

Factores de riesgo para Hemorragia intraperiventricular en prematuros \leq 1500 gramos. Casos y controles anidado en una cohorte.

Risk factors for intraperiventricular hemorrhage in premature infants \leq 1500 grams. Cases and controls nested in a cohort.

Título abreviado: Factores de riesgo para Hemorragia intraperiventricular en prematuros menores de 1500 gramos.

Risk Factor for Periventricular-Intraperiventricular Hemorrhage in preterms weighing less than 1500 grams.

Título corto: Factores de riesgo para Hemorragia intraperiventricular.

Risk Factor for Periventricular-Intraperiventricular Hemorrhage.

Autores:

- Ingrid Rosana De la Hoz Mendoza. Fellow Neonatología, Universidad de Antioquia.

CC:44190034. [ingrid.delahoz@udea.edu.co, ingridelahoz21@gmail.com].

- Luisa Fernanda Álvarez Betancur. Fellow Neonatología, Universidad de Antioquia.

CC:1128449520 [luisa.alvarezb@udea.edu.co].

- María Eulalia Tamayo Pérez. Pediatra neonatóloga y epidemióloga clínica, Universidad de Antioquia y Hospital San Vicente Fundación. CC: 43562586

[eulalia.tamayo@udea.edu.co].

Dirigir la correspondencia a: Ingrid De la Hoz Mendoza, Especialización en Neonatología, Universidad de Antioquia. Sabaneta, Antioquia, Colombia, 055450.

[ingrid.delahoz@udea.edu.co, ingridelahoz21@gmail.com], (57-300-4814865).

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Fuentes de financiación: Universidad de Antioquia y recursos propios.

Palabras clave:

DeCS: Factores de riesgo, Hemorragia cerebral intraventricular, Pretérmino, Recién nacido de muy bajo peso,.

MeSH: Cerebral Intraventricular Hemorrhage; Infant, premature; Infant, Very low birth weight; Risk Factors.

RESÚMEN

Introducción: La incidencia global de hemorragia intraperiventricular (HIPV) ha disminuido en los últimos 20 años, pero no se ha logrado disminuir las formas más graves, sugiriendo factores de riesgo no identificados o poco controlados. Buscamos determinar la incidencia de la HIPV e identificar los principales factores de riesgo asociados en su aparición en prematuros ≤ 1500 gramos.

Materiales y Métodos: Estudio de Casos y controles anidados en una cohorte. Prematuros ≤ 1.500 g atendidos entre 2018 y 2020. Los casos correspondieron a los pacientes con HIPV y el resto de los pacientes a los controles, con una relación caso-control 1:2.

Resultados: Se incluyeron 236 pacientes (81 casos y 155 controles). La incidencia acumulada de la cohorte para HIPV de cualquier grado fue 34.5% y grave 15.6%. La mediana de edad gestacional y peso en los casos fue de 28 semanas [RIQ 26-29,5] y 1010 g [RIQ 830-1230]. En los menores de 28 semanas, el 65,4% presentó HIPV, con mayor incidencia de HIPV grado IV (23.4%). En el análisis multivariado se identificaron como principales factores de riesgo el nacimiento vaginal, intubación en sala de partos, la hiperglicemia y sepsis temprana.

Conclusión: No se ha podido determinar un factor de riesgo único causal para hemorragia intraperiventricular en ≤ 1500 gramos. La edad gestacional y el peso al nacer son los principales factores de riesgo. Un adecuado control prenatal y la optimización en el cuidado del paciente en las primeras 72 horas de vida son cruciales en la prevención.

Palabras clave: Factores de riesgo, Hemorragia intraperiventricular, Pretérmino, Recién nacido de muy bajo peso.

ABSTRACT

Introduction: The global incidence of Periventricular-Intraventricular Hemorrhage (PIH) has decreased in the last 20 years, but the most severe forms have not been reduced, suggesting unidentified or poorly controlled risk factors. We seek to determine the incidence of PIH and identify the main risk factors associated with its appearance in premature infants ≤ 1500 grams.

Materials and Methods: Cases and controls nested in a cohort study. Premature infants $\leq 1,500$ g treated between 2018 and 2020, cases are patients with PIH and the rest of the patients corresponded to controls, with a case-control ratio of 1:2.

Results: 236 patients (81 cases and 155 controls) were included. The cumulative incidence of the cohort for PIH of any degree was 34.5% and severe 15.6%. The median gestational age and weight in the cases was 28 weeks [IQR 26-29.5] and 1010 grams [IQR 830-1230]. In those younger than 28 weeks, 65.4% presented PIH, with a higher incidence of PIH grade IV (23.4%). In the multivariate analysis, vaginal birth, intubation in the delivery room, hyperglycemia, and early sepsis were identified as the main risk factors.

Conclusion: It has not been possible to determine a single causal risk factor for Periventricular-Intraventricular Hemorrhage in ≤ 1500 grams. Gestational age and birth weight are the main risk factors. Adequate prenatal control and optimization of patient care in the first 72 hours of life are crucial in prevention.

Key words: Periventricular-Intraventricular Hemorrhage; Infant, premature; Infant, Very low birth weight; Risk Factors.

INTRODUCCIÓN

Con las mejoras en la atención en el cuidado neonatal, la supervivencia de los prematuros ha tenido un aumento exponencial a edades cada vez más tempranas(1), condicionando un aumento en la prevalencia de complicaciones propias de la prematuridad(2-4), siendo la Hemorragia intraperiventricular (HIPV) la complicación neurológica más frecuente(5,6). La incidencia global de HIPV en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer ha disminuido en un 15-25% en los últimos 20 años, pero no se ha logrado disminuir las formas más graves cuya incidencia permanece estable (5), sugiriendo que en la etiología de esta complicación juegan un papel importante factores de riesgo no identificados o poco controlados (7,8). La mortalidad varía según su gravedad, siendo tan baja como 4% para la grado I y hasta del 40% en las HIPV grado IV (7-9). Una vez ocurre una HIPV es poco lo que se puede ofrecer como tratamiento curativo, ya que no existe una terapia específica para limitar las secuelas(5,9,10), entre ellas dilatación ventricular posthemorrágica, anomalías neuromotoras, déficit cognitivo y parálisis cerebral (10-12); llevando a múltiples reingresos al servicio de urgencias, hospitalizaciones prolongadas y discapacidad neurológica (13,14).

El origen de la HIPV es multifactorial, su riesgo y gravedad se han relacionado directamente con menor edad gestacional y menor peso al nacer (4,15-17), presentándose las lesiones más graves en los recién nacidos a las 24 semanas de gestación, con una incidencia entre el 10 y 25% comparados con los nacidos de más de 28 semanas, en quienes se presenta en menos del 5% de los casos(18). No se ha logrado identificar un factor único causal que permita controlar y prevenir la aparición de la HIPV(18). La combinación de la inmadurez anatómica con factores hemodinámicos complejos, factores inflamatorios y genéticos, se han estudiado en el origen de esta entidad (19). Fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral, desencadenadas por factores como el neumotórax, el síndrome de dificultad respiratoria, el

uso temprano de la ventilación mecánica, la infección (con la inflamación secundaria), la inestabilidad hemodinámica y el uso de vasoactivos, asociados a la fragilidad intrínseca de la microvasculatura de la matriz germinal por la inmadurez de la pared del vaso y la falta de autorregulación cerebral del prematuro, aumentan el riesgo de sangrado(20–22). La maduración fetal con esteroides antenatales, es el único factor independiente que se ha demostrado que disminuye el riesgo de HIPV y que mejora el resultado a largo plazo(21,23,24).

En el mundo existen diferentes estudios y redes de investigación neonatal que han estudiado la HIV, su incidencia y los factores de riesgo asociados, entre ellos datos provenientes de la Vermont Oxford Network (VON) (23), la Red de investigación neonatal del Instituto Nacional de Salud infantil y Desarrollo Humano (NIHCD)(25) en Estados Unidos y EPIPAGE 1 y 2 en Francia (26) reportaron una incidencia entre 20-30% dependiendo de la edad gestacional; en América Latina la red Neocosur (27) y a nivel local, en Medellín, Antioquia, Galindo y cols. reportan datos similares (6,28).

La incidencia de las formas graves y la mortalidad varía entre diferentes centros de atención y países, con diferencias hasta 50%(29). Dado el momento temprano en el que ocurre la mayoría de las HIPV, la implementación de intervenciones perinatales y en sala de partos pueden ser las que tengan mayor impacto para prevenir la HIPV (15), por lo que en este estudio buscamos determinar la incidencia de la hemorragia intraperiventricular en un Hospital de alta complejidad e identificar los principales factores de riesgo asociados en la aparición de esta complicación en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (≤ 1500 gr).

MÉTODOS:

Diseño del estudio:

El diseño del estudio fue de tipo casos y controles anidado en una cohorte. La cohorte corresponde a recién nacidos de muy bajo peso al nacer ($\leq 1500\text{gr}$) atendidos en el Hospital San Vicente Fundación (HUSVF) entre el 1 de enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2020. Los casos correspondieron a los pacientes con hallazgo de HIPV de cualquier grado que ingresaron a la institución en las primeras 72 horas de vida. Los controles incluyeron a los pacientes con ecografía transfontanelar normal. Se utilizó la ecografía transfontanelar, realizada por radiólogo institucional en los primeros 28 días de vida, aplicando la clasificación de Papile et al. y utilizando la de mayor gravedad cuando se realizaron varias ecografías (30). Se tomaron como criterios de exclusión la presencia de malformaciones congénitas mayores del sistema nervioso central o incompatibles con la vida, trastornos específicos de la coagulación y pacientes sin ecografía cerebral transfontanelar.

Se incluyeron todos los pacientes de la cohorte en el período de estudio, alcanzando una relación caso:control 1:2 aproximadamente.

Las variables de estudio incluyeron variables demográficas, factores de riesgo prenatales, intraparto y postnatales, entre ellos insuficiencia placentaria, infección materna, vía de nacimiento, sexo masculino, transporte inter e intrahospitalario, bajas puntuaciones de Apgar al primer y a los 5 min, necesidad de reanimación, síndrome de dificultad respiratoria, neumotórax, hemorragia pulmonar, ductus arterioso persistente (DAP), acidosis, sepsis neonatal y trombocitopenia (21,31–34).

Fuentes de información:

Se diseñó un formulario para el estudio con variables identificadas como factores de riesgo en la literatura. Se tomaron datos de la VON, a la cual se encuentra adscrita la Unidad Neonatal del HUSVF, y se hizo revisión de las historias clínicas de los pacientes durante su hospitalización en la institución.

El estudio fue aprobado por el comité del Programa de Neonatología de la Universidad de Antioquia, clasificándose como sin riesgo de acuerdo a la resolución N. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. No se requirió consentimiento informado.

Métodos estadísticos:

El tratamiento general de datos y los análisis estadísticos se realizó con el software SPSS, versión 26 (Statistical Package for Sciences Socials). En la descripción de la población, las variables cualitativas se resumieron con porcentaje y las cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión según su distribución, la cual se valoró con la prueba de Kolmogorov Smirnov. Se calculó la incidencia acumulada dentro de la cohorte. La diferencia entre los casos y los controles se realizó con la prueba de Chi², se consideraron estadísticamente significativas aquellas con un $P < 0.05$. Para evaluar la asociación de factores para HIPV se realizó regresión logística múltiple ajustada por variables de confusión y se calcula el OR, con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Se incluyeron en el modelo las variables que tuvieron asociación estadística con la HIPV y clínicas, incluyendo 1 variable independiente por cada 10 desenlaces, se analizaron varios modelos y se escogió el que más se ajustó a la población

RESULTADOS

Descripción de la población

En el periodo de estudio se atendieron en la unidad neonatal del HUSVF 4722 recién nacidos, el flujo de los participantes se ilustra en la Figura 1. De los pacientes excluidos, aquellos que no tenían ecografía cerebral fue porque fallecieron antes de realizarse el estudio. La cohorte de estudio incluyó 290 pacientes

Las principales características de la población se ilustran en la Tabla 1. El tipo de gestación fue similar en casos y controles, siendo gestación múltiple 10 casos (12,3%) y 18 controles (11,6%). Ambos grupos recibieron esteroides prenatales dosis completa, casos 47 (58%) y controles 86 (55,5%).

La incidencia acumulada de la cohorte para HIPV de cualquier grado fue del 34.5% y para la HIPV grave (grado III y IV) de 15.6%. En las Figuras 2 se encuentra la incidencia acumulada de HIPV estratificada por edad gestacional y en la Figura 3 estratificada por peso al nacer.

Factores asociados con HIPV

La frecuencia de los factores de riesgo prenatales, intraparto y posnatales se muestran con su respectiva p en la tabla 2. Se excluyeron del análisis las variables con más de 30% de datos perdidos, por no disponibilidad de los mismos en las historias clínicas que fueron acidosis en los primeros gases e hipercapnia (185 pacientes no tenían reporte de gases).

Se realizó regresión logística multivariada con las variables identificadas clínica y estadísticamente significativas: peso al nacer, vía de nacimiento, lugar de nacimiento, esteroides prenatales, intubación en sala de partos, uso de surfactante, hiperglicemia, uso de vasoactivos y sepsis temprana comprobada; en la tabla 3 se muestran los factores de riesgo identificados con su OR, intervalo de confianza y p.

DISCUSIÓN

En esta cohorte se encontró una incidencia de HIPV superior a la reportada en la literatura, como se puede observar en las figuras 2 y 3. La VON reporta incidencia entre 24-26% para menores de 1500 gramos(23), la Red de investigación neonatal (NRN) del NICHD reportan

una incidencia entre 24-25% para menores de 1500 gramos y edad gestacional entre 22-28 semanas(35) y EPIPAGE 2, una cohorte francesa de menores de 29 semanas al nacer, reporta una incidencia 20-30%(26). Además se muestra un aumento en la incidencia de esta entidad dentro de la institución de estudio, pues Galindo y cols. reportaron una incidencia de 29,8% en menores de 1500 gramos y 32 semanas en estudio realizado entre 1999 y 2004(28).

La edad gestacional al nacer ha sido el único factor de riesgo independiente asociado al origen de la HIPV en los diferentes estudios(5), esto como consecuencia de la mayor fragilidad de los vasos de la matriz germinal a menor edad gestacional y por ende a un menor peso al nacer(36), ambos factores condicionan a una mayor gravedad de esta complicación. Esto se vio reflejado en el presente estudio, donde la mayor incidencia se presentó en la edad gestacional de 28 semanas, que fue del 24.4%, mientras que en los de 32 o más semanas de gestación fue menor del 5% (1,2% en >32 semanas) como lo registra la literatura. A pesar de que la HIPV grado I fue la más frecuente, llama la atención el aumento marcado de la frecuencia de casos de HIPV grado IV (25.6%) seguida de la HIPV grado III (20%) lo cual no está en consonancia con la última literatura publicada en la que se presenta en alrededor del 6-10% de los casos(19,35).

No todos los recién nacidos pretérmino presentan HIPV, por lo que se han descrito múltiples factores de riesgo que podrían estar asociados con esta complicación, pero su relación ha sido controversial (21,31–34). En nuestro estudio, después de realizar la regresión logística multivariada con las variables que se consideraron clínica y estadísticamente significativa encontramos que la vía de nacimiento vaginal es un factor de riesgo importante para desarrollar HIPV, como se puede observar en la tabla 3, hallazgos similares a lo descrito por Parodi y cols. que reportaron la cesárea como un factor protector con OR, 0,26; IC 95 %, 0,11–0,58 (37). En un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo de la base de datos de

la VON, realizado en el Reino Unido, Gamaleldin y cols. también describen un aumento del riesgo de HIPV significativa en los nacidos vía vaginal, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos. (OR 1,61 (IC 95% 1,01 a 2,58), $p = 0,049$), se necesitan más estudios clínicos aleatorizados controlados para emitir una recomendación con respecto a la vía del parto(38).

La manipulación de la vía aérea, específicamente la intubación orotraqueal, así como la presencia de SDR impactan significativamente en la presentación de la HIPV como se puede observar en las tablas 3 y 4. Estos hallazgos son similares a los reportados por Sauer y cols. que describieron mayor HIPV grave en menores de 750 gramos cuando fueron intubados en los primeros 4 días de vida con OR 1.395, (IC 95% 1.090-1.786, $P = 0.008$) y para pacientes entre 750-1500 g cuando fueron intubados en sala de partos con OR 1.317, (IC 95% 1.052-1.649, $P = 0.016$) (15,39). Igualmente, encontramos que los pacientes con SDR tuvieron mayor incidencia de HIPV en consonancia con lo descrito por Poryo y cols. (OR 5.0 [IC 95% 1.1–22.7] y $p < 0.001$ para SDR y HIPV) (21); probablemente el uso de otras estrategias para la administración del surfactante temprano diferentes a la intubación orotraqueal podría disminuir la incidencia de HIPV.

Los trastornos metabólicos, como la hipernatremia, la hiperglicemia y la acidosis, pueden ser subestimados con relación a su probable causalidad en la HIPV; en algunos estudios han sido descritos como factores de riesgo independientes y acumulativos (40–42). En este estudio, encontramos que los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar HIPV fueron aquellos con hiperglicemia (ver tabla 3), hallazgo similar al reportado por Auerbach y cols. que describieron un OR 10.33, 95% IC= 10.0-10.6, $P = 0.033$ para glucosa mayor de 124 mg/dl y desarrollo de HIPV grave(41).

La sepsis temprana ha sido relacionada con la aparición de HIPV en otros estudios. Autores como Poryo y cols., en un estudio de análisis retrospectivo multicéntrico en Alemania, después de exclusión de la EG y el peso al nacer en el análisis multivariado, la sepsis temprana se asoció con tasas más altas de HIPV (OR 1,6, IC[1.01-2.7]) (21), igualmente, Parodi y cols. reportaron la asociación de la sepsis neonatal con un OR 1.6 (IC 95% 1.01-2.7) (18). Resultados similares reportamos en este estudio con un riesgo de 6,38 veces mayor de desarrollar HIPV en los pacientes con sepsis temprana comprobada con hemocultivos positivos.

El sexo masculino, el traslado interinstitucional y la reanimación avanzada al nacer, siguen teniendo un impacto en la presentación de la HIPV como se observa en la tabla 1. Resultados contradictorios se obtuvieron con la asistencia al control prenatal que se considera un factor protector. En el grupo de los casos, un porcentaje considerable tenía asistencia a controles, sin embargo, no se discriminó el número de los controles, considerando que solo cuando el número de visitas es mayor a 4 se considera asistencia a control prenatal adecuado. Además, nuestro grupo de estudio incluía recién nacidos producto de gestantes de alto riesgo obstétrico lo que puede explicar el hecho de que tuvieran suficiente número de controles prenatales y aun así presentar HIPV.

Se ha informado que el uso de esteroides antenatales, es un factor protector contra la presentación de HIPV(21,35,43), sin embargo, no se pudo corroborar tal hallazgo a pesar de incluir este factor de riesgo en el análisis multivariado por la significancia clínica descrita en la literatura. Estos hallazgos diferentes y contradictorios, pueden ser resultado de las mismas razones descritas previamente para la asistencia a controles prenatales, entre ellas, el hecho de no discriminar el número de dosis de esteroides recibidas y el momento de su aplicación

y de tratarse de maternas con ARO con otras comorbilidades que pueden interferir en los resultados.

En este estudio, como en las anteriores publicaciones, no fue posible determinar un factor de riesgo único y en algunos casos, es difícil determinar si los hallazgos son causa o consecuencia de HIPV. Se requiere de la realización de ecografías seriadas desde el ingreso del paciente a la unidad de cuidado intensivo, para establecer una mejor relación de temporalidad y de causa y efecto directo de los diferentes factores descritos y que permita aproximar al clínico al momento más cercano del origen del sangrado.

Este estudio tiene como fortalezas el diseño del estudio, que permitió una buena relación entre casos y controles y una muestra lo suficientemente amplia para tener valores clínica y estadísticamente significativos. Dentro de las limitaciones, el ser un estudio realizado en un solo centro, puede limitar la generalización de los resultados encontrados, sin embargo, podrían extrapolarse a hospitales con poblaciones de pacientes similares al nuestro, como son los hijos de gestantes de alto riesgo.

En conclusión, son muchos los factores asociados a la presentación de la HIPV en los menores de 1500g, sin embargo, un adecuado control prenatal y la optimización en el cuidado del paciente en las primeras 72 horas de vida son las medidas que probablemente más impacten en su incidencia. La edad gestacional y el peso al nacer siguen siendo invariablemente los principales factores de riesgo para desarrollar HIPV.

Este estudio sirve de base para futuras investigaciones, encaminados a la HIPV grave en esta cohorte en particular, que es la que está asociada a mayores complicaciones y morbilidad neurológica.

Apoyo financiero y patrocinio

Ninguno.

Conflictos de interés

Los investigadores en este proyecto declaran no tener conflicto de intereses en relación a existencia de relaciones económicas con la industria como empleado, consultor, propiedad u honorarios, sean directos o a través de familiares, ni conflictos de relaciones o favores personales, ni parcialidad intelectual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ancel PY, Goffinet F, Lebeaux C, Durox M, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, et al. EPIPAGE 2: A preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr* [Internet]. 2014;14(1):1–8. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/14/97>
2. Chevallier M, Debillon T, Pierrat V, Delorme P, Kayem G, Durox M, et al. Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EPIPAGE 2 cohort study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;216(5):518.e1-518.e12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.002>
3. 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* [Internet]. 2003;111(5):e590–5. Available from: <http://www>.
4. Zhu Z, Yuan L, Wang J, Li Q, Yang C, Gao X, et al. Mortality and Morbidity of Infants Born Extremely Preterm at Tertiary Medical Centers in China from 2010 to 2019. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5).
5. Deger J, Goethe EA, LoPresti MA, Lam S. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: A Historical Review. *World Neurosurg* [Internet]. 2021;153:21–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.06.043>
6. Mendoza AMA, Kalil LFC, Moog JC, Hernández ÁG, Ochoa JWC. Hemorragia intraventricular en el neonato prematuro. *Iatreia*. 2005;18(1):71–7.
7. Volpe JJ. Commentary - Severe IVH: Time for newer, earlier interventions to prevent brain injury? *J Neonatal Perinatal Med*. 2020;13(4):435–9.
8. Volpe J, Darras B, de Vries L, du Plessis A, Neil J, Perlman J. Preterm

- intraventricular hemorrhage/posthemorrhage hydrocephalus. In: Volpe's Neurology of the Newborn. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 637–640.
9. Starr R, De Jesus O, Shah SD, Borger J. Periventricular and Intraventricular Hemorrhage. Stat Pearls NCBI Bookshelf. 2021;11.
 10. Gilard V, Tebani A, Bekri S, Marret S. Intraventricular hemorrhage in very preterm infants: A comprehensive review. *J Clin Med*. 2020;9(8):1–11.
 11. Gilard V, Chadie A, Ferracci FX, Brasseur-Daudruy M, Proust F, Marret S, et al. Post hemorrhagic hydrocephalus and neurodevelopmental outcomes in a context of neonatal intraventricular hemorrhage: An institutional experience in 122 preterm children. *BMC Pediatr*. 2018;18(288).
 12. McNally MA, Soul JS. Pharmacologic Prevention and Treatment of Neonatal Brain Injury. *Clin Perinatol [Internet]*. 2019;46(2):311–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.02.006>
 13. Chari A, Mallucci C, Whitelaw A, Aquilina K. Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic ventricular dilatation: moving beyond CSF diversion. *Child's Nerv Syst*. 2021;37(11):3375–83.
 14. Whitelaw A, Thoresen M, Pople I. Posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86(2):72–4.
 15. Lim J, Hagen E. Reducing Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: Perinatal and Delivery Room Factors Practice Gaps. *Neoreviews [Internet]*. 2019;20:e452. Available from: <http://neoreviews.aappublications.org/>
 16. De Bijl-Marcus K, Brouwer AJ, De Vries LS, Groenendaal F, Wezel-Meijler G Van. Neonatal care bundles are associated with a reduction in the incidence of intraventricular haemorrhage in preterm infants: A multicentre cohort study. *Arch*

- Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2020;105(4):419–24.
17. Christian E, Jin D, Attenello F, Wen T, Cen S, Mack WJ, et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010. *Fluids Barriers CNS* [Internet]. 2015;12(Suppl 1):O1. Available from: <http://www.fluidsbarrierscns.com/content/12/S1/O1>
 18. Parodi A, Govaert P, Horsch S, Bravo MC, Ramenghi LA, Agut T, et al. Cranial ultrasound findings in preterm germinal matrix haemorrhage, sequelae and outcome. *Pediatr Res*. 2020;87:13–24.
 19. Bassan H. Intracranial Hemorrhage in the Preterm Infant: Understanding It, Preventing It. *Clin Perinatol* [Internet]. 2009;36(4):737–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2009.07.014>
 20. Sandoval PV, Rosales PH, Hernández DGQ, Naranjo EAC, Navarro VG. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options. *Child's Nerv Syst*. 2019;35(6):917–27.
 21. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D, et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev*. 2018;116:1–8.
 22. Alderliesten T, Lemmers PMA, Smarius JJM, Van De Vosse RE, Baerts W, Van Bel F. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop peri-intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* [Internet]. 2013;162(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.09.038>
 23. Handley SC, Passarella M, Lee HC, Lorch SA. Incidence Trends and Risk Factor

- Variation in Severe Intraventricular Hemorrhage across a Population Based Cohort. *J Pediatr*. 2018;200:24-29.e3.
24. Hübner ME, Ramirez R, Burgos J, Dominguez A, Tapia JL. Mode of delivery and antenatal steroids and their association with survival and severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2016;36(10):832–6.
 25. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;314(10):1039–51.
 26. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34weeks' gestation in france in 2011 results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):230–8.
 27. Fernandez R, D'Àpremont I, Dominguez A, Tapia JL, Neocosur R neonatal. Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal sudamericana. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(5).
 28. Adriana Ayala Mendoza, Luis Carvajal Kalil, Jaime Carrizosa Modo, Alvaro Galindo Hernandez, Jose Cornejo Ochoa YSH. Evaluación de la incidencia y los factores de riesgo para HIV en la cohorte de recién nacidos prematuros atendidos en la unidad neonatal del hospital universitario san vicente de Paul, de Medellín, en el periodo comprendido entre enero de 1999 y diciembre. *Iatreia [Internet]*. 2007;20(4):341–53. Available from:
<https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/4418>
 29. Shah PS, Lui K, Sjörs G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *J Pediatr*. 2016;177:144-152.e6.

30. Vermont Oxford Network. Manual of operations: Part 2 Data definitions and infant data booklets. 2021;25(October 2020).
31. Coskun Y, Isik S, Bayram T, Urgan K, Sakarya S, Akman I. A clinical scoring system to predict the development of intraventricular hemorrhage (IVH) in premature infants. *Child's Nerv Syst.* 2018;34(1):129–36.
32. Quiñones-Pozo A V, Condemayta-Soto R. Frecuencia y factores relacionados a hemorragia intraventricular en neonatos prematuros atendidos en el servicio de neonatología Hospital Materno Infantil CNS, durante la gestión 2015. *Rev “Cuadernos.”* 2021;62(1):19–24.
33. Zapata CE. Factores de riesgo de hemorragia intraventricular en el recién nacido pretérmino. 2015;57.
34. Valdivieso G, Ramírez JC. Factores asociados a Hemorragia Intraventricular en Neonatos Prematuros en el Hospital Regional Docente de Trujillo. Diciembre 2011 a Diciembre 2013. *Horiz Médico.* 2015;15(2):19–26.
35. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal research network. *Pediatrics* [Internet]. 2010;126(3):443–56. Available from: <http://www.pediatrics.org/misc/reprints.shtml>
36. Valdez Sandoval P, Hernández Rosales P, Quiñones Hernández DG, Chavana Naranjo EA, García Navarro V. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options. *Child's Nerv Syst.* 2019;35(6):917–27.
37. Parodi A, Angelis LC De, Re M, Raffa S, Malova M, Rossi A, et al. Placental Pathology Findings and the Risk of Intraventricular and Cerebellar Hemorrhage in

- Preterm Neonates. *Front Neurol.* 2020;11.
38. Gamaleldin I, Harding D, Siassakos D, Draycott T, Odd D. Significant intraventricular hemorrhage is more likely in very preterm infants born by vaginal delivery: a multi-centre retrospective cohort study. *J Matern Neonatal Med.* 2019;32(3):477–82.
 39. Sauer CW, Kong JY, Vaucher YE, Finer N, Proudfoot JA, Boutin MA, et al. Intubation Attempts Increase the Risk for Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants—A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr [Internet].* 2016;177:108–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.06.051>
 40. Dalton J, Dechert RE, Sarkar S. Assessment of Association between Rapid Fluctuations in Serum Sodium and Intraventricular Hemorrhage in Hypernatremic Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2014;32(8):795–802.
 41. Auerbach A, Eventov-Friedman S, Arad I, Peleg O, Bdolah-Abram T, Bar-Oz B, et al. Long duration of hyperglycemia in the first 96 hours of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J Pediatr [Internet].* 2013;163(2):388–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.01.051>
 42. Lee J, Hong M, Yum SK, Lee JH. Perinatal prediction model for severe intraventricular hemorrhage and the effect of early postnatal acidosis. *Child's Nerv Syst.* 2018;34(11):2215–22.
 43. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. Vol. 314, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2015.

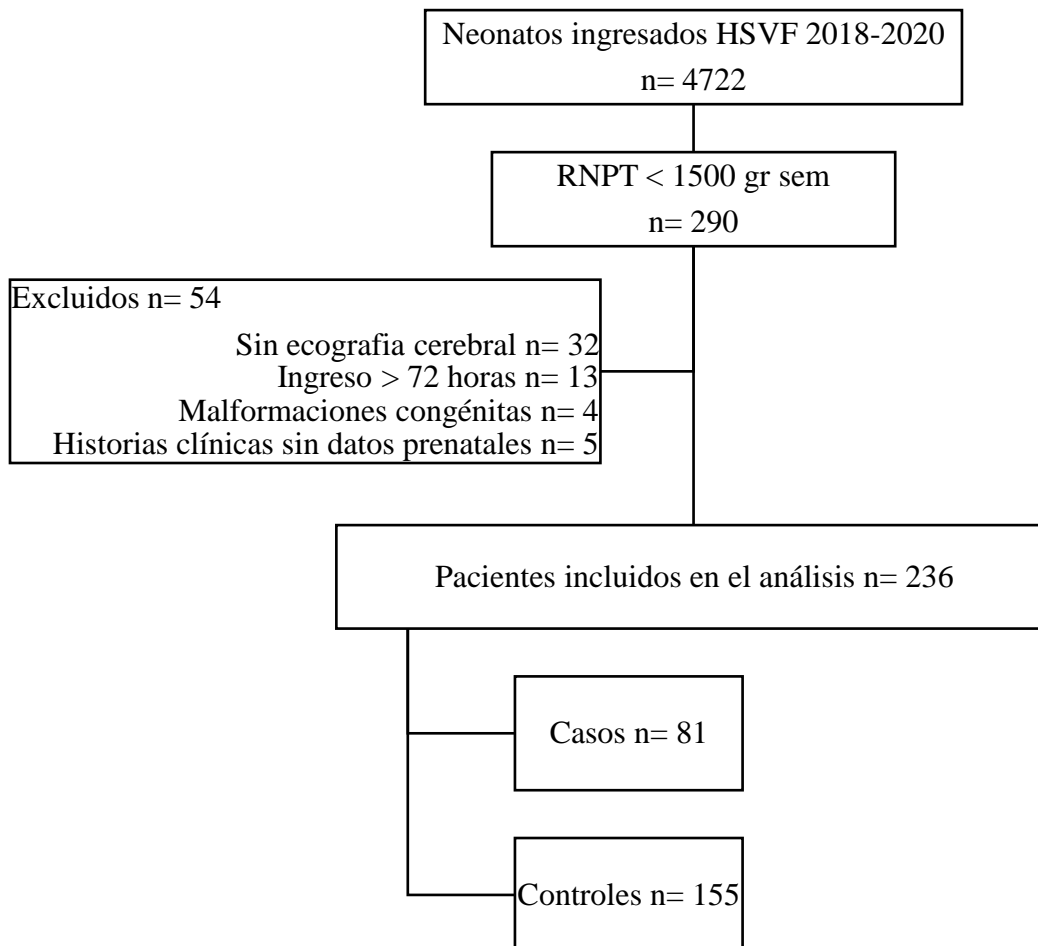
Figuras y tablas**Figura 1.** Flujograma de pacientes en el estudio

TABLA 1. Características demográficas por pacientes

Tabla 1. Características generales de la población

	HIPV n= 81	No HIPV n= 155
Edad gestacional al nacer (*) semanas	28 (26-29,5)	30 (28-31)
Peso al nacer (*) gramos	1010 (830-1230)	1230 (1000-1405)
Sexo masculino (+)	48 (59,3)	77 (49,7)
Asistencia a controles prenatales (+)	71 (87,7)	135 (87,1)
Nacimiento en HUSVF (+)	68 (83,9)	142 (91,6)
APGAR a los 5 minutos (*)	7 (6-8)	8 (7-9)
RCP avanzada al nacer (+)	55 (67,9)	75 (48,4)

* Expresado en mediana y rangos intercuartílicos

+ Expresado en numero absoluto y proporciones

RCP= Reanimación cardiopulmonar

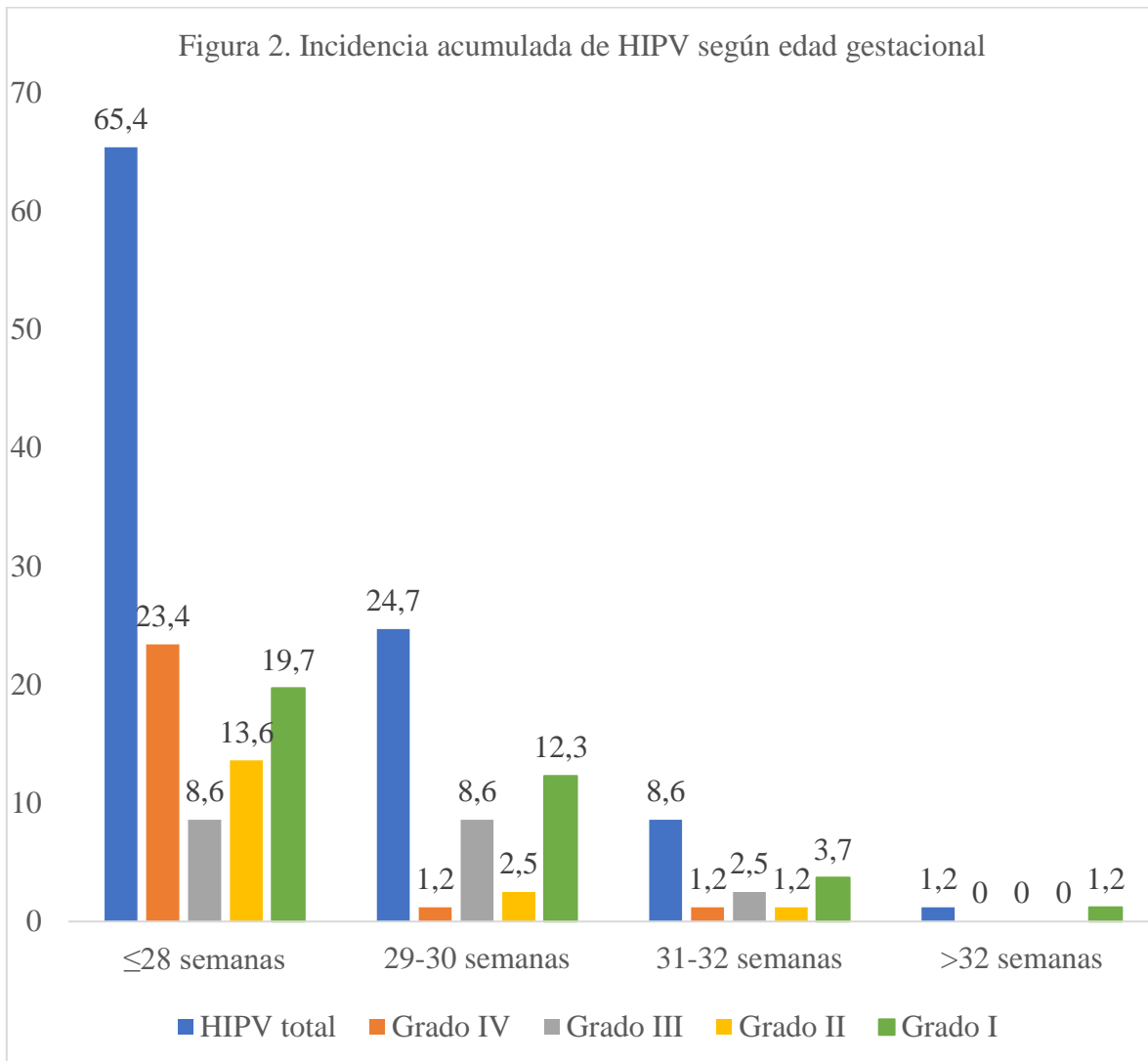
FIGURA 2. Incidencia acumulada de HIPV según edad gestacional

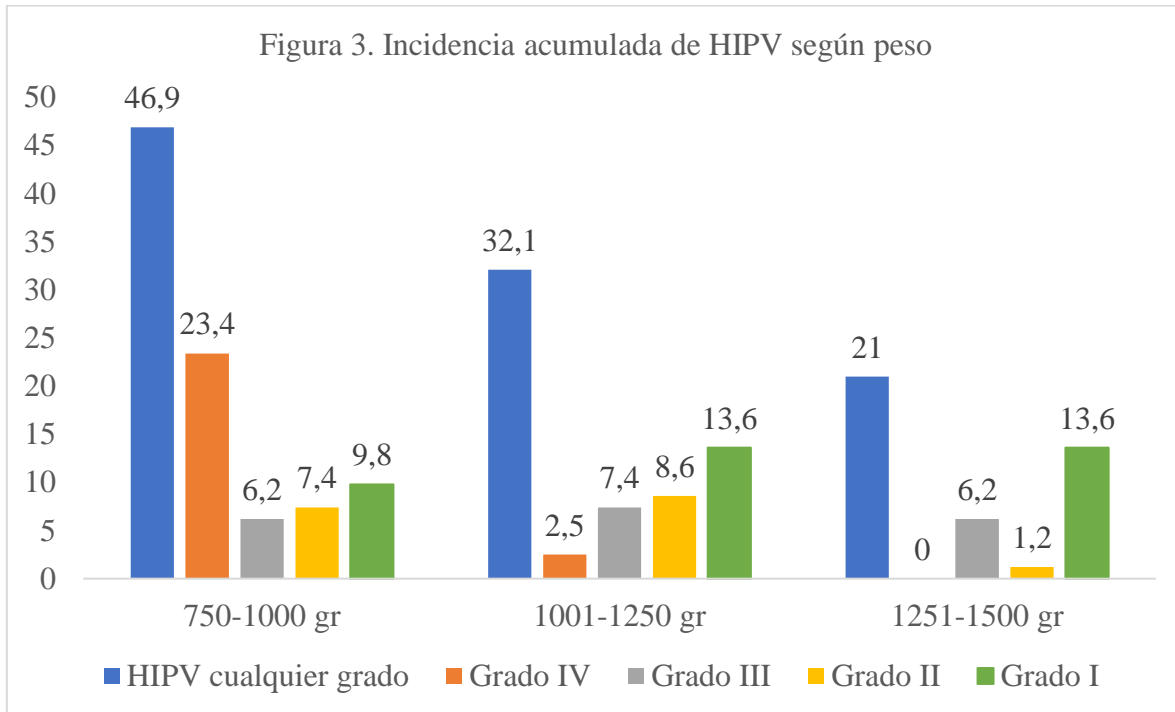
FIGURA 3. Incidencia acumulada de HIPV según peso

TABLA 2. Factores de riesgo para hemorragia intraperiventricular

Tabla 2. Factores de riesgo para hemorragia intraperiventricular

	HIPV n=81 (%)	No HIPV n=155 (%)	p
Insuficiencia placentaria	28 (34,6)	84 (54,2)	0,004
Hipertensión materna	20 (24,7)	65 (41,9)	0,009
RCIU	16 (19,8)	52 (33,5)	0,0026
Uso de esteroides prenatales	57 (70,4)	121 (78,1)	0,192
Triple I	9 (11,1)	8 (5,2)	0,093
Uso de Tocolíticos	36 (44,4)	35 (22,6)	0,001
Uso de Sulfato de magnesio	51 (63)	82 (52,9)	0,11
Trabajo de parto pretérmino	54 (66,7)	81 (52,3)	0,034
Parto vaginal	45 (55,6)	48 (31)	0.000
Intubación en sala de partos	44 (54,3)	52 (33,5)	0.001
Asfixia perinatal	7 (8,6)	12 (7,7)	0.70
TOT < 72 horas	66 (81,5)	73 (47,1)	0.000
Surfactante	57 (70,4)	68 (43,9)	0.000
Neumotórax	7 (8,6)	5 (3,2)	0.072
Hiperglicemia	69 (85,2)	73 (47,1)	0.000
Vasoactivos	21 (25,9)	19 (12,3)	0.008
DAP-HS	24 (29,6)	30 (19,4)	0.074
Sepsis	12 (14,8)	4 (2,6)	0.000

Transfusión	42 (51,9)	25 (16,1)	0.000
Trombocitopenia	32 (39,5)	28 (18,1)	0.000

RCIU= Restricción del crecimiento intrauterino, DAP-HS= Ductus hemodinámicamente significativo, que requirió cierre farmacológico, TOT= intubación

TABLA 3. Análisis multivariado

Tabla 3. Regresión logística multivariada para factores de riesgo para Hemorragia intraperiventricular

	OR	IC 95%	p
Vía de nacimiento	3,02	1,60 – 5,67	0,001
Intubación en sala de parto	2,40	1,28 – 4,50	0,006
Hiperglicemia	5,98	2,87 – 12,59	0,000
Sepsis comprobada	6,38	1,72 – 23,65	0,005