



HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR NEONATAL

Rosminia Arellano Pajaro

Residente de Pediatría 2do Año - USS

HOJA DE RUTA



INTRODUCCIÓN

La HIV sigue siendo un problema significativo en los RN prematuros que afecta al 20 % de los RN < 32 semanas EG.

En las ultimas 2 décadas se ha visto un progreso en el campo de la HIV y en general en la neurología neonatal, se debe en parte a los importantes avances en la comprensión de la patogenia de HIV, la lesión poshemorrágica de la sustancia blanca y la hidrocefalia.

Las lesiones de la materia gris y blanca cerebral son las consecuencias neurológicas importantes de la HIV.

INTRODUCCIÓN

LA MATRIZ GERMINAL Y LA RELACIÓN CON LA HIV:

Es un sitio de proliferación celular activa y es una fuente de precursores neuronales temprano en la gestación, así como la fuente de elementos gliales que se convierten en oligodendroglia y astrocitos en el tercer trimestre.

La matriz germinal es una región gelatinosa de transición que proporciona un soporte deficiente para una gran red inmadura de vasos sanguíneos irrigados principalmente por la arteria de heubrer una rama de la arteria cerebral anterior.

El sitio de origen de la hemorragia en la matriz germinal varía con la edad gestacional y la mayoría de las lesiones en los bebés más grandes se originan sobre la cabeza, mientras que en los bebés < 28 semanas se originan sobre el cuerpo del núcleo caudado.

- La lesión primaria en Hemorragia periventricular e intraventricular es el sangrado de los vasos subependimario periventricular ubicado entre el núcleo caudado y el tálamo al nivel del foramen de monro.

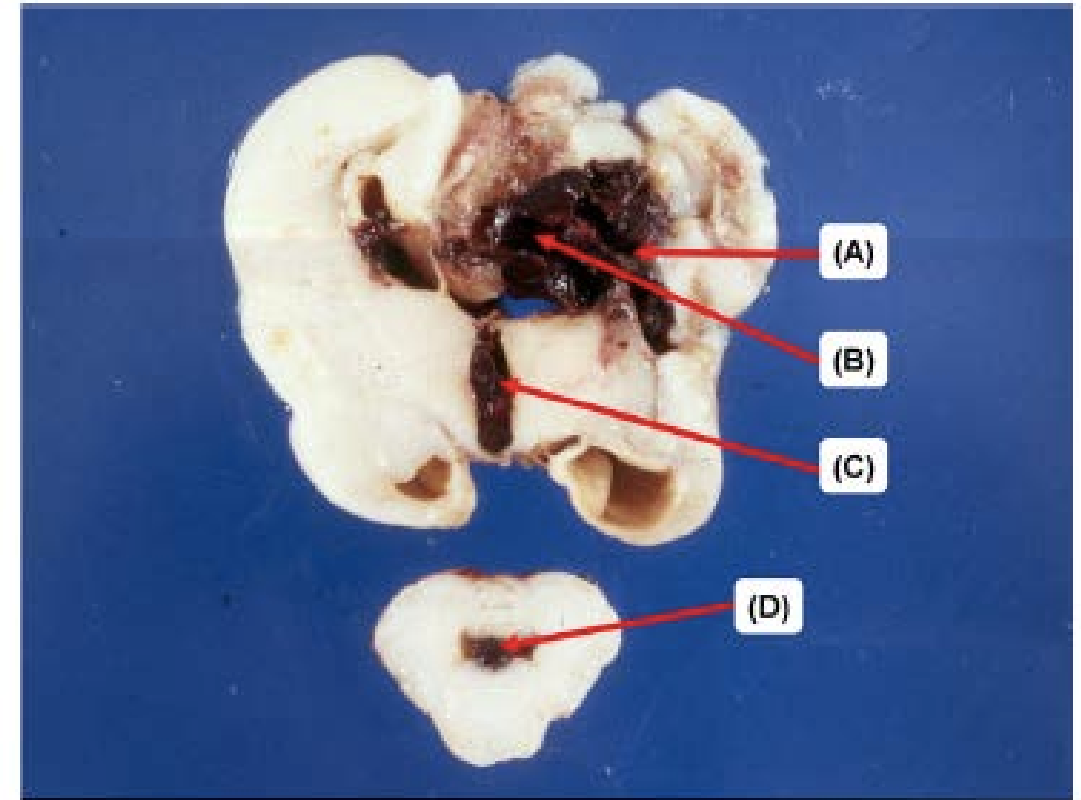


Fig. 1 – Pieza anatomopatológica del encéfalo de un prematuro fallecido por hemorragia intraventricular. Obsérvese la sangre en la matriz germinal (A), la sangre que se extiende hacia el ventrículo lateral que está distendido (B), la sangre en el tercer ventrículo (C) y el cuarto ventrículo (D).

FACTORES DE RIESGO

Tabla 3 – Identificación de los lactantes con mayor riesgo de desarrollar hemorragia intraventricular grave

| | |
|----------------------|---|
| Factores perinatales | <ul style="list-style-type: none"> - Atención intraparto mínima - Sin exposición a glucocorticoides - Corioamnionitis/funisitis |
| Factores posnatales | <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la edad gestacional - Disminución del peso al nacer - RDS- particularmente en ausencia de un curso completo de exposición a glucocorticoides - Morbilidad respiratoria, es decir, neumotórax. - Fluctuaciones o elevaciones rápidas de la PA sistémica y/o del flujo sanguíneo cerebral, particularmente en ausencia de un curso completo de exposición a glucocorticoides - Aumentos repentinos y repetidos de la presión venosa |

Tabla 4: Impacto de la indometacina profiláctica en el desarrollo de Hiv grave en lactantes no expuestos al SNA en Cornell, Nueva York

| Intervención | # de infantes | Hiv grave |
|--------------------------------|---------------|-----------|
| SNA óptimo | 55 | 0 |
| Subóptimo/Sin ANS, Sin INDO | 9 | 6* |
| Subóptimo/No ANS, + INDO | 13 | 2 |

Comparación de esteroides prenatales subóptimos (ANS)/sin indometacina versus ANS subóptimo, + indometacina ($p = 0,03$)
 Los lactantes que recibieron indometacina frente a ningún tratamiento fueron de # GA 23,8 \pm 0,83 frente a 27 \pm 1,8 semanas ($p < 0,05$) y BW 652 \pm 104 gramos frente a 972 \pm 259 gramos ($p < 0,05$).

PATOGENIA

- La patogenia de la HIV es multifactorial y a menudo involucra interacciones complejas de diferentes factores que se pueden organizar en tres categorías principales .

Caja 1. Patogenia de las hemorragias de la matriz germinal

FACTORES INTRAVASCULARES

- PRESIÓN ARTERIAL FLUCTUANTE EN PRESIÓN-CIRCULACIÓN PASIVA
- AUMENTO DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL: HIPERTENSIÓN SISTÉMICA EN EL MARCO DE UNA CIRCULACIÓN PASIVA POR PRESIÓN, EXPANSIÓN RÁPIDA DEL VOLUMEN, HIPERCARBIA, DISMINUCIÓN DEL HEMATOCRITO, DISMINUCIÓN DEL NIVEL DE GLUCOSA EN SANGRE
- AUMENTO DE LA PRESIÓN VENOSA CEREBRAL: DISPOSICIÓN ANATÓMICA VENOSA, TRABAJO DE PARTO Y PARTO VAGINAL, TRASTORNO RESPIRATORIO, POSICIÓN DE LA CABEZA
- DISMINUCIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL (SEGUIDA DE LA REPERFUSIÓN): HIPOTENSIÓN SISTÉMICA
- ALTERACIÓN DE LAS PLAQUETAS Y LA COAGULACIÓN

FACTORES VASCULARES

- INTEGRIDAD CAPILAR TENUA: LA MATRIZ GERMINAL ES UN LECHO CAPILAR EN REMODELACIÓN INVOLUCIÓN CON REVESTIMIENTO VASCULAR DEFICIENTE Y UN ÁREA VASCULAR Y LUMINAL GRANDE
- VULNERABILIDAD DE LOS CAPILARES DE LA MATRIZ A LA LESIÓN HIPÓXICA-ISQUÉMICA: EL ÁREA TIENE UN ALTO REQUERIMIENTO DE METABOLISMO OXIDATIVO Y SE ENCUENTRA EN UNA ZONA DE BORDE VASCULAR

FACTORES EXTRAVASCULARES

- SOPORTE MATRIZ VASCULAR Y EXTRACELULAR DEFICIENTE
- ACTIVIDAD FIBRINOLÍTICA EXCESIVA

PATOGENIA

FACTORES INTRAVASCULARES:

- Se relacionan principalmente con alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral, la presión y el volumen (neuroanatomía y alteración en la auto regulación)
- **Anatomía neurovascular:** MG es un punto de confluencia del sistema venoso profundo en esta unión , la vena medular, coroidea y tálamo estriada se unen para formar la vena terminal que fluye a través de la matriz germinal para desembocar en la vena cerebral interna.
- **Auto regulación:** capacidad del cerebro para alterar la resistencia de la vasculatura cerebral en respuesta a las presiones de perfusión, permitiendo que se mantenga un FSC y una perfusión constante.

PATOGENIA

CAUSAS DEL AUMENTO DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL:

- ***Aumento de la presión arterial:***
- ***PaCO₂***
- ***Disminución de la concentración de hemoglobina***
- ***Niveles de glucosa en sangre***

PATOGENIA

CAUSAS DEL AUMENTO DE LA PRESIÓN VENOSA CEREBRAL:

- *Trabajo de parto*
- *Trastornos respiratorios*

CAUSAS DE LA DISMINUCIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL:

Varios factores periparto y posnatales

Reanimación en sala de parto, asfixia neonatal

PATOGENIA

FACTORES VASCULARES Y EXTRAVASCULARES:

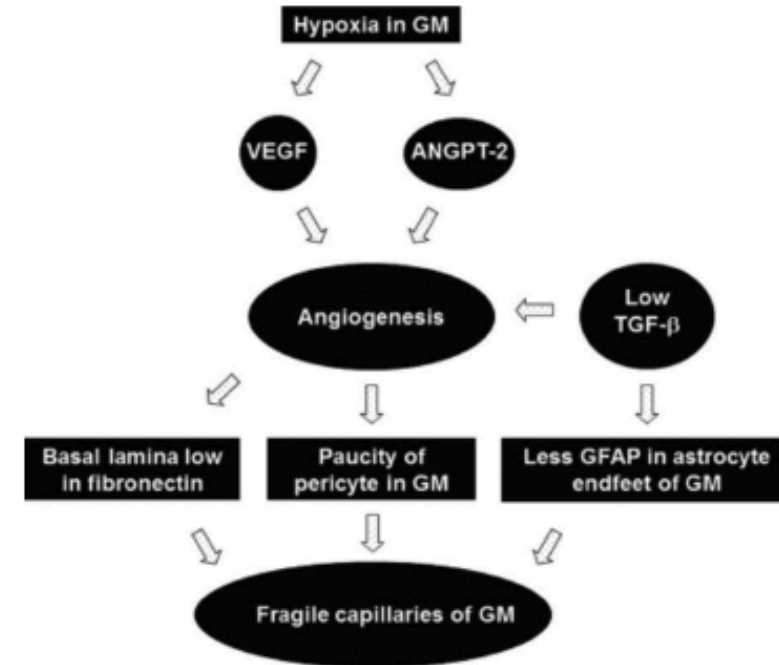


Fig. 2 - Factores vasculares que contribuyen a la patogénesis de la hemorragia intraventricular.⁹³ La matriz germinal exhibe niveles elevados de VEGF y angiopoyetina-2 que inducen la angiogénesis en la matriz germinal. Los vasos angiogénicos muestran escasez de pericitos, fibronectina reducida y menor expresión de GFAP en los pies de los astrocitos, haciéndolos frágiles. Bajo TGF- β 1 apoya la angiogénesis y contribuye a la reducción de fibronectina y GFAP. El alto consumo de oxígeno por parte de los progenitores neurales residentes contribuye a la hipoxia relativa, lo que desencadena la elevación de VEGF y angiopoyetina-2.

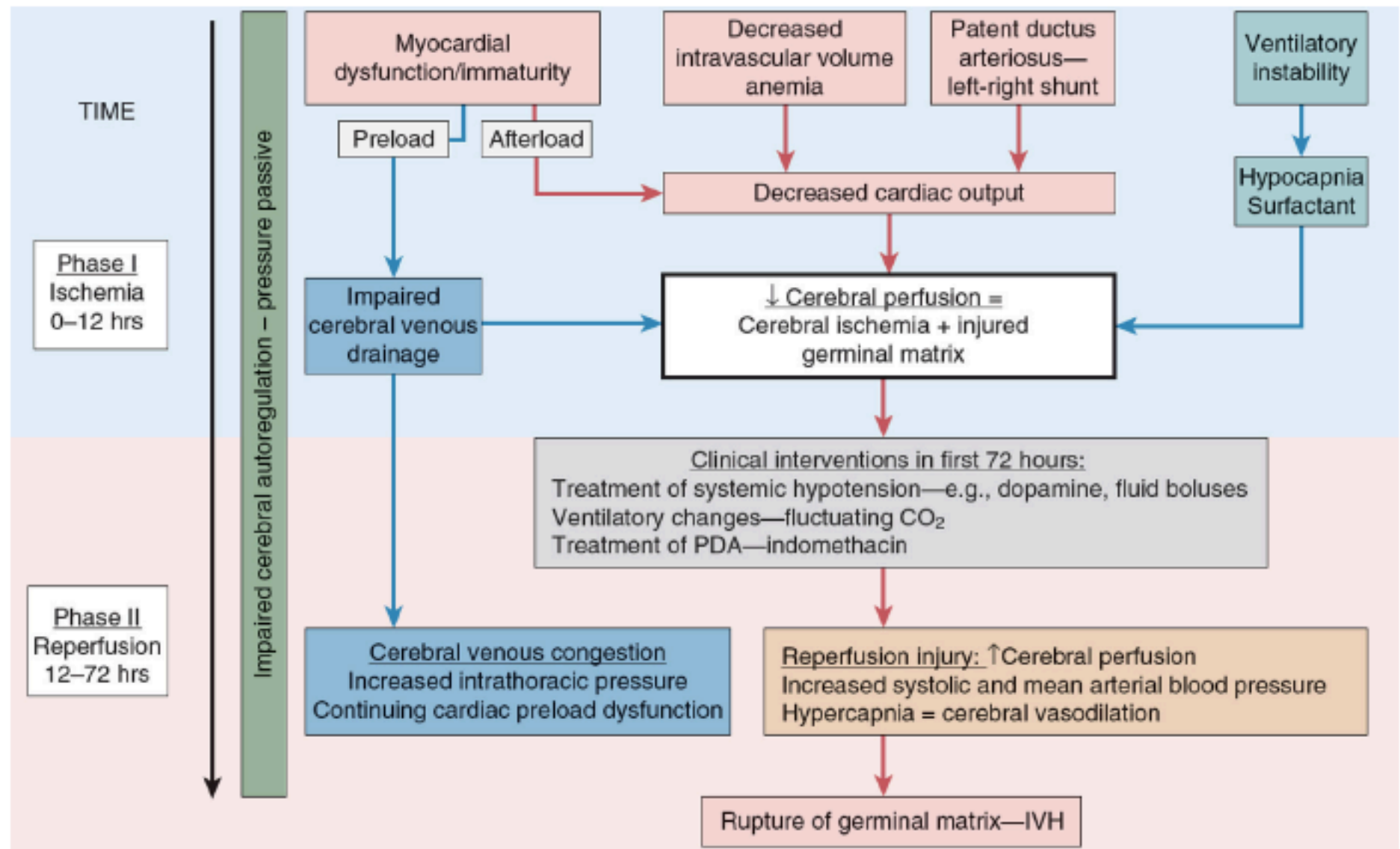


Fig. 1 -Mecanismos de isquemia y reperfusion cerebral en la patogenia de la hemorragia intraventricular de matriz germinal.

CLASIFICACIÓN

Puede estar confinada a la matriz germinal (Grado I)

Puede extenderse y romperse hacia el sistema ventricular adyacente (Grado II o III)

Puede extenderse hacia la sustancia blanca (anteriormente denominada hemorragia intraventricular grado IV, pero es más apropiado denominarlo **infarto hemorrágico periventricular**)

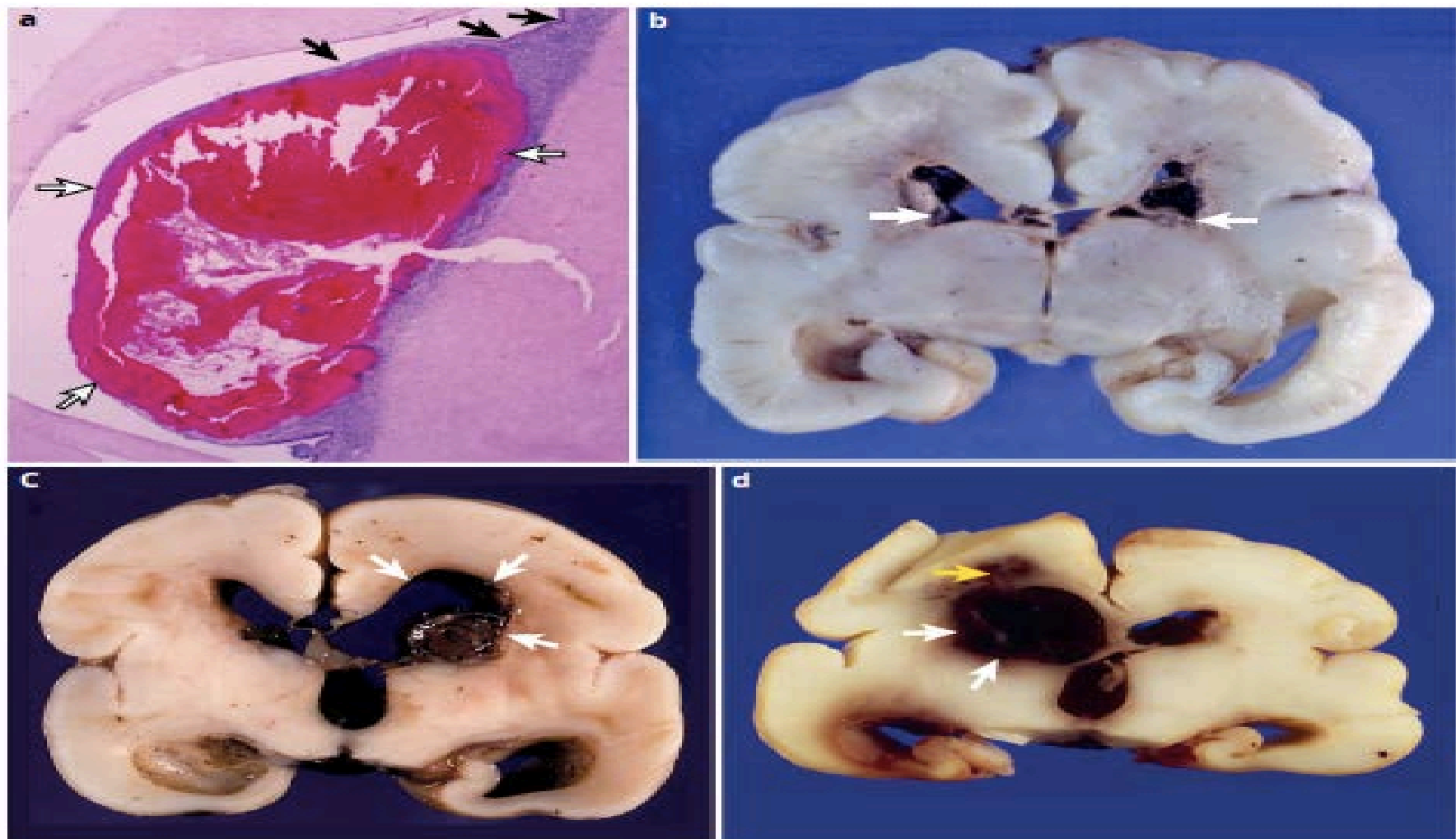


Figura 1 | Matriz germinal e Hiv en bebés prematuros humanos. a | Hemorragia de la matriz germinal grado I. Imagen de microscopía óptica de una sección teñida con hematoxilina y eosina que muestra hemorragia (flechas blancas) confinada a la matriz germinal y que no se extiende al ventrículo en un bebé prematuro de 25 semanas en el tercer día postnatal. Las flechas negras indican la capa ependimaria. **b** | Hemorragia intraventricular (Hiv) de grado II. Corte coronal del prosencéfalo de un lactante de 25 semanas que muestra sangre (flechas) en la matriz germinal y el ventrículo lateral. **c** | Hiv grado III. Corte coronal del prosencéfalo de un lactante de 24 semanas con Hiv y dilatación ventricular (flechas). **d** | Infarto hemorrágico periventricular grado IV. Sección coronal del prosencéfalo de un lactante prematuro de 28 semanas que revela Hiv con dilatación ventricular del ventrículo (flechas blancas), así como un infarto dorsal al ventrículo (infarto hemorrágico periventricular, flecha amarilla).

CLÍNICA

Generalmente es asintomática

Únicamente cuando el sangrado es masivo hay una repercusión clínica y/o neurológica

Anemia, signos de shock con vasoconstricción, acidosis metabólica, descenso de la presión arterial y sintomatología neurológica

Clinica

El cuadro habitual es un recién nacido de pretérmino con un síndrome de distress respiratorio grave que requiere ventilación mecánica.

- 50% en las primeras 24 horas de vida
- 90% dentro de las primeras 72 horas.
- 20-40% evolucionan con progresión de la hemorragia en los primeros días de vida.

Catastrófica

- En minutos a horas evoluciona a coma profundo, con posturas de descerebración, hipoventilación y apneas, crisis tónicas y tetraparesia flácida.
- Se asocia con anemia, trastornos autonómicos y acidosis metabólica, que reflejan el sangrado masivo que afecta tanto al sistema ventricular como al tronco encefálico, y evoluciona con hidrocefalia aguda y posterior compromiso parenquimatoso.

Saltatoria

- Evoluciona en horas a días, se caracteriza por alteración del nivel de conciencia, disminución de la movilidad espontánea, hipotonía, alteraciones sutiles de los movimientos oculares y alteraciones respiratorias. Se observa una detención del deterioro inicial que se reinstala horas después. Su pronóstico, mejor que el anterior, se relaciona con la severidad de la hemorragia.

Silente

- las manifestaciones pueden pasar inadvertidas en 25- 50% de los casos. En estos casos un elemento de valor para la sospecha es una caída inexplicable del hematocrito o no recuperación de este tras una transfusión.

DIAGNOSTICO

ULTRASONOGRAFÍA CRANEAL :

- Se realiza de forma rutinaria durante la primera semana (prematuros < 30 semanas)
- Se repite la ecografía o la resonancia magnética se realiza a una edad cercana al termino (35 a 42 semanas de edad posmestrua)
- Si se diagnostica HIV severa se realiza ecografía craneal secuencial para descartar infarto y permitir una intervención oportuna.

CRONOGRAMA DEL PREMATURO

| | | | | | | |
|----------------------------|------------|-------------|-------|------------|--|--|
| Nombre RN | | | | | | |
| Domicilio | | | | | | |
| Escolaridad Materna | Analfabeta | Básica | Media | Universit. | | |
| Ficha clínica | | Fono | | RUT | | |
| Fecha nacimiento | | Hora | | | | |
| Edad gestacional | | Fecha 40 s. | | | | |
| Peso Nacimiento | | Talla Nac. | | CC Nac. | | |

| Exámenes | Indicación | Fecha ex. | Edad(ds) | Resultado | Control | | |
|---|-------------|-----------|----------|-----------|---------|------|-----------|
| | | | | | Fecha | Edad | Resultado |
| Ecocardiografía | 3-5 ds vida | | | | | | |
| Ecografía cerebral | < 7 días | | | | | | |
| (HIC (grado); Hidrocefalia; leucomalacia o Normal u otro (especificar)). | 7 - 21 días | | | | | | |
| | > 21 días | | | | | | |
| | | | | | | | |
| Fondo de ojo | 28 días | | | | | | |

DIAGNOSTICO

RESONANCIA MAGNÉTICA (PONDERADA POR DIFUSIÓN Y PONDERADA POR SUSCEPTIBILIDAD)

- Incluye la detección de lesiones de sustancia blanca sutiles que no se detectarían en la ecografía (lesiones puntiformes, anomalías difusas de la sustancia blanca y pequeñas hemorragias cerebelosas).
- Las técnicas avanzadas pueden proporcionar información sobre el desarrollo de la materia blanca, el crecimiento del cerebro, la conectividad, la mielinización, el metabolismo y la función cerebral

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Una mayor gravedad de la hemorragia y edades gestacionales más tempranas de los bebés prematuros se asocian a tasas más altas de muerte y deterioro del desarrollo neurológico.

La atención para mejorar los resultados cognitivos y conductuales se inicia en la UCIN

Promover el contacto piel con piel con los padres (método canguro)

Mejorar la estimulación auditiva positiva (musicoterapia)

Reducir el ruido y la iluminación en la UCIN

Iniciar la estimulación oral (succión no nutritiva) y apoyando la lactancia materna

Timeline of IVH Therapies

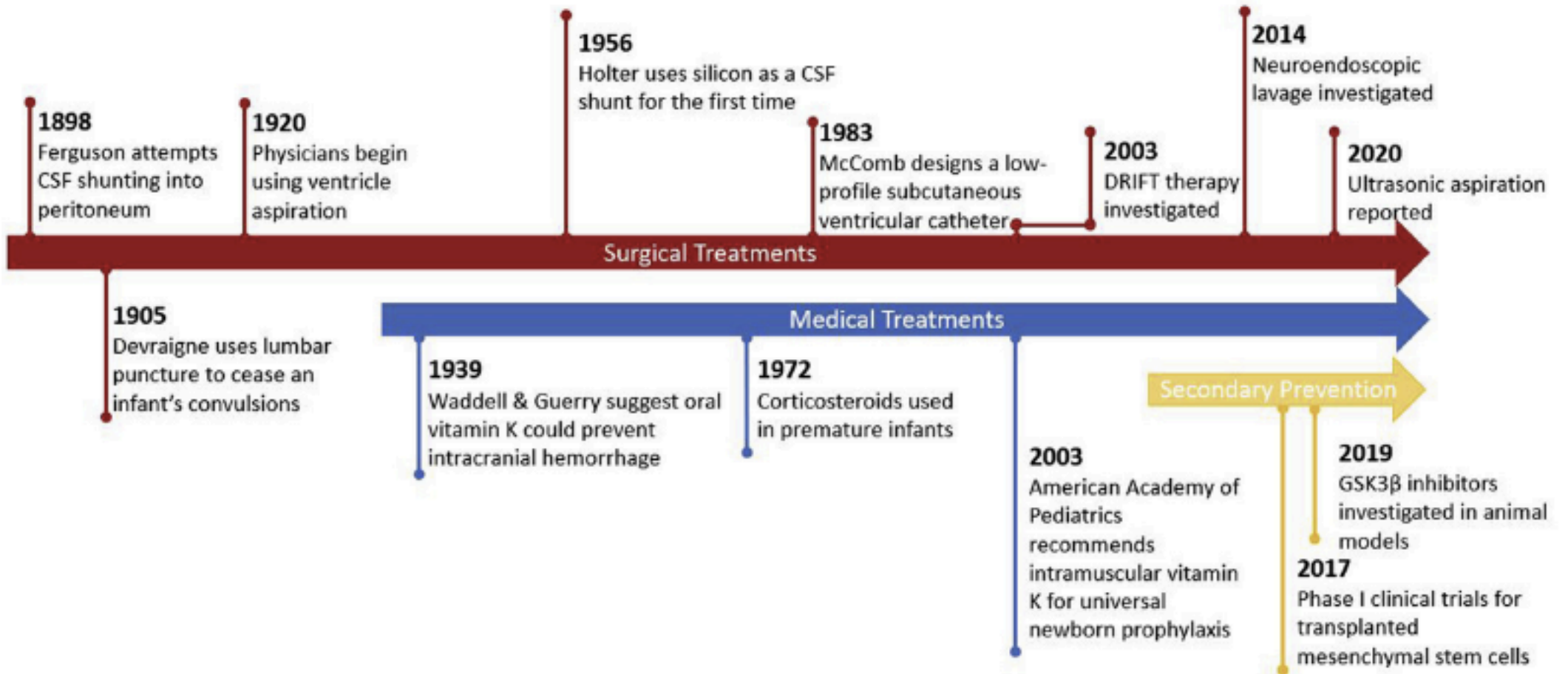


Figure 1. Timeline of therapies for intraventricular hemorrhage.

Table 1. Summary of Therapies for Intraventricular Hemorrhage

| Therapy | Year | Benefits | Risks |
|---|------|--|--|
| Ventriculoperitoneal shunt ²⁶⁻²⁹ | 1898 | Lowered ICP, durable solution | Infection, secondary hemorrhage, need for reoperation in case of failure |
| Lumbar puncture ^{24,25} | 1905 | Lowered ICP without need for implanted device | Infection, hemorrhage, damage to nerve roots, repeated procedure |
| Ventricle aspiration ²⁵ | 1920 | Lowered ICP without need for implanted device | Hemorrhage, damage to intracranial structures, repeated procedure |
| Prophylactic vitamin K ¹² | 1939 | Reduced risk of vitamin K dependent bleeding | Rare possibility of toxicity |
| Corticosteroids ²⁰ | 1972 | Reduced risk of IVH, respiratory distress, infection, and mortality in infants | Neonatal hypoglycemia, cortisol secretion |
| Ventricular access device ³⁷ | 1983 | Repeated aspiration to treat posthemorrhagic hydrocephalus without a permanent shunt | Infection, secondary hemorrhage |
| DRIFT ⁴⁰⁻⁴² | 2003 | Reduced mortality and severe disability | Risk of secondary IVH |
| Neuroendoscopic lavage ^{43,44} | 2014 | Delayed shunt insertion, fewer procedures | Risk of secondary IVH |
| Transplanted mesenchymal stem cells ⁴⁹ | 2017 | May mitigate brain injury by increasing BDNF | Immune rejection, malignant transformation, prothrombotic events |
| GSK3 β inhibitors ⁴⁸ | 2019 | Enhanced neurodevelopment, reduced neuronal apoptosis | Potential for oncogenesis, uncharted territory |

ICP, intracranial pressure; IVH, intraventricular hemorrhage; DRIFT, drainage, irrigation, and fibrinolytic therapy; BDNF, brain-derived neurotrophic factor.

PREVENCIÓN:

- ***Actuar sobre los antecedentes perinatales de riesgo***
- ***Las intervenciones potenciales deben ir dirigidas a su prevención antenatales y posnatal inmediata***
- ***Una vez producida la hemorragia los esfuerzos deben ir encaminados en evitar su progresión.***

BIBLIOGRAFÍA

- Ballabh, P., & de Vries, L. S. (2021). White matter injury in infants with intraventricular haemorrhage: mechanisms and therapies. *Nature Reviews. Neurology*, 17(4), 199–214. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00447-8>
- Deger, J., Goethe, E. A., LoPresti, M. A., & Lam, S. (2021). Intraventricular hemorrhage in premature infants: A historical review. *World Neurosurgery*, 153, 21–25. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.06.043>
- Garvey, A. A., Walsh, B. H., & Inder, T. E. (2022). Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Seminars in Perinatology*, 46(5), 151592. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2022.151592>
- Perlman, J. M. (2022). Periventricular- intraventricular hemorrhage in the premature infant- A historical perspective. *Seminars in Perinatology*, 46(5), 151591. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2022.151591>