

# Hemorragia intraventricular en niños pretérmino, incidencia y factores de riesgo. Un estudio de corte transversal\*

Olga Lucía Segovia Morales, MD \*\* †

José Fidel Latorre Latorre, MD \*\* †

Jairo Rodríguez Hernández, MD †

Luis Alfonso Pérez Vera, MD †

## Resumen

La hemorragia intraventricular (IVH) es la más común de las hemorragias intracraneales neonatales. Ocurre principalmente en prematuros y se ha asociado en forma significativa a déficit neurológico. La patogénesis de la IVH es multifactorial. Nuestro objetivo fue determinar la frecuencia y severidad de los factores de riesgo asociados. Se realizó un estudio de corte trasversal en el Hospital Universitario Ramón González Valencia en el que se incluyeron todos los neonatos con pesos al nacer entre 500 y 1.500 gramos y con edad gestacional entre 25 y 32 semanas. Se describieron características sociodemográficas y clínicas tanto de las madres como de los neonatos. La ecografía transfontanelar fue realizada, como método diagnóstico, entre los días cinco y siete de vida o antes de ser necesario. La población de estudio fue de 101 niños pretérmino. La frecuencia de IVH fue del 22%. En un 55% de los casos fue clasificada como severa (grado III y IV). Los factores de riesgo asociados fueron: bajo peso al nacer (OR 6.83), intubación orotraqueal (OR 8.45), uso de infusión de derivados sanguíneos (OR 4.39), enfermedad de membrana hialina (OR 2,91), uso de bicarbonato (OR 3.43) y uso de dopamina (OR 3.21). El presente estudio plantea la necesidad de mejorar, hasta donde sea posible, el control prenatal y asegurar una atención óptima del recién nacido prematuro desde el momento de nacer. [Segovia OL, Latorre JF, Rodríguez J, Pérez LA. Hemorragia intraventricular en niños pretérmino, incidencia y factores de riesgo. Un estudio de corte transversal. *MedUNAB* 2003; 6(17):57-62]

**Palabras clave:** Hemorragia intraventricular, prematuridad, factores de riesgo.

## Introducción

La hemorragia intraventricular (IVH) de la matriz germinal es la más común de las variedades de hemorragia intracraneal neonatal. Ocurre principalmente en el neonato pretérmino y su incidencia aumenta con el grado de prematuridad. Es así como el 60-70% de los recién nacidos con peso entre 500-700 gramos y el 10-20% de los recién nacidos con peso entre 1.000-1.500 gramos pueden presentarla.<sup>1-3</sup> En recién nacidos a término es rara. La importancia de esta lesión no sólo está relacionada con su alta incidencia sino también con la gravedad de sus complicaciones y severas secuelas neurológicas tardías.

Según la literatura, hay factores tanto maternos como del recién nacido que favorecen la aparición de la IVH. Entre los maternos tenemos patologías asociadas como: hipertensión inducida por el embarazo, diabetes, hemorragias agudas anteparto y corioamnionitis. Otros factores importantes a tener en cuenta son la vía del parto y los procesos inherentes al mismo. Dentro de los factores asociados con el recién nacido: presencia de trastornos hidroelectrolíticos y ácido-básicos, problemas metabólicos y hemodinámicos, trastornos de la coagulación y patologías asociadas como ductus arterioso persistente, enfermedad de membrana hialina y reanimación, entre otros.<sup>4-16</sup>

La sintomatología es inespecífica, generalmente está asociada al síndrome de dificultad respiratoria severo que requiere ventilación mecánica. El tiempo de comienzo de la hemorragia se define claramente por estudios hechos con ecografía transfontanelar; en el primer día de vida aparecen por lo menos el 50% y a las 72 horas pueden ser identificadas aproximadamente el 90%. Esto se correlaciona con el inicio de los síntomas.<sup>17-20</sup>

\* Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Pediatría, Universidad Industrial de Santander.

\*\* Profesor Asociado, Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

† Profesor Asociado, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

**Correspondencia:** Dra. Segovia, Facultad de Medicina UNAB, calle 157 No 19-55, Cañaveral Parque, Bucaramanga, Colombia.

E-mail: olsegovia@yahoo.com

Artículo recibido: 29 de abril de 2003; aceptado: 14 de junio de 2003

El método diagnóstico más utilizado es la ecografía transfontanelar, que la clasifica según el sitio de la hemorragia y la presencia o ausencia de dilatación ventricular. Además, se pueden detectar complicaciones como hidrocefalia o infartos cerebrales.<sup>21-23</sup>

Lo más importante en el manejo es la prevención de la prematuridad. Por lo tanto, tratar adecuadamente madres de alto riesgo, educar sobre causas de prematuridad y óptima terapia en el período neonatal son los aspectos más beneficiosos para evitar la entidad o sus secuelas.<sup>1, 24-27</sup>

Desconocemos, en nuestro medio, la frecuencia, la severidad y los factores de riesgo asociados. Se propuso, por lo tanto, determinar qué factores están asociados a IVH del recién nacido pretérmino, cuál es su magnitud y qué importancia podría tener la edad gestacional.

## Métodos

Entre agosto 20 del 2000 y noviembre 30 del 2001 se llevó a cabo un estudio de corte transversal. Todos los niños con edad gestacional menor de 32 semanas y menores de 1.500 gramos de peso que nacieron en el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga fueron incluidos. Se excluyeron los pacientes que fueron remitidos a otras instituciones o que murieron antes de tomar la primera ecografía y no se pudo hacer diagnóstico de la patología. Se excluyeron, además, los pacientes con malformaciones mayores.

Los datos de variables clínicas, considerados como factores de riesgo, fueron recogidos de las respectivas historias clínicas durante el tiempo de la hospitalización de cada paciente que ingresaba al servicio de recién nacidos del hospital y que cumplía con los criterios de inclusión. Se construyó un formulario en el que se consignó información sobre variables referentes a la madre, al parto y al recién nacido. Dentro de las maternas se registraron: variables socioeconómicas, antecedentes de hipertensión crónica e hipertensión inducida por el embarazo, antecedentes de diabetes, control prenatal, número de gestaciones, uso de esteroides prenatales, presencia de embarazo gemelar. Dentro de las relacionadas con el parto: antecedentes de ruptura prematura de membranas, tiempo del expulsivo, tipo de parto y presentación. Dentro de las relacionadas con el recién nacido: peso, talla, edad gestacional; Apgar al minuto, a los cinco, a los diez y a los veinte minutos; necesidad de reanimación, sufrimiento fetal, uso de bicarbonato, uso de dopamina, uso de ventilación mecánica, uso de derivados sanguíneos, uso de aminofilina, presencia de enfermedad de membrana hialina, presencia de enterocolitis, presencia de apneas y convulsiones, presencia de ductus y mortalidad. El Apgar se consideró de riesgo cuando fue menor de 4/10. La reanimación se consideró básica cuando no conllevó intubación o invasión inmediata del neonato.

La edad gestacional fue determinada como el tiempo de gestación al momento del nacimiento mediante la fecha

de la última regla y el test de Ballard.<sup>28</sup> La presencia de IVH se determinó mediante ecografía transfontanelar, realizada por un radiólogo del hospital entre el cuarto y séptimo días de vida posnatal y se clasificó como lo describió Papile y cols.<sup>29</sup>

El cálculo del tamaño de la muestra, 101 infantes, se basó en la asunción de un error tipo I de 0.05 al menos un poder del 80%, una relación entre expuestos (ser prematuros menores de 1.000 gramos) y no expuestos de 9 a 1, una prevalencia en expuestos del 55% y una prevalencia en no expuestos del 12.5%.

Las variables nominales se describieron en términos de porcentajes y las numéricas utilizando medidas de tendencia central y desviación estándar.

Se realizó análisis bivariado en el que se utilizó prueba chi cuadrado, de Mantel – Haenszel, para definir significancia estadística en términos de OR. Cuando en las tablas de dos por dos hubo menos de 5 datos, en una casilla, se utilizó la prueba exacta de Fisher. Las hipótesis estadísticas fueron probadas todas a dos colas. Se utilizó una prueba no paramétrica para determinar diferencia en los promedios de los pesos y de los índices de Apgar de niños sin y con IVH. Finalmente, se construyó un modelo de regresión logística, según recomendación de Kelsey y Cols,<sup>30</sup> y se realizó evaluación de la bondad de ajuste del mismo mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow.<sup>31</sup> El análisis de los datos se realizó con el software Stata 6.0.

El estudio fue aprobado por Comité de Ética de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander.

## Resultados

Un total de 101 niños fue enrolado durante el período de estudio. La tabla 1 muestra las características de clínicas de los pacientes. Diferencias significativas entre los grupos están determinadas por un valor de  $p < 0.05$ .

Veintidós niños presentaron IVH; 5 de ellos hemorragia grado I, 4 grado II, 11 grado III y 2 grado IV. Se exploró la relación entre el muy bajo peso (menor de 1.000 gramos) y la gravedad de la HIV (grado III o IV), pero ella no fue significativa (datos no mostrados).

Algunas variables maternas evaluadas como antecedente de ruptura de membranas, uso de medicamentos como fenobarbital, hemorragias anteparto no mostraron asociación (datos no mostrados).

La tabla 2 muestra los OR y los intervalos de confianza para aquellas variables que se asociaron significativamente con la IVH, y para aquellas que se han referido como de significación biológica.

La tabla 3 muestra el modelo final de regresión logística, el cual se realizó teniendo en cuenta las variables que se

**Tabla 1.** Características clínicas de los niños estudiados

Variable	IVH (n = 22)	IVH (n = 79)	p
Sexo (hombre)	13 (59.1%)	40 (50.6%)	0.48
Control prenatal	11(50.0%)	46 (58.2%)	0.49
Primiparidad	8 (36.4%)	33 (41.8%)	0.64
Corticoides pre natales	8 (36.4%)	33 (41.8%)	0.64
HIE	4 (18.2%)	21 (26.6%)	0.42
Antecedentes de RPM	11(50.0%)	32 (40.5%)	0.42
Parto gemelar	5 (22.7%)	9 (11.4%)	0.17
SFA	5 (22.7%)	11 (13.9%)	0.31
Expulsivo prolongado	4 (18.2%)	9 (11.4%)	0.40
Parto vaginal	9 (40.9%)	16 (20.3%)	0.04
Menores de 28 semanas	11(50.0%)	23 (29.1%)	0.06
Apgar al minuto	5.9 ± 1.63	6.53 ± 1.59)	0.08*
Apgar a los cinco minutos	7.63 ± 1.76	8.35 (0.9%)	0.057**
Reanimación básica	14 (63.6%)	25 (31.6%)	0.006
Peso (gramos)	1015 ± 278	1205.6 ± 230.5	0.0072*
IOT	9 (40.9%)	6 (7.6%)	0.0001
Catéter umbilical	7 (31.8%)	3 (3.8%)	0.0001
EMH	17 (77.3%)	34 (43.0%)	0.004
Apneas	9 (40.9%)	21 (26.6%)	0.19
Convulsiones	1 (4.5%)	1 (1.3%)	0.38
Uso de bicarbonato	3 (13.6%)	2 (2.5%)	0.069
Uso aminofilina	14 (63.6%)	25 (31.6%)	0.006
Uso dopamina	3 (13.6%)	2 (2.5%)	0.069
Ventilación mecánica	7 (31.8%)	5 (6.3%)	0.005
Muerte	2 (9.1%)	3 (3.8%)	0.29
Enterocolitis	4 (18.2%)	5 (6.3%)	0.10
Podálicos	3 (13.6%)	9 (11.4%)	0.72
Ductus arterioso persistente	2 (9.1%)	2 (2.5%)	0.20
Derivados sanguíneos	8 (36.4%)	14 (17.7%)	0.0029

HIE: Hipertensión inducida por el embarazo; RPM: Ruptura prematura de membranas; SFA: Sufrimiento fetal agudo; IOT; Intubación orotraqueal; EMH: Enfermedad de membrana hialina.

\*Utilizando t de Student los resultados de esta comparación fueron similares.

\*\* El test paramétrico muestra mayor significancia.

asociaron a la presencia de hemorragia intraventricular con una  $p < 0.25$

## Discusión

En la serie estudiada, la incidencia de IVH (21.78%) fue similar a la descrita por otros autores.<sup>1, 19</sup> Los resultados de la presente investigación muestran que el bajo peso al

nacer, principalmente tener menos de 1.000 gramos, es un factor fuertemente asociado a la presencia de hemorragia intraventricular. Dichos datos coinciden con las investigaciones a nivel mundial; por ejemplo, Asha y cols<sup>1</sup> presentaron una incidencia de hemorragia intraventricular asociada inversamente con el peso del neonato, 20% en mayores de 1.500 gramos, comparada con un 50 a 60% de los casos en prematuros menores de 1.000 gramos.

**Tabla 2.** Magnitud de la asociación con hemorragia intraventricular

Variable	OR	IC 95%
Parto vaginal	2.72	1.01-7.38
Edad gestacional <28 s	2.43	0.94-6.30
Peso <1000 gramos	4.27	1.51-12.17
Apgar bajo al minuto	0.79	0.60-1.05
Apgar bajo a los cinco minutos	0.64	0.43-0.93
Reanimación básica	3.78	1.43-9.96
IOT	8.42	2.64-26.84
Catéter umbilical	11.82	2.94-46.88
EMH	4.5	1.55-12.91
Apneas	1.91	0.72-5.04
Uso de bicarbonato	6.07	1.12-32.65
Uso aminofilina	3.78	1.4-9.96
Uso dopamina	6.07	1.12-32.65
Ventilación mecánica	6.9	2.01-23.61
Enterocolitis	3.28	0.86-12.62
Ductus	3.85	0.63-23.27
Derivados sanguíneos	5.07	1.67-15.40

HIE: Hipertensión inducida por el embarazo; RPM: Ruptura prematura de membranas; SFA: Sufrimiento fetal agudo; IOT; Intubación orotraqueal; EMH: Enfermedad de membrana hialina.

Los resultados muestran, por otra parte, asociación significativa entre la maniobra de intubación y la presencia de hemorragia intraventricular. Dicha asociación podría ser debida al aumento súbito del flujo sanguíneo intracerebral secundario a manipulación excesiva e inadecuada del recién nacido,<sup>7</sup> o porque los niños que requieren intubación están en condición más crítica y por lo tanto sus posibilidades de sangrar son mayores. Por lo tanto, los autores consideramos que estas maniobras, en especial la intubación, deberían ser realizadas en el momento justo, por el personal más capacitado y en las mejores condiciones posibles.

VARIABLES COMO LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA, USO DE DERIVADOS SANGUÍNEOS Y USO DE DOPAMINA, A DOSIS BETA, SE ENCONTRARON RELACIONADAS, AUNQUE LA ASOCIACIÓN NO FUE SIGNIFICATIVA. ESTAS ASOCIACIONES PODRÍAN EXPLICARSE DEBIDO AL AUMENTO MARCADO Y NO CONTROLADO DE LA PRESIÓN ARTERIAL CON LA CONSECUENTE FLUCTUACIÓN DE LA VELOCIDAD DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL. EN EL CASO DE LA ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA EL ESFUERZO RESPIRATORIO, ADICIONAL, CONDICIONA ALTERACIONES

DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL, ALTERACIONES DEL RETORNO VENOSO Y EL ESTRÉS PRODUCIDO POR LA HIPOXIA LLEVARÍA A LIBERACIÓN DE MEDIADORES QUÍMICOS QUE PODRÍAN TERMINAR CON AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRACRANEANA.<sup>13, 16</sup> EN EL CASO DE TRANSFUSIÓN DE DERIVADOS SANGUÍNEOS SE PRODUCIRÍA HIPERVOLEMIA TRANSITORIA; MIENTRAS QUE LA DOPAMINA CONDUJERÍA A EFECTO DIRECTO SOBRE LOS RECEPTORES BETA. TODOS ESTOS RESULTADOS CONCUERDAN CON RESULTADOS DE ARDER,<sup>32</sup> QUIEN CONCLUYÓ QUE ENTRE MENOS INVASIVO SEA EL TRATAMIENTO EN EL PREMATURO, MENOR ES LA INCIDENCIA DE LA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR. EL USO DE BICARBONATO ESTUVO TAMBIÉN RELACIONADO SEGURAMENTE SECUNDARIO AL AUMENTO DE LA OSMOLARIDAD SANGUÍNEA, AUNQUE LA ASOCIACIÓN NO FUE SIGNIFICATIVA.<sup>1, 29</sup>

NO OBSTANTE, EL NÚMERO DE PACIENTES EN QUIENES SE EVALUARON ESTAS ÚLTIMAS VARIABLES (EMH, USO DE DERIVADOS SANGUÍNEOS, USO DE DOPAMINA A DOSIS BETA, USO DE BICARBONATO Y USO DE VENTILACIÓN MECÁNICA) FUE MUY PEQUEÑO. SE REQUERIRÍA UN ESTUDIO MÁS AMPLIO CON EL FIN DE DETERMINAR LA VERDADERA IMPORTANCIA DE ESTAS ASOCIACIONES. LA MORTALIDAD GENERAL FUE DE 4.95%, RELATIVAMENTE BAJA COMPARADA CON LA INFORMADA POR OTROS AUTORES.<sup>1, 20</sup> LA ASOCIACIÓN ENTRE IVH Y MORTALIDAD REQUIERE SER EXPLORADA YA QUE EL PEQUEÑO NÚMERO DE PACIENTES QUE TUVIERON ESTE DESENLACE NO PERMITE ACLARARLA.

EN NUESTROS RESULTADOS PUDIERA ESTABLECERSE SESGO DE CLASIFICACIÓN, PERO EN TODO CASO ÉSTE NO SERÍA DIFERENCIAL YA QUE FUE EL MISMO RADIOLOGO QUIEN REALIZÓ LAS ECOGRAFIAS A TODOS LOS PACIENTES. CREEMOS NO TENER SESGO DE SELECCIÓN YA QUE NO EXCLUIMOS NINGUNO DE LOS PACIENTES QUE CUMPLÍAN

**Tabla 3.** Modelo de regresión logística final

Variables	OR	IC 95%	P
Edad gestacional <28 s	0.92	0.21-3.91	0.911
Peso < 1000 gramos	6.83	1.69-27.52	0.007
IOT	8.45	1.13-62.95	0.037
EMH	2.91	0.72-11.66	0.131
Uso de bicarbonato	3.43	0.26-43.83	0.342
Uso de derivados sanguíneos	4.39	0.61-31.47	0.141
Uso de dopamina	3.21	0.19-54.25	0.417
Uso de ventilación mecánica	0.30	0.009-9.16	0.492
Enterocolitis necrotizante	0.31	0.036-2.69	0.292

IOT: Intubación orotraqueal; EMH: Enfermedad de membrana hialina

los requisitos para participar en el estudio y a todos se les realizó protocolariamente ecografía transfontanelar.

Los resultados apoyan la necesidad de garantizar un control prenatal de buena calidad, para evitar hasta donde sea posible recién nacidos de bajo peso al nacer. Así como asegurar un sitio donde se atienda el prematuro en condiciones logísticas óptimas que garanticen que cualquier procedimiento realizado a estos niños sea en las mejores condiciones y por personal idóneo.

## Agradecimientos

Al Dr. Fabio Mauricio Aguilera Norato, radiólogo, por su paciencia y fortaleza, gracias a él se logró el acercamiento del ecógrafo a la sala de recién nacidos y toma de las ecografías, partes indispensables en este estudio. A la Dra. Alicia Londoño Rey, radióloga y al Dr. Guillermo Gómez Moya, epidemiólogo clínico, por sus aportes.

## Summary

**Intraventricular haemorrhage in preterm newborns, incidence and risk factors. A cross-sectional study.** Intraventricular hemorrhage (IVH) is the most common neonatal brain hemorrhage. It primarily occurs in premature babies, IVH has been strongly associated to a significantly neurological deficiency. The pathogenesis of the IVH is multifactorial. Our objective was to determine frequency, severity of the risk factors associated to IVH. We carried out a study of cross section, at the Hospital Universitario Ramón González Valencia (HURGV) in which all newborn babies weighing between 500 to 1500 grams at birth and gestational aged ranged between 25 to 32 weeks. Social, demographic, as well as, clinical characteristics on both mothers and neonates, were described. The transfontanelar ultrasound scans was performed, as diagnostic procedure, between the fifth and seventh day of life or before if it was considered to be necessary. The patients sample for this study consisted of 101 premature babies; IVH frequency was detected at 22%. On 55% of these cases, IVH was considered to be severe (levels III and IV). Risk factors to IVH were: low weight at birth (OR 6.83), advanced resuscitation IOT (OR 8.45), the use of blood transfusion (OR 4.39), hyaline membrane syndrome (OR 2.91), bicarbonate use (OR 3.43) and the dopamine use (OR 3.21). The present study outlines the necessity to implement a more strict prenatal control and to give a prompt and adequate attention to the premature newborn babies immediately after delivery.

**Key words:** Intraventricular hemorrhage, premature newborn babies, factors of risk

## Referencias

1. Asha P. Intraventricular. Periventricular hemorrhage. Management and prophylaxis. Neonatology on the Web. Rationale document for CSMC Clinical Guidelines, 1998.

2. Ahamann P, Lazzara A, Dykes F. Intraventricular hemorrhage in the high-risk. *Ann Neurol* 1980; 7: 118-24.
3. Floyd H, Leviton A, Jeffrey A. Groups of histopathologic abnormalities in brains of very low birth weight infants. *J Neuropath Exp Neurol* 1998; 57: 1026-34.
4. Hernández Z, Palacio S, Espinosa E. Guía de manejo del recién nacido pretérmino con hemorragia intraventricular. *Pediatría (Colomb)* 2001; 36:248-51.
5. Verma U, Tejan N, Klein S, Reale MR, Beneck D, Figueroa E, et al. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:275-82.
6. Kimberlin D, Huth J. Indicate versus spontaneous preterm delivery: an evaluation of neonatal morbidity among infants weighing 1000 grams at birth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:275-85.
7. Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Impaired autorregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr* 1979; 94:118-21.
8. Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, Hillier SL, Aura J, Eschenbach DA. Amniotic fluid infection, cytokines and adverse outcome among infants at 34 weeks gestation or less. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1080-8.
9. Holmes P, Oppenheimer LW, Gravelle A, Walker M, Blayney M. The effect of variable heart rate decelerations on intraventricular hemorrhage and other perinatal outcomes in preterm infants. *J Matern Fetal Med* 2001; 10:34-42.
10. Tamisari L, Rigon F, Brusamento S, Scapoli C, Guerrine C. Prenatal steroids, cesarean section, a cerebral hemorrhage in newborns with birth weight under 1500g. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2000; 71:441-6.
11. Groneck P. Perinatal glucocorticosteroid therapy: time for reconsideration. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2001; 205:231-5.
12. Dinberger DR, Yoder BA, Gordon MC. Single versus repeated-course antenatal corticosteroid: outcomes in singleton and multiple-gestation pregnancies. *Am J Perinatol* 2001; 18:267.
13. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. Boston, WB Saunders, 3 ed, 1995:403-63.
14. Jeffrey M, Perlman MB, Risser R. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics* 1996; 98:32-45.
15. Shankaran, S, Cepeda, E.E, Ilagan, N, et al. Antenatal phenobarbital for prevention of neonatal intracerebral hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:53-7.
16. Perlman JM. Respiratory origin of fluctuations in arterial blood pressure in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1988; 81:399-403.
17. Goyenechea F. Hemorragia intraventricular. En: *Temas de neurocirugía pediátrica*. La Habana, Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez", 1999.
18. Moya F, Montes H, Hoyos A. Hemorragia periventricular del recién nacido prematuro. En: Hoyos A (ed). *Pautas del recién nacido*. Bogotá, Celsius, 5 ed, 1999:265-75.
19. Behrman R, K'Liegman R, Arvin A. *Tratado de pediatría de Nelson*, Madrid, McGraw-Hill Interamericana, 15 ed, 1997: 589-91.
20. Antoniuk S, Da Silva RDV. Hemorragia periventricular e intraventricular de recién nacidos prematuros. *Rev Neurol* 2000; 31:238-43.
21. Pérez A, Cañas A. *Neuroultrasonografía clínica*. Madrid, Norma, 1990: 3-106.
22. Archie AA, Sagerman JE. Neonatal neurosonography. In: *Intensive care of the fetus and neonate*. Baltimore, Mosby, 1996:675-80.
23. Whitaker AH, Feldman JF, van Rossen R, Schonfeld IS, Pinto JA, Torre C, et al. Neonatal cranial ultrasound abnormalities in low birth weight infants: relation to cognitive outcomes at six years of age. *Pediatrics* 1996; 98:719-29

24. Ment L, Vohr B, Oh W, Scott DT, Allan WC, Westervel M, et al. Neurodevelopmental outcome at 36 months' corrected age of preterm infants in the Multicenter Indomethacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial. *Pediatrics* 1996; 98:714-8.
25. Wells JT, Ment LR. Prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Early Hum Dev* 1995; 42:209-33.
26. Aso K, Scher M, Barmada MA. Cerebral infarcts and seizures in the neonate. *J Child Neurol* 1990; 5:224-8.
27. Armstrong DL. Neuropathologic findings in short term survivors of intraventricular hemorrhage. *Am J Dis Child* 1987; 141:617-21.
28. Ballard JL, Novak KK, Drive, M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr* 1979; 95: 769-74.
29. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of the subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birthweights less than 1500 gm. *J Pediatr* 1978; 92:529-34.
30. Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson WD. *Methods in observational epidemiology*. New York, Oxford University Press, 2 ed, 1996.
31. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York, Wiley, 1989.
32. Arder CM, Brand A, Kanhai HH. A less invasive treatment strategy to prevent intracranial hemorrhage in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185: 683-8.