

TRABAJO ORIGINAL

HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR DEL PREMATURO: EXPERIENCIA DE OCHO AÑOS EN EL INSTITUTO MATERNO PERINATAL, LIMA PERÚ.

Intraventricular hemorrhage in the preterm infant: Eight year experience at Instituto Materno Perinatal, Lima, Peru.

María del Pilar Medina-Alva¹, Pablo Velásquez Acosta.²

RESUMEN:

Objetivo: Describir la incidencia y características generales de la hemorragia intraventricular (HIV) ocurrida en los prematuros nacidos en el Instituto Materno Perinatal (IMP) en un periodo de ocho años (2008-2016).

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal. Se incluyeron todos los prematuros con peso al nacer menor de 1500 gramos y edad gestacional menor de 32 semanas, que contaran con al menos una ecografía cerebral durante su hospitalización.

Resultados: Se evaluaron 2095 prematuros, 378 de los cuales presentaron HIV (18.4%). La incidencia global de HIV severa fue de 8.1%. Se incluyeron 702 bebés de extremo bajo peso al nacer (EBPN), la incidencia de HIV en los EBPN fue de 31.3% y la de HIV severa de 14.4%. Se observó un descenso global de 46.6% de la incidencia de HIV desde el año 2008 (26.36%) hasta el 2016 (14.07%). Así mismo la incidencia de HIV severa también disminuyó de 14.55% en 2008 a 4.44 en 2016 (reducción de 69.48%). En el grupo de pacientes EBPN se observó un descenso global de 51.17% de la incidencia de HIV desde el año 2008 (45.24%) hasta el 2016 (22.09%). La incidencia de HIV severa mostró también una tendencia a disminución, de 33.3% en 2008 a 5.81% en 2016 (82.5% de reducción de incidencia).

Conclusiones: La incidencia de hemorragia intraventricular ha disminuido en la población de prematuros de muy bajo peso al nacer nacidos en el INMP. Esta reducción también se ha observado a través de los años en la población de extremo bajo peso al nacer.

Palabras clave: hemorragia intraventricular, prematuro, incidencia.

SUMMARY

Objective: To describe the incidence and general features of intraventricular hemorrhage (IVH) in preterms of very low birth weight born at the Instituto Materno Perinatal (IMP) in a 8-year period (2008-2016).

Methods and settings: Descriptive, retrospective, transversal study. All very low birth weight and less than 32-weeks preterms were included, as long as they had at least one brain sonography report.

Results: 2095 premature babies, 378 of which had a diagnosis of IVH (18.4%). Global incidence of severe IVH was 8.1%. 702 preterm babies with extremely low birth weight (ELBW) were included, the incidence of IVH in the ELBW population was 31.3% and of severe IVH was 14.4%. A decrease of -46.6% of incidence of IVH was observed from year 2008 to 2016. Also there was a reduction of severe IVH incidence from 14.55% in 2008 to 4.44 in 2016 (- 69.48%). In the ELBW population, a reduction of -51.17% in IVH incidence was observed between 2008 (45.24%) and 2016 (22.09%). Severe IVH

also decreased from 33.3% in 2008 to 5.81% in 2016 (-82.5%).

Conclusiones: The incidence of intraventricular hemorrhage in the population of preterms at risk born at the INMP has decreased. The reduction of incidence was also observed in the segment of population with extreme low birth weight.

Key words: intraventricular hemorrhage, preterm, incidence.

INTRODUCCIÓN

La prematuridad continúa siendo un problema de salud a nivel mundial, con incidencias variables según las regiones y que se estiman alrededor de 11 – 12 % de la totalidad de nacimientos. Esta condición representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal.¹ Dentro del grupo de prematuros, se consideran más vulnerables aquellos nacidos con un peso menor de 1500 gramos, quienes constituyen el grupo de bebés de muy bajo peso (MBPN). La supervivencia de estos bebés ha aumentado considerablemente

¹ Neuropediatra, médico asistente del INMP

² Neonatólogo, médico asistente del INMP

en las últimas dos a tres décadas, aunque las variaciones entre los diferentes países aún son considerables.² La sobrevida se puede acompañar de trastornos crónicos que llevan a un deterioro de la calidad de vida posterior, como son la retinopatía de la prematuridad, la hemorragia intraventricular, la leucomalacia periventricular, la displasia broncopulmonar y la enterocolitis necrotizante.^{3,4}

La hemorragia intraventricular (HIV) es la patología neurológica más reconocida en los pacientes prematuros de muy bajo peso. Esta lesión se origina en la matriz germinal, estructura vascular ubicada en el piso de ambos ventrículos laterales y presente en el cerebro humano inmaduro entre las 24 y 36 semanas de gestación. La patogénesis de la HIV se relaciona con la fragilidad intrínseca de la red capilar de la matriz germinal y con las fluctuaciones del flujo sanguíneo en el cerebro del prematuro, aunque se postulan además mecanismos de origen genético que predispondrían también al sangrado.^{5,6} Su incidencia está inversamente relacionada con la edad gestacional y el peso al nacer.⁷ La incidencia de hemorragia severa se considera actualmente un indicador de manejo del prematuro crítico.

El presente estudio describe la frecuencia y características de la hemorragia intraventricular (HIV) y sus complicaciones en la población de prematuros evaluados en el Instituto Materno Perinatal de Lima en el periodo de ocho años

comprendido entre los meses de junio de 2008 y octubre de 2016.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población de estudio la conformaron todos los prematuros con edad gestacional menor o igual a 32 semanas y los nacidos con 33 y 34 semanas de edad gestacional con peso al nacer menor a 1500 gramos, nacidos en el INMP en el periodo comprendido entre el 1 de junio de 2008 y el 31 de octubre de 2016. Las ecografías fueron realizadas según el calendario de protocolo de tamizaje de hemorragia intraventricular que se ejecuta en el INMP (**Tabla 1**). Se incluyeron a todos los pacientes que tuvieran al menos una evaluación ecográfica realizada por el neuropediatra. Los datos fueron recolectados en forma prospectiva en el registro de pacientes de Neuropediatría.

Se registró la edad gestacional, definida según el test de Ballard y la primera evaluación neurológica, el peso de nacimiento y el sexo del paciente. Las características registradas para las hemorragias intraventriculares fueron la clasificación de gravedad según Volpe (**Tabla 2**),³ la lateralidad (en caso de hemorragia bilateral asimétrica se consideró el grado más severo) y la presencia de complicaciones (hidrocefalia post hemorrágica e infarto hemorrágico periventricular). Se consideró hemorragia severa a toda hemorragia de grado III y a las de grado II que presentaran alguna

Tabla 1.

Protocolo de tamizaje de patología neurológica mediante ecografía cerebral en el prematuro hospitalizado en el INMP
Prematuros menores de 32 semanas y con peso al nacer menor a 1000 gramos (evaluación a cargo del neuropediatra)
Ecografía cerebral en el primer, segundo y tercer día de vida
Ecografía de control al séptimo día de vida
Ecografía de control a los 14 días de vida
Ecografía a las 32 y 36 semanas de edad corregida (tamizaje de leucomalacia periventricular)
Prematuros menores a 32 semanas y con peso al nacer entre 1001 a 1500 gramos (evaluación a cargo del neuropediatra)
Ecografía cerebral en el tercer día de vida
Ecografía de control al séptimo día de vida
Ecografía a las 36 semanas de edad corregida
Prematuros entre 33 y 36 semanas, asintomáticos
Ecografía cerebral durante la hospitalización según criterio médico
•La frecuencia de controles es variable en caso de diagnosticarse hemorragia complicada o según la condición del paciente.

Tabla 2.

Clasificación de la hemorragia intraventricular según ecografía cerebral – VOLPE, 1991	
Hallazgos	
Grado I	Hemorragia de matriz germinal con hemorragia intraventricular mínima (menos del 10% del área ventricular) o ausente.
Grado II	Hemorragia intraventricular moderada (10-50% del área ventricular).
Grado III	Hemorragia intraventricular grave (más de 50% del área ventricular).
Anotación aparte	Localización y extensión de la hiperecogenicidad periventricular (infarto hemorrágico).

complicación (infarto hemorrágico periventricular y/o hidrocefalia posthemorrágica).

Para el análisis estadístico se empleó el software STATA. La diferencia significativa fue establecida usando un valor de $P < 0.05$. Las características demográficas, perinatales y neonatales de la población de estudio fueron determinados mediante métodos estadísticos descriptivos. El análisis bivariado se realizó usando la prueba χ^2 para diferencias entre proporciones y el test t de Student para variables continuas.

RESULTADOS

Población total de prematuros

Durante el periodo de estudio nacieron en el IMP 153234 pacientes, de los cuales 2408 fueron recién nacidos de muy bajo peso al nacer (1.57%). El índice de prematuridad se calculó en 9.3%. La población de estudio la conformaron 2095 prematuros (87% del total de MBPN). Las características generales de la población se describen en la (Tabla 3). Se registraron un total de 378 pacientes con HIV (incidencia global de 18.04%). La tabla 4 muestra la clasificación según grado de severidad y lateralidad.

Se registró una incidencia decreciente de HIV en los prematuros según edad gestacional (Gráfico 1). Sin embargo, en el grupo de pacientes mayores de 32 semanas se observó un discreto incremento de la incidencia (11.75%). Así mismo, la incidencia fue decreciente entre los grupos clasificados según peso al nacer (Gráfico 2). La incidencia se incrementó en la última categoría de peso (mayores de 1500 gramos).

Durante el periodo de estudio nacieron 952 prematuros de extremo bajo peso (EBPN) que representaron el 0.62% del total de nacimientos. Se incluyeron 702 pacientes (73.7%). La incidencia de HIV en el grupo de EBPN se calculó en 31.3% y la incidencia de HIV severa en los EBPN fue de 14.38%.

112 pacientes con HIV (29.6%) presentaron complicaciones (hidrocefalia posthemorrágica y/o infarto hemorrágico periventricular), 15 pacientes presentaron ambas. Se registraron 44 casos de hidrocefalia posthemorrágica (11.64% de las HIV) y 85 casos de infartos hemorrágicos (22.5% de las HIV), 5 de los cuales fueron bilaterales. La distribución de las complicaciones se muestra en la (Tabla 5).

Tabla 3.

Características de la población evaluada			
	HIV	No HIV	p
Edad gestacional promedio (sem)	28.90 + 2.56	30.73 + 2.24	<0.001
Peso al nacer (gramos)	1008.53 + 310.03	1193.35 + 307.5	<0.001
Sexo masculino (n,%)	178/343 (51.89%)	809/1637 (49.41%)	0.40
EG menor a 28 semanas (n,%)	191/378 (50.53%)	323/1717 (18.8%)	<0.001
Peso al nacer menor a 1000 gr (n,%)	220/378 (58.20%)	480/1717 (27.95)	<0.001
TOTAL	378 (18.04%)	1717 (81.96%)	

Tabla 4.

Clasificación de HIV según gravedad y lateralidad				
	Pacientes	%	Bilateralidad	%
HIV grado I	129	34.13	19/129	14.72
HIV grado II	109	28.84	48/109	44.07
HIV grado III	140	37.03	53/140	37.86
TOTAL	378	100.00	154/378	40.74

Tabla 5.

Complicaciones de hemorragia intraventricular					
			HPH	IHP	TOTAL DE PACIENTES CON HIV COMPLICADA
HIV grado I	Unilateral	0	0	1	1/129 (0.7%)
n=129	Bilateral	0	0	0	
HIV grado II	Unilateral	2	1	5	20/109 (18.3%)
n=109	Bilateral	1	3	9	(1 ambas)
HIV grado III	Unilateral	9	2	30	91/140 (65.7%)
n=140	Bilateral	21	5	40	(14 ambas)
TOTAL =378		33	11	85	112/378 (29.6%) (15 ambas)

HPH= hidrocefalia posthemorrágica, IHP= infarto hemorrágico periventricular

Gráfico 1.

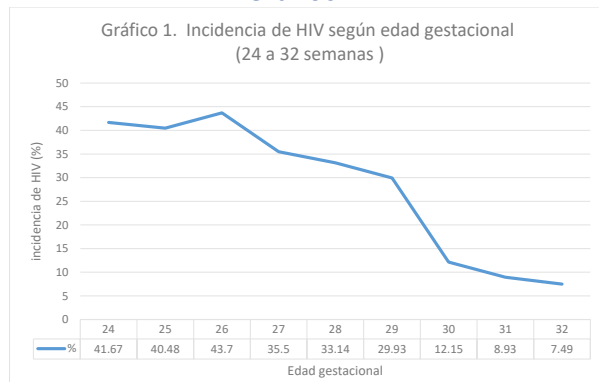


Gráfico 3.

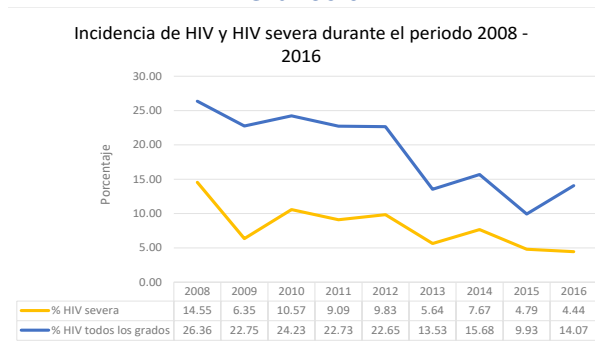


Gráfico 2.

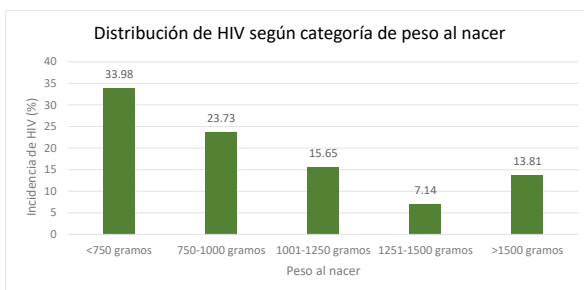
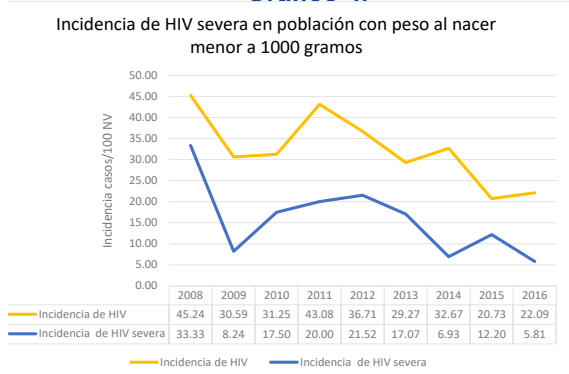


Gráfico 4.



Se registraron 160 pacientes con hemorragia severa, 20 de ellos fueron pacientes con HIV grado II complicada. La incidencia global de hemorragia severa se encontró en 8,10%. En la población de pacientes EBPN se encontró una incidencia de hemorragia severa de 14,38%.

Seguimiento 2008-2016

Durante el periodo de seguimiento se evaluaron cantidades crecientes de pacientes prematuros, con un aumento de 43,4% del total anual de pacientes atendidos en el año 2015 en comparación con 2009 (189 vs 271). La tabla 6 muestra las incidencias de hemorragia intraventricular y de HIV severa en los años del estudio. Se muestra la distribución de los casos según lateralidad y complicaciones registradas, además de la incidencia global de HIV y de HIV severa en los grupos.

Se observó un descenso global de 46,6% de la incidencia de HIV desde el año 2008 (26,36%) hasta el 2016 (14,07%). Así mismo la incidencia de HIV severa también disminuyó de 14,55% en 2008 a 4,44 en 2016 (reducción de 69,48%). Las tendencias en las incidencias de HIV y HIV severa para la población total se muestran en el gráfico 3. En el grupo de pacientes EBPN se observó también un descenso global de 51,17% de la incidencia de HIV desde el año 2008 (45,24%) hasta el 2016 (22,09%). La incidencia de HIV severa mostró también una tendencia al descenso durante el periodo de estudio (**Gráfico 4**), desde 33,3% en 2008 hasta 5,81% en 2016 (82,5% de reducción de incidencia).

DISCUSIÓN

El Instituto Materno Perinatal (IMP) es el centro de atención neonatal más grande del país con un promedio de nacimientos anuales que supera los 20000 pacientes. El protocolo de neuroimágenes empleado en la institución permite la detección y el registro prospectivo de hemorragia intraventricular (HIV) en la población vulnerable de prematuros menores de 32 semanas y/o con peso al nacer menor o igual a 1500 gramos, como parte de las evaluaciones de Neuropediatría.

Una de las primeras observaciones es que el número de pacientes nacidos se ha incrementado en este periodo debido al aumento de la demanda y a la ampliación de cobertura de los servicios de salud. El incremento se ha acompañado en menor medida de la implementación de las unidades de cuidado intensivo y capacitación del personal. El presente trabajo documenta una disminución en

la incidencia de la HIV en la población estudiada desde junio de 2008 hasta octubre de 2016. La incidencia promedio de los últimos ocho años se registró en 18,04%, menor a todas las incidencias previamente reportadas en nuestro medio. En 2007 en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, Castañeda⁷ reportó una incidencia de 30,8% en una serie de casos retrospectiva de neonatos prematuros con peso menor de 1500 g y menos de 36 semanas, mientras que en 2005, Un Jan,⁸ registró un 29,7% en neonatos con peso al nacer menor a 1500 gramos. Por otro lado, Guillén⁹ encontró una incidencia de 44,4% en una cohorte prospectiva de neonatos con menos de 34 semanas de edad gestacional en el Hospital Nacional Cayetano Heredia en el año 2004, y tres años después en el mismo hospital, Medina¹⁰ registró una incidencia de 34,7% en prematuros de menos de 34 semanas. En el Hospital San Bartolomé, segundo centro con mayor número de nacimientos en Lima, Zapata¹¹ encontró durante el año 2010 una incidencia de 33,3% entre prematuros de muy bajo peso, similar a la reportada por Lizama en su estudio realizado en el Hospital Guillermo Almenara (33,5%).¹² Oliveros publicó en 2008 un estudio con datos de 14 hospitales registrando una frecuencia de HIV de 14,6% en los sobrevivientes nacidos con peso menor a 1500 gramos. Este estudio no tomó en cuenta la fracción de pacientes fallecidos, y con una mortalidad registrada en 51,7%, se puede explicar la baja incidencia.¹³ Para comparar este valor con otras realidades, hace 18 años en Estados Unidos, Sheth¹⁴ reportó incidencias de 12% en menores de 1500 gramos, notoriamente menores a las registradas por él en 1985 y menores también a cualquier reporte de nuestro medio más de 30 años después.

Un indicador empleado en la literatura reciente es la incidencia de hemorragia severa, la cual, junto con la leucomalacia periventricular, constituyen las amenazas más graves al cerebro del prematuro, asociándose a mayor morbimortalidad y a un pronóstico neurológico adverso.^{3,15,16,17} La definición de HIV severa (HIV grado III + grado IV según la clasificación de Papile), excluye a los bebés que presentan hemorragias de grado II asociadas a complicaciones tales como infarto hemorrágico periventricular o hidrocefalia posthemorrágica. En la cohorte de pacientes del IMP la frecuencia de complicaciones en las hemorragias de grado II no es despreciable, llegando a 18,3% de los casos (**Tabla 5**). Con esta definición ampliada, la incidencia de hemorragia severa en nuestra población en el periodo 2008-2016 se calculó en 8,10%, con una notoria disminución en los dos

últimos años, registrándose en valores por debajo de 5%. La Red Neocosur, que reúne los datos de 26 unidades de cuidado intensivo neonatal de seis países sudamericanos, incluyendo un centro de nuestro país, reportó una incidencia de HIV severa de 7,2% en una cohorte de más de 8000 bebés de muy bajo peso seguidos en el periodo 2001-2011¹⁸ porcentaje similar al registrado en el IMP, mientras que para la red Vermont Oxford, datos más recientes de 2001 a 2009 reportan una incidencia de HIV severa de 6.5% para el grupo de pacientes de muy bajo al nacer.¹⁹

El grupo más vulnerable para presentar HIV es el constituido por los prematuros de extremo bajo peso al nacer (EBPN). En este grupo de pacientes, la incidencia de hemorragia se calculó en promedio en 31,3%, con su valor más bajo (22,09%) en 2016. Comparativamente, Sheth, en su estudio de 1995, reportó una incidencia de HIV en menores de 1000 gramos de 21% en unidades neonatales norteamericanas.¹⁴ El protocolo del IMP incluye una evaluación dentro de las primeras 24 horas de vida, periodo en que 50% de las HIV ocurren. La incidencia real puede estar siendo subestimada en forma importante puesto que el grupo de estudio sólo incluye a los bebés EBPN que llegan a ser evaluados por el neuropediatra, existiendo un porcentaje de ellos (26.6%) que debido a su extrema prematuridad o a la gravedad de sus patologías fallece antes de la evaluación ecográfica, similar a lo descrito en estudios como el de Davis, donde un 18,6% de prematuros EBPN fallecían sin contar con ecografía cerebral.¹⁷ Aún bajo esta premisa es notoria la reducción de la incidencia de HIV severa en bebés EBPN nuestra población, la cual se ha reducido en 82,5% desde el inicio de su registro prospectivo en 2008 (5.81% en 2016). La red Vermont-Oxford¹⁹ reportó en 2011 una incidencia de HIV severa en prematuros EBPN de 8.5% en el periodo comprendido entre 1998 y 2003. Así mismo, se registró una tendencia a una menor frecuencia de HIV severa en la población de EBPN según edad gestacional (**Figura 5**), en concordancia con los hallazgos registrados en otras series.¹⁸

Estas notables reducciones en las incidencias de HIV y HIV severa en las poblaciones de pacientes de riesgo y en el subgrupo de pacientes de EBPN, representan el resultado de la tarea de concientización del personal médico y de enfermería acerca de la importancia de una atención adecuada y oportuna del prematuro de riesgo, la difusión de las medidas de neuroprotección, la capacitación continua del

personal y la mejora de soporte tecnológico en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Además de las medidas reconocidas para la prevención de HIV, que van desde el uso materno de corticoides a la reanimación cardiopulmonar en sala de partos, el uso de surfactante y la ventilación gentil, se han adoptado algunas medidas potencialmente favorables para el neurodesarrollo²⁰ como el posicionamiento del paciente en posición supina y cuello central durante las primeras 72 horas de vida y el mejor manejo del dolor y se han intensificado los horarios de manipulación mínima. Existe un creciente interés en la reducción de HIV severa, y algunos estudios sugieren intervenciones médicas cuya implementación podría disminuir aún más la incidencia de esta patología.²¹ Vohr reportó una disminución en la incidencia de HIV severa en los EBPN nacidos en el periodo 2003-2007 (16%) en comparación con los nacidos en el periodo 1995-1996 (38%) pertenecientes a la red de investigación neonatal del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD Neonatal Research Network), siendo la mayoría pacientes con edades gestacionales por debajo de las 25 semanas.²²

El presente estudio no incluye la valoración de la totalidad de los prematuros de 33 y 34 semanas con peso mayor a 1500 gramos, es por esta razón que la incidencia de HIV en ese grupo parece ser mayor que la reportada para bebés de menor edad gestacional. Únicamente los bebés de 33-34 semanas que ingresan a UCIN por alguna condición de gravedad o tienen factores de riesgo para hemorragia (coagulopatía, infección, dificultad respiratoria severa) son evaluados por el neuropediatra, el resto de evaluaciones están a cargo del radiólogo. Es importante evaluar cada caso de HIV severa en este grupo de pacientes, y la incidencia en el grupo debería reducirse al mínimo.

La principal limitación del presente trabajo es su carácter descriptivo, lo cual motiva a la identificación de factores de riesgo asociados a HIV y HIV severa en nuestra población, con la intención de modificarlos y reducir aún más los niveles reportados. La morbimortalidad asociada a HIV severa es otro aspecto importante para evaluar a raíz de los resultados de este trabajo. Estos factores, unidos a otros más aún por identificar, podrían modificar el pronóstico neurológico a largo plazo de los prematuros, por lo que el seguimiento a largo plazo es vital para reforzar los hallazgos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet* 2005; 365 (9462) : 891-900.
2. Fanaroff AA, Stoll B, Wright L, Carlo W. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 (2) : 147, e1-8. Ballabh P. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol* 2014; 41(1): 47-67.
3. Horbar M, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501-1500 grams from 200 -2009. *Pediatrics* 2012, 129(6): 1019-1026.
4. Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Serenius F. Impact at age 11 years of mayor neonatal morbidities in children born extremely preterm. *Pediatrics* 2011, 127 (5): e1247-57.
5. Szpecht D, Szymankiewicz M, Seremak-Mrozikiewicz A, Gadzinowski J. The role of genetic factors in the pathogenesis of neonatal intraventricular hemorrhage. *Folia Neuropathol* 2015; 53 (1): 1-7.
6. Volpe J. *Neurology of the newborn*. Saunders Elsevier, 5TH edition, 2008.
7. Castañeda A. Incidencia y factores asociados a la hemorragia intraventricular en prematuros menores de 1500g. Servicio de Neonatología. Hospital Nacional Guillermo Almenara I. Años 2000 a 2002. Tesis de magister en medicina. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 2007.
8. Un Jan R, Hernández H, Loza C, Huayanay L. Sobrevida del recién nacido menor de 1500g y factores que lo afectan en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara- Años 2000 a 2002. *Rev Per Ped.* 2005; 58: 14-23.
9. Guillén D. Diagnóstico de las lesiones cerebrales en los prematuros menores de 34 semanas: incidencia, factores asociados y pronóstico. Tesis para optar el grado de doctor en medicina. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 2004.
10. Medina P, Rivera F, Tori A. Frecuencias, características y mortalidad asociadas a la enfermedad neurológica en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Per Ped.* 2007; 60 (1): 11-19.
11. Zapata C. Factores de riesgo de hemorragia intraventricular en el recién nacido pretérmino. Tesis para optar al título de médico especialista en pediatría. Lima, 2015.
12. Lizama O, Hernandez 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: 60:67.
13. Oliveros M, Chirinos J. Prematuridad: epidemiología, morbilidad y mortalidad perinatal. Pronóstico y desarrollo a largo plazo. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2008;54:7-10.
14. Sheth R. Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage. *J Child Neuro.* 1998; 13: 261-264.
15. Calisici E, Eras Z, Oncel MY, Oguz SS, Gokce IK, Dilmen U. Neurodevelopmental outcomes of premature infants with severe intraventricular hemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015, 25(17): 2115-20.
16. Al Rifai MT, Al Tawil KL. The neurological outcome of isolated PVL and severe IVH in preterm infants: is it fair to compare? *Pediatr Neurol* 2015; 53(5): 427-33.
17. Davis A, Hintz S, Goldstein R, Ambalanavan N, Bann C, Stoll B, Bell E, Shankaran S, Laptook A, Walsh M, Hale E, Newman N, Das A, Higgings R. Outcomes of extremely preterm infants following severe intracranial hemorrhage. *J Perinatol* 2014, 34(3):203-208.
18. Fernández R, D'Apremont I, Domínguez A, Tapia JL y Red Neonatal Neocosur. Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal Sudamericana Arch Argent Pediatr 2014;112(5):405-412.
19. Mercier Ch, and the Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants from the Vermont Oxford Network: 1998-2003. *Neonatology* 2010; 97:329-338.
20. Liu WF, Laudert S, Perkins B, Mac-Millan York E, Martin S, Graven S. The development of potentially better practices to support the neurodevelopment in infants in the NICU. *Journal Perinatol* 2007, 27: S48-S74.
21. Luque MJ, Tapia JL, Villarroel L, Marshall G, Musante G, Carlo W et al. Neocosur Neonatal Network. A risk prediction model for severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants and the effect of prophylactic indomethacin. *J Perinatol* 2014; 34(1): 43-48.
22. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2008; 122(3): 491-9.