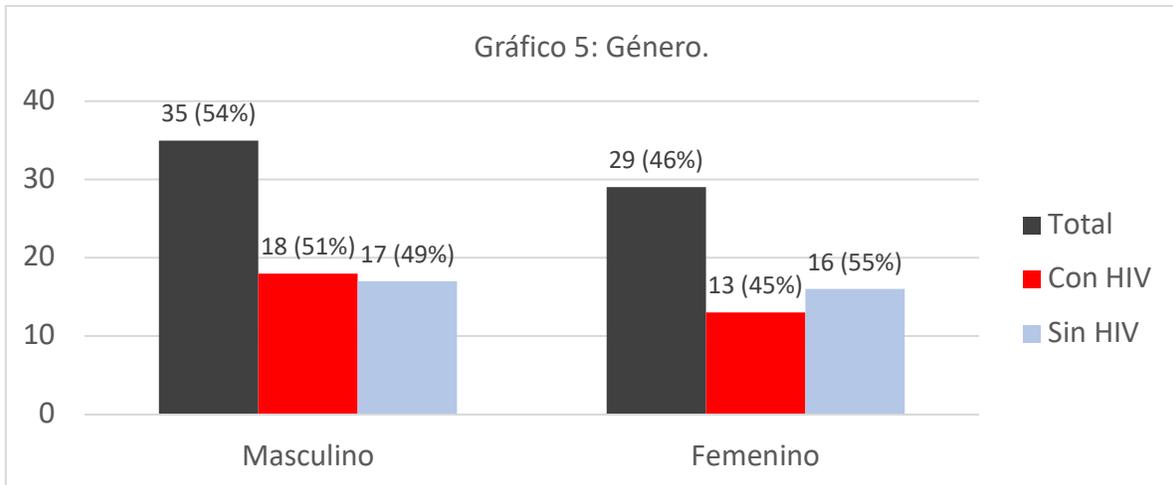


4) Se registraron 35 recién nacidos de género masculino (54%) y 29 de género femenino (46%).

De los 35 pacientes masculinos, 51% desarrolló HIV, mientras que el 49% de los pacientes no cursaron con la misma.

Hablando del género femenino 45% presentaron HIV, mientras que 55% no manifestaron HIV. De acuerdo a esto, con un valor de $p= 0.3917$ no se considera al género como un factor de riesgo para desarrollo de HIV.

Lo descrito en la bibliografía contrasta entre una y otra serie de casos, en donde en Monterrey⁸ menciona al género femenino como un factor protector para el desarrollo de HIV, mientras que en las demás series^{6,7,9} no se ha considerado diferencia entre el género masculino y femenino como predisponente para cursar HIV.



5) De acuerdo al peso al nacimiento se dividieron en pacientes con peso menor o igual a 1500 g, en donde hubo 53 RNPT (83%) y en pacientes con peso mayor a 1500 g, en donde se registraron 11 recién nacidos (17%).

De los pacientes menores de 1500 g, el 53% desarrolló HIV, mientras que el 47% no lo hizo.

Al dividir a estos pacientes en grupos se encontró:

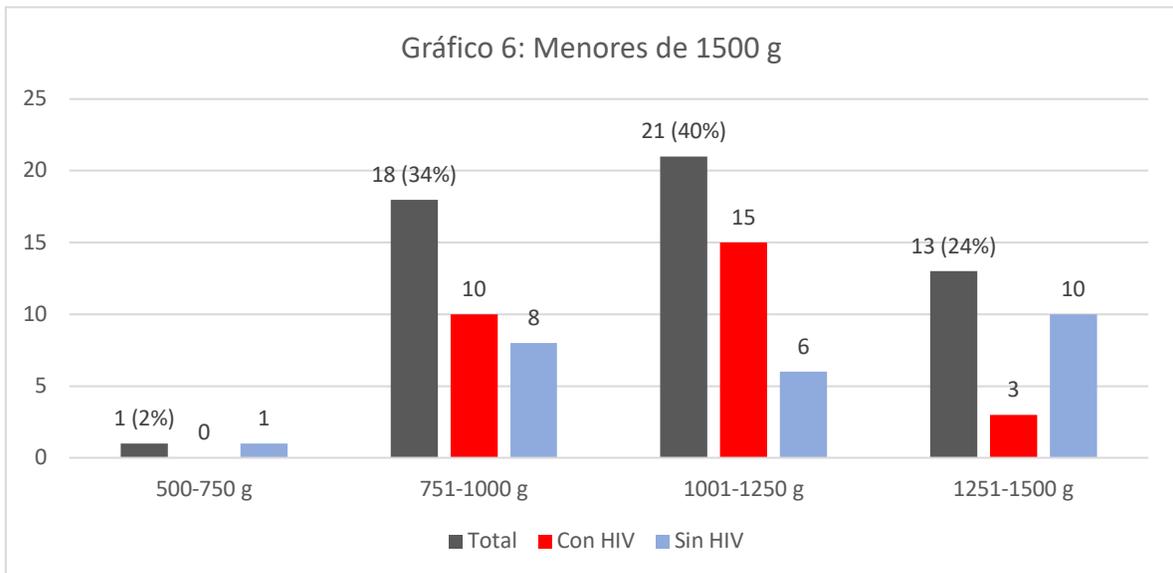
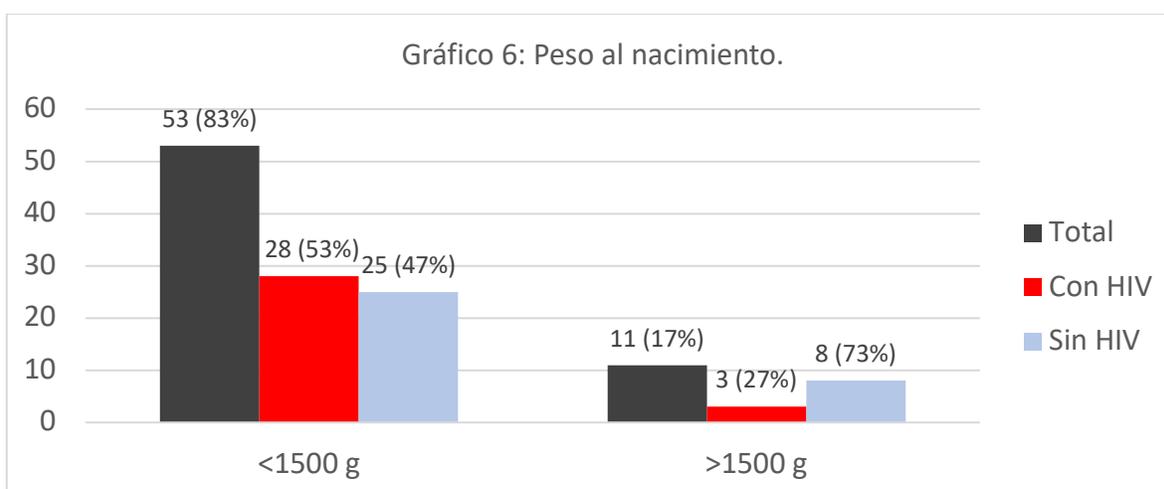


Tabla 3: Incidencia de HIV de acuerdo al peso al nacimiento.

Peso	500-750 g	751-1000 g	1001-1250 g	1251-1500 g	Total
Con HIV	0 (0%)	10 (56%)	15 (71%)	3 (23%)	28
Sin HIV	1 (100%)	8 (44%)	6 (29%)	10 (77%)	25
Total	1	18	21	13	53

De los 11 pacientes mayores de 1500 g, el 27% cursaron con HIV, mientras que el 73% no presentaron. Se ha reportado que los pacientes menores de 1500 g tienden a desarrollar con mayor frecuencia HIV que los mayores de 1500 g¹⁰. En la última década en latinoamérica, se ha reportado desde un 11%⁶ hasta un 33%⁹ en pacientes menores de 1500 g. Nosotros reportamos un 52% de incidencia, sin embargo, nuestro grupo de trabajo fue únicamente con menores de 32 SDG, siendo en los demás grupos de hasta 37 SDG, por lo que se entiende el hecho de que las cifras más altas respecto a las de otras series. La media de peso de los pacientes con HIV menores de 1500 g en nuestro estudio fue de 1065 g, la cual es menor a la reportada en otros estudios^{8,9}. De acuerdo al análisis mediante prueba de Chi cuadrada entre los diversos grupos para determinar si el peso influía en el desarrollo de HIV se obtuvo que con un valor estadísticamente significativo de $p= 0.0047$ que el peso menor a 1250 g resulta en un factor de riesgo para desarrollo de HIV.



6) El uso de VPP durante la reanimación neonatal estuvo presente en el 76% de los RNPT, mientras que en el 24% de los nacimientos no se utilizó.

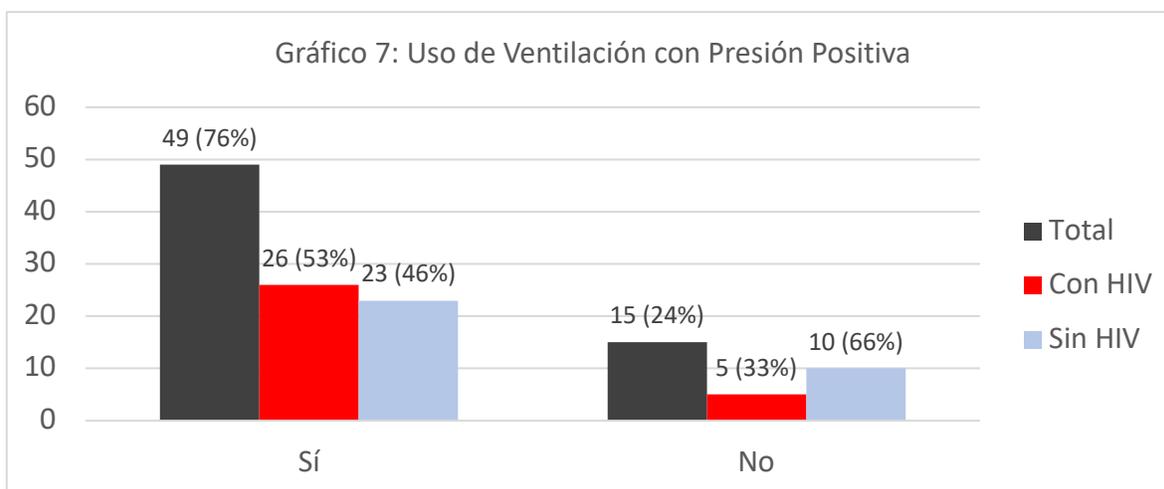
De los 49 nacimientos en los que se usó VPP, 53% desarrollaron HIV, mientras que 47% de los pacientes no cursaron con HIV.

En los 15 nacimientos que no se utilizó VPP, 33% desarrollaron HIV y el 66% no desarrolló HIV.

En la búsqueda bibliográfica que se realizó no se encontraron estudios que evalúen la VPP como un factor de riesgo para el desarrollo de HIV.

Está bien descrito que las variaciones hemodinámicas en el FSC conllevan a lesión de la matriz germinal y subsecuente presentación de HIV^{25, 26, 27}, siendo la VPP una causa de cambios hemodinámicos sistémicos al modificar el retorno venoso, la precarga y el gasto cardiaco.

De acuerdo al análisis realizado, con un valor de Chi cuadrado de 1.087 con un grado de libertad y un valor de $p = 0.1486$ no se encontró que el uso de ventilación con presión positiva se asociara a HIV por sí sola.



7) Los pacientes se agruparon de acuerdo a la edad en SDG, quedando de la siguiente manera: 32 SDG (17%), 31 SDG (9.3%), 30 SDG (24%), 29 SDG (9.3%), 28 SDG (20%), 27 SDG (11.1%), 26 SDG (9.3%).

Los 6 pacientes de 26 SDG desarrollaron HIV (100%); de los 7 pacientes de 27 SDG, presentaron HIV el 57%; de los 13 pacientes de 28 SDG, el 69% presentaron

HIV; de los 6 de 29 SDG, el 50% desarrolló HIV, de los 15 pacientes de 30 SDG el 66% si cursaron con HIV, de 31 SDG el 16.6% cursó con HIV, y de los pacientes de 32 SDG, el 27% presentó HIV.

Internacionalmente está establecido que tener un peso menor de 1500 g o una edad gestacional menor de 32 SDG es un factor de riesgo para el desarrollo de HIV.

La incidencia de HIV ha sido reportada del 11-33%, sin embargo, todos estos reportes han englobado pacientes hasta 37 SDG^{6, 7} o con peso hasta 2000 g⁸. En nuestro estudio únicamente se englobaron pacientes menores de 32 SDG, siendo el grupo más propenso a desarrollo de HIV.

Se realizó análisis estadístico mediante prueba de Chi cuadrado a los pacientes agrupándolos por SDG, encontrando valores de p significativos desde las 26 SDG (p=0.0130) hasta las 30 SDG (p= 0.0172), lo que nos sugiere que la relación entre una edad menor de 30 SDG y el desarrollo de HIV es muy probable. Si bien se ha descrito que a menor edad gestacional es mayor el riesgo de HIV, no se había descrito en algún reporte a partir de cuántas semanas de gestación existía mayor riesgo, determinando en nuestro estudio que tener menos de 30 SDG va a condicionar que el paciente curse con HIV.

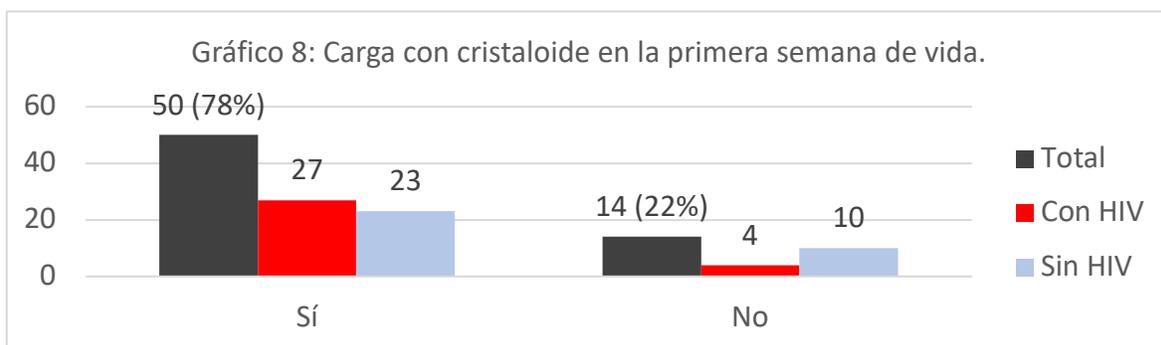
Tabla 4: Incidencia de HIV de acuerdo a SDG.

Edad gestacional	Total	Con HIV	Sin HIV	Valor de P
26 semanas	6	6 (100%)	0 (0%)	p = 0.0130
27 semanas	7	4 (57%)	3 (43%)	p = 0.0232
28 semanas	13	9 (69%)	4 (31%)	p = 0.0013
29 semanas	6	3 (50%)	3 (50%)	p = 0.0013
30 semanas	15	5 (33%)	10 (67%)	p = 0.0172
31 semanas	6	1 (17%)	5 (83%)	p = 0.1128
32 semanas	11	3 (27%)	8 (73%)	p = 0.1128

8) Se registraron 50 pacientes que recibieron carga con cristaloides dentro de su primera semana de vida extrauterina (78%), mientras que 14 no la recibieron (22%). Dentro de los RNPT que recibieron carga de cristaloides, el 54% de los pacientes cursaron con HIV, mientras que el 46% no lo hizo.

De los 14 pacientes que no recibieron carga con cristaloides el 29% desarrolló HIV (29%), mientras que el 71% no.

Como ha sido revisado en este estudio, la inestabilidad hemodinámica y la falta de autorregulación cerebral ante los cambios de PPC en los RNPT conllevan a lesión endotelial en la matriz germinal y subsecuente hemorragia^{29,30,31,32}, encontrándose que con un valor de $p= 0.0838$ el uso de cargas con cristaloides *per se* no fue un factor de riesgo para desarrollo de HIV.



CONCLUSIONES:

En nuestro estudio se encontró que los que representan de manera individual un factor de riesgo significativo para desarrollo de HIV son:

- Vía de nacimiento (parto) ($p= 0.0162$).
- No uso de esteroides prenatales ($p= 0.0289$).

Secundariamente se observó que el uso de sulfato de Mg en pacientes preeclámpticas/eclámpticas previo al nacimiento ofrecía un factor protector contra la HIV ($p= 0.0048$).

2. Existe un 48% de incidencia de HIV en menores de 32 SDG en nuestra Unidad hospitalaria.

3. El porcentaje de HIV catastrófica fue de 39%, encontrándose que el uso de VPP y el manejo con cargas de cristaloides se asociaron a su desarrollo.

4. De acuerdo a esto, los factores presumiblemente modificables en nuestra unidad hospitalaria que pudieran disminuir la incidencia de HIV fueron:

- *Evitar el uso de cargas con cristaloides en menores de 28 semanas.*
- *Validar el uso de sulfato de magnesio en pacientes preeclámpticas/eclámpticas.*
- *Esquemas completos de esteroides prenatales.*

Finalmente, se puede mencionar que este estudio nos ha permitido dilucidar la situación actual de nuestro hospital respecto a la HIV, demostrando que no nos encontramos lejos de los estándares internacionales, sin embargo, como se planteó en los objetivos, se encontraron algunas oportunidades de mejora y de intervención, las cuales podrían ayudarnos a incrementar la supervivencia y calidad de vida en estos pacientes tan vulnerables.

RECOMENDACIONES:

- Mejorar la atención en las unidades de 1er y 2o nivel, en donde llevan a cabo el control prenatal las mujeres embarazadas y, que detectan o tratan los desencadenantes de parto pretérmino (Cervicovaginitis, IVU) así como las complicaciones asociadas al embarazo (Preeclampsia/Eclampsia), las cuales, condicionan incremento en la morbilidad perinatal, incluida la HIV.

-Establecer protocolos de manejo encaminados al manejo óptimo de las patologías más frecuentes en nuestro centro hospitalario, con el fin de estandarizar los manejos y mejorar la calidad en la atención de los pacientes.

-Tomar este estudio como punto de partida para realizar mejoras en la calidad en la atención de la HIV en nuestro hospital, siendo una patología relativamente frecuente y con alto impacto social y económico en el HRAEZ.

SUGERENCIAS:

- El uso de herramientas validadas para identificar precozmente el choque, optimizar el manejo hídrico, disminuir las pérdidas insensibles de agua al mejorar el microambiente del RN durante su hospitalización, realizar un monitoreo no invasivo adecuado, pueden contribuir a disminuir el uso de cristaloides de manera agresiva y, de esta manera, apoyar a disminuir la incidencia de HIV en los centros hospitalarios.

- Si bien es un apartado que corresponde a los ginecoobstetras como parte del manejo de la paciente con preeclampsia/eclampsia es importante destacar que en nuestro centro hospitalario en el Departamento de Ginecología Obstetricia, se hace de manera protocolizada el uso de sulfato de magnesio como parte del manejo de dicha patología materna.

Fomentar el uso de ciclos completos de esteroides prenatales en nuestra unidad hospitalaria resulta importante. Se encontró dentro de las muestras recabadas que muchos RNPT cursaron con esquemas incompletos, lo cual, muchas veces va enfocado a la urgencia obstétrica que amerita la interrupción del embarazo y no permite la administración del ciclo completo del esteroide, por lo que valdrá la pena trabajar conjuntamente con el Departamento de Ginecología y Obstetricia para valorar el retraso o no de la resolución del embarazo siempre y cuando las condiciones del binomio lo permitan.

BIBLIOGRAFÍA:

1 Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388(10063): 3027-3035.

2 Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller A, Narwal R, Adler A, Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn J. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *The Lancet*. 2012. 9; 379(9832): 2162-2172.

3 Lizama O, Hernández H, Rivera F, Tori A. Incidencia de la hemorragia intraventricular en prematuros de muy bajo peso y sus factores asociados en un hospital nacional de Lima, Perú. *Rev Med Hered*. 2014; 25(2): 1-5.

4 Guyer B, Hoyert D, Martin J, Ventura S, MacDorman M, Strobino D. Annual summary of vital statistics - 1998. *Pediatrics*. 1999; 104: 1229-1246.

5 Philip A, Allan W, Tito A, Wheeler L. Intraventricular hemorrhage in premature newborns: decrease in incidence in the 1980s. *Pediatrics*. 1989; 84: 797-801.

6 Ferreyra M, D'Agustini M, Demarchi M, Emmerich J, Tornesello B, Aguado A et al. Hemorragia intraventricular-matriz germinal (HIV-MG) Nuestra experiencia. *Rev Neur*. 2007; IX: 124-31.

7 Ayala A, Carvajal L, Carrizosa J, Galindo A, Cornejo J, Sánchez Y. Evaluación de la incidencia y los factores de riesgo para hemorragia intraventricular (HIV) en la cohorte de recién nacidos prematuros atendidos en la Unidad Neonatal del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín, en el periodo comprendido entre enero de 1999 y diciembre de 2004; *Iatreia*. 2004; 20: 341-53.

8 Barragán J, Valenzuela L, Guerra A, Rodríguez I. Factores de riesgo de hemorragia intraventricular en prematuros menores de 1,500 g en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL. *Medicina Universitaria*. 2005; 7: 116-22.

9 Cervantes M, Rivera M, Yescas G, Villegas R, Hernández G. Hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino en una Unidad de Tercer Nivel en la Ciudad de México. *Perinat y repr hum*. 2012; 26(1), 17-24.

10 Volpe J. Hemorragia intracraneal: hemorragia de la matriz germinal-intraventricular del prematuro. En: Volpe J. *Neurología del Recién Nacido*, 4ª ed. Philadelphia: McGraw Hill; 2002: 459-527.

11 Whitelaw A. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol*. 2001; 6: 135-146.

12 Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, Horwood LJ, Volpe JJ. Posthemorrhagic ventricular dilation in the premature newborn: natural history and outcome predictors. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002; 87: F37 – F41.

13 Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, Ment LR. School-age results of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatría*. 2003; 111: 340 – 346.

14 Roze E, Van Braeckel KN, van der Veere CN, Maathuis CG, Martijn A, Bos AF. Functional outcome at school age of premature newborns with periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics*. 2009; 123: 1493–1500.

15 Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: disease mechanism. *Pediatric research*. 2010; 67(1), 1–8.

16 Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. Anatomical analysis of blood vessels in the germinal matrix, cerebral cortex and white matter in developing infants. *Pediatr Res*. 2004; 56: 117-124.

17 Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood brain barrier, an overview: structure, regulation and clinical implications. *Neurobiol Dis*. 2004; 16: 1–13.

18 El-Khoury N, Braun A, Hu F, Pandey M, Nedergaard M, Lagamma EF, Ballabh P. Astrocyte ends in germinal matrix, cerebral cortex and white matter in developing infants. *Pediatr Res*. 2006; 59: 673–679.

19 Morrison RS, De Vellis J, Lee YL, Bradshaw RA, Eng LF. Hormones and growth factors induce the synthesis of glial fibrillary acidic protein in rat brain astrocytes. *J Neurosci Res*. 1985; 14: 167-176.

20 Hallmann R, Horn N, Selg M, Wendler O, Pausch F, Sorokin LM. Expression and function of laminins in embryonic and mature vasculature. *Physiol Rev*. 2005; 85: 979–1000.

21 Balabanov R, Dore-Duffy P. Role of the CNS microvascular pericyte in the blood brain barrier. *J Neurosci Res*. 1998; 53: 637-644.

22. Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med*. 2003; 9: 685-693.

23 Braun A, Xu H, Hu F, Kocherlakota P, Siegel D, Chander P, Ungvari Z, Csiszar A, Nedergaard M, Ballabh P. Paucity of pericytes in germinal matrix vasculature of premature infants. *J Neurosci*. 2007; 27: 12012–12024.

24 Ballabh P, Xu H, Hu F, Braun A, Smith K, Rivera A, Lou N, Ungvari Z, Goldman SA, Csiszar A, Nedergaard M. Angiogenic inhibition reduces germ matrix hemorrhage. *Nat Med.* 2007; 13: 477–485.

25 Perlman JM, McMennamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood flow rate in respiratory distress syndrome. Relationship with the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med.* 1983; 309: 204-209.

26 Perlman JM, Goodman S, Kreusser KL, Volpe JJ. Reduction of intraventricular hemorrhage by eliminating fluctuating cerebral blood flow velocity in premature newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1985; 312: 1353-1357.

27 Rennie JM, South M, Morley CJ. Variability of cerebral blood flow velocity in infants receiving assisted ventilation. *Arch Dis Child.* 1987; 62: 1247-1251.

28 Wong FY, Leung TS, Austin T, Wilkinson M, Meek JH, Wyatt JS, Walker AM. Alteration of self-regulation in preterm infants identified through the use of spatially resolved spectroscopy. *Pediatrics.* 2008; 121: 604 – 611.

29 Al-Aweel I, Pursley DM, Rubin LP, Shah B, Weisberger S, Richardson DK. Variations in the prevalence of hypotension, hypertension and use of vasopressors in NICUs. *J Perinatol.* 2001; 21: 272–278.

30 Fanaroff JM, Fanaroff AA. Blood pressure disorders in the newborn: hypotension and hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006; 11: 174-181.

31 Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelaw AG. Mean blood pressure and neonatal brain lesions. *Arch Dis Child.* 1987; 62: 1068-1069.

32 Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral hemorrhage and ischemia in very low birth weight infants. *Early Hum Dev.* 1989; 19: 103-110.

33 Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, Saul JP, Bassan H, Limperopoulos C, Disalvo DN, Moore M, Akins P, Ringer S, Volpe JJ, Trachtenberg F, du Plessis AJ. Fluctuating passive pressure is common in the cerebral circulation of sick premature babies. *Pediatr Res*. 2007; 61: 467–473.

34 Weindling AM, Wilkinson AR, Cook J, Calvert SA, Fok TF, Rochefort MJ. Perinatal events that precede periventricular hemorrhage and leukomalacia in the newborn. *Fr. J. Obstet Gynaecol*. 1985; 92: 1218-1223.

35 Muller AM, Morales C, Briner J, Baenziger O, Duc G, Bucher HU. Loss of CO₂ reactivity in cerebral blood flow is associated with severe brain damage in infants with very low mechanical ventilation weight. *Eur J Paediatr Neurol*. 1997; 1: 157-163.

36 Ghazi-Birry HS, Brown WR, Moody DM, Challa VR, Block SM, Reboussin DM. Human germ matrix: venous origin of hemorrhage and vascular characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997; 18: 219–229.

37 Wigglesworth JS, Keith IH, Girling DJ, Slade SA. Hyaline, alkali and intraventricular hemorrhage membrane disease. *Arch Dis Child*. 1976; 51: 755–762.

38 Anderson JM, Bain AD, Brown JK, Cockburn F, Forfar JO, Machin GA, Turner TL. Hyaline membrane disease, alkaline buffer treatment and cerebral intraventricular hemorrhage. *Lancet*. 1976; 1: 117-119.

39 Adecola C, Nedergaard M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci*. 2007; 10: 1369-1376.

40 Phillis JW. Adenosine and adenine nucleotides as regulators of cerebral blood flow: functions of acidosis, cell inflammation and KATP channels. *Crit Rev Neurobiol.* 2004; 16: 237–270.

41 Andrew M, Castle V, Saigal S, Carter C, Kelton JG. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr.* 1987; 110: 457-464.

42 Lupton BA, Hill A, Whitfield MF, Carter CJ, Wadsworth LD, Roland EH. Decrease in platelet count as a risk factor for intraventricular hemorrhage. *Soy J Dis Child.* 1988; 142: 1222-1224.

43 Harding D, Brull D, Humphries SE, Whitelaw A, Montgomery H, Marlow N. Variation in the interleukin-6 gene is associated with impaired cognitive development in prematurely born children: a preliminary study. *Pediatr Res.* 2005; 58: 117-120.

44 Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Perinatology clinics.* 2014;41(1): 47–67.

45 Braun A, Xu H, Hu F, et al. The shortage of pericytes in the germ matrix vasculature of premature babies. *J Neurosci.* 2007;27(44):12012–12024.

46 Xu H, Hu F, Sado Y, et al. Maturation changes in laminin, fibronectin, collagen IV and perlecan in the germ matrix, cortex and white matter and the effect of betamethasone. *J Neurosci Res.* 2008;86(7):1482–1500.

47 Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in infants with extremely low birth weight. *N Engl J Med.* 2001; 344 (26): 1966–1972.

48 Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, et al. Low doses of indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics.* 1994; 93 (4): 543–550.

49 Marcelo A. Infecciones cérvico vaginales y embarazo. Rev Med Clínica Londres. 2014; 25(6): 925-935.

50 Herrera K. Preeclampsia. Rev Med Sinergia. 2018; 3(3): 8-12.

51 Lora M. Sulfato de magnesio neuroprotector de hemorragia intraventricular en recién nacidos de madres preeclámplicas severas y eclámpicas. Hospital Belén de Trujillo, Perú, 2011-2014. Rev Colomb Salud Libre. 2016; 11(1): 26-32.

52 Marba S, Caldas J, Vinagre L, Pessoto M. Incidence of periventricular/intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: a 15-year cohort study. J Pediatr. 2011; 87(6): 505–511.

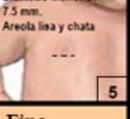
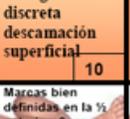
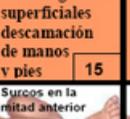
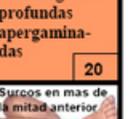
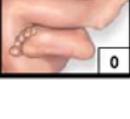
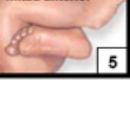
53 Comunicación Social: Boletín medico. IMSS: Revista Médica del IMSS; 2017 [cited 2019 Oct 16]. Available from: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201807/179>

ANEXOS:

Anexo 1: Clasificación de Volpe.

Clasificación de Volpe por ultrasonido transfontanelar	
Gravedad de la HIV	Descripción
GRADO I	Hemorragia de la matriz germinal mínima (<10% del área ventricular)
GRADO II	Hemorragia del área ventricular de 10 a 50%
GRADO III	Hemorragia del área ventricular >50%
	Hemorragia intracerebral u otra lesión parenquimatosa

Anexo 2: Escala de Capurro 2.

Forma de la OREJA (Pabellón)	 0	 8	 16	 24	_____
Tamaño de GLÁNDULA MAMARIA	 0	 5	 10	 15	_____
Formación del PEZON	 0	 5	 10	 15	_____
TEXTURA de la PIEL	 0	 5	 10	 15	 20
PLIEGUES PLANTARES	 0	 5	 10	 15	 20

Anexo 3: Escala de Ballard.

Madurez neuromuscular

Puntuación	-1	0	1	2	3	4	5
Postura							
Ventana cuadrada (muñeca)							
Retroceso del brazo							
Ángulo poplíteo							
Signo de la bufanda							
Talón-oreja							

Madurez física

Piel	Pastosa, frías, transparente	Gelatinosa, roja, translúcida	Lisa, rosada, venas visibles	Descamación superficial o exantema, pocas venas	Agrietamiento, zonas pálidas, venas raras	Apergaminada, grietas profundas, ausencia de vasos	Coriácea, agrietada, arrugada	
Lanugo	Ninguno	Escaso	Abundante	Adelgazamiento	Zonas alopecicas	En su mayor parte, alopecico	Clasificación de madurez	
Superficie plantar	Talón-dedo 40-50 mm: -1 < 40 mm: -2	> 50 µm, coqueado de pliegues	Marcas rojas, apenas visibles	Surco transversal anterior único	Surcos en los 2/3 anteriores	Surcos en toda la planta	Puntuación	Semanas
Mama	Imperceptible	Apenas perceptible	Aréola plana, ausencia de botón mamario	Aréola punteada, botón de 1-2 mm	Aréola elevada, botón de 3-4 mm	Aréola completa, botón de 5-10 mm	-10	20
Ojo/oido	Párpados fusionados laxamente: -1 Párpados fusionados estrechamente: -2	Párpados abiertos, pabellones auriculares planos, permanece plegado	Pabellón auricular ligeramente curvado, blando, retracción lenta	Pabellón bien formado, blando, pero retrocede con facilidad	Formado y firme, retracción instantánea	Cartilago grueso, oreja rígida	-5	22
Genitales (masculinos)	Escroto plano, liso	Escroto vacío, rugosidades finas	Testículos en la parte superior del conducto, escasas rugosidades	Testículos en descenso, pocas rugosidades	Testículos descendidos, rugosidades adecuadas		0	24
Genitales (femeninos)	Clitoris prominente, labios planos	Clitoris prominente, labios menores pequeños	Clitoris prominente, labios menores en crecimiento	Labios mayores y menores igual de prominentes	Labios mayores grandes, labios menores pequeños		5	26
							10	28
							15	30
							20	32
							25	34
							30	36
							35	38
							40	40
							45	42
							50	44