Lesión cerebral en el niño prematuro

Fernando Cabañas y Adelina Pellicer

La lesión cerebral en el niño prematuro representa un importante problema debido al número de niños que nacen anualmente y que presentan secuelas neurológicas.

En las últimas décadas el incremento de la supervivencia de los neonatos de bajo peso, así como de los niños con asfixia prenatal, ha suscitado un interés creciente por el desarrollo del conocimiento de la neurología neonatal. La ultrasonografía cerebral (USC) es la técnica que probablemente más ha contribuido a dicho desarrollo, tanto desde el punto de vista clínico-asistencial como investigador. En la actualidad sobreviven cerca del 80-85% de los recién nacidos con peso inferior a 1.500 gramos[1], de los cuales el 5-15% presentarán parálisis cerebral. Además un porcentaje muy importante que oscila entre 25-50% sufrirán otras discapacitades menores del neurodesarrollo, que afectan no sólo aspectos motores sino también las áreas del conocimiento y de la conducta[1].

Las lesiones cerebrales que en general se acompañan de déficits motores espásticos, con o sin déficits intelectuales, son la leucomalacia periventricular (LPV) y el infarto hemorrágico periventricular (IHP), este último considerado como una complicación de la hemorragia de la matriz germinal/intraventricular (HMG/HIV). Aproximadamente un 15% de niños con HMG/HIV presentan un IHP asociado. Además la ventriculomegalia posthemorrágica (VPH), la necrosis neuronal selectiva y las lesiones cerebrales isquémicas focales son entidades neuropatológicas observadas en el niño prematuro. Otras lesiones neuropatológicas asociadas son la necrosis pontosubicular, necrosis y/o hemorragia de los ganglios basales, hemorragia cerebelosa y hemorragia subaracnoidea[2]. La anomalía referida como leucoencefalopatía telencefálica perinatal ha sido encontrada en las regiones de sustancia blanca que estarían probablemente en fase de mielinización activa en el momento del nacimiento y no en las regiones ya mielinizadas o todavía sin mielinizar. Recientemente ha sido publicado un estudio multicéntrico con los hallazgos histológicos observados en el cerebro de 67 niños prematuros con peso al nacer de entre 500-1.500 gramos, detallándose las combinaciones de hallazgos histológicos asociados[3]. Estos estudios servirán para ayudar a conocer mecanismos etiopatogénicos de lesión cerebral en los recién nacidos inmaduros.

Clasificación del daño cerebral en el niño prematuro

En las diferentes publicaciones se utiliza terminología distinta para describir la lesión cerebral. Así se habla de “lesión en sustancia blanca” (LSB) para referirse a la leucomalacia periventricular (LPV). La LSB es un término que incluye una variedad de entidades neuropatológicas con un hallazgo común: la lesión en la sustancia blanca en desarrollo. La LPV es una forma de LSB. La clasificación más usada de la HMG/HIV en prematuros ha sido

la descrita por Papile usando tomografía computarizada (TC), en la cual se describen cuatro grados de hemorragia. Desafortunadamente, esta clasificación es problemática por varios aspectos y debería ser abandonada, fundamentalmente porque la hemorragia grado 4 es una LSB cuyo sustrato es un IHP (incluso en ocasiones puede no tener componente hemorrágico) y no una simple extensión de la hemorragia intraventricular. Una clasificación más acorde con los hallazgos neuropatológicos incluiría tres categorías[4]:

— Lesión en sustancia blanca (LSB). La LPV y el IHP son las dos entidades de mayor importancia por su trascendencia y serán el foco de este capítulo. Pequeños infartos periventriculares, posiblemente isquémicos, pueden visualizarse en algunos prematuros. La mayoría de las lesiones pueden observarse por ultrasonidos, si bien algunos cambios que han sido observados en estudios neuropatológicos[3] (hipertrofia de astrocitos, glóbulos anfofílicos, rarefacción) se duda que tengan una traducción en las técnicas de neuroimagen.

  Aspectos de importancia a la hora de estudiar la LSB son:

  a) la influencia que esta lesión tiene sobre el desarrollo de la sustancia gris cortical;

  b) la correcta valoración de la ventriculomegalia que, si bien puede ser secuela de la HIV, puede reflejar una LSB[5];

  c) la demostrada asociación entre HMG/HIV y LPV[5].

— Hemorragia (no parenquimatosa). Hemorragia en la matriz germinal y en el plexo coroideo con sus dos habituales lugares de extensión: intraventricular y espacio subaracnoideo. En general nosotros estamos alertados sólo sobre la hemorragia en la matriz germinal y la hemorragia intraventricular, aunque los otros dos son comúnmente encontrados en los estudios necrópsicos.

— Lesiones en otras localizaciones. Otras regiones del cerebro están implicadas en la lesión cerebral del prematuro, aunque en general no conocemos bien su incidencia ya que las técnicas habituales utilizadas en los recién nacidos, y fundamentalmente los ultrasonidos, no visualizan correctamente algunas áreas cerebrales. Estudios neuropatológicos nos están alertando sobre una elevada incidencia de otras lesiones, cuya trascendencia en relación con su neurodesarrollo desconocemos. Paneth y cols.[2] en un estudio necrópsico de 74 niños con peso menor de 2.000 gramos encontraron en un 28% la presencia de hemorragia cerebelosa; en un 17%, necrosis en ganglios basales, y en un 16%, lesiones en el tallo cerebral.

La corteza cerebral ha sido raramente descrita como lugar de lesión en el prematuro; sin embargo, nosotros hemos detectado en un estudio neuropatológico realizado en 179 recién nacidos prematuros necrosis neuronal en un 32% de ellos, siendo extensa en el 38% de los casos (datos no publicados).

En este capítulo nos centraremos en el IHP, LPV, HMG/HIV y la ventriculomegalia posthemorrágica.

Infarto hemorrágico periventricular (IHP)

El sustrato neuropatológico es una necrosis hemorrágica de la sustancia blanca periventricular. Generalmente son grandes y asimétricos. Si bien pueden ser bilaterales, esto es

en general infrecuente. El IHP se detecta en un 15% de prematuros que presentan una HMG/HIV[6]. Generalmente se asocia a hemorragias cuantiosas (en un 80%), ocurre en el mismo lado donde la HMG/HIV es mayor, y generalmente se desarrolla y progresa después de la aparición de la HMG/HIV. Estos datos, junto a estudios neuropatológicos, sugieren que la HMG/HIV causa una obstrucción de las venas terminales, con congestión venosa periventricular, que conduce a una isquemia periventricular e infarto periventricular hemorrágico subsecuente[7].

La lesión es distinguible de la LPV tanto neuropatológicamente como por la neuroimagen, sin embargo hay que tener en cuenta que pueden coexistir.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante ultrasonidos[5]. La USC muestra una imagen hiperecogénica, más o menos intensa según el componente hemorrágico y el tiempo de evolución de la lesión. Generalmente es unilateral (si es bilateral, son claramente asimétricos), globulosa, con forma de media luna o más frecuentemente triangular. Se extiende desde el ángulo externo del ventrículo lateral y puede llegar hasta la región cortico-subcortical en los casos más graves, siendo conveniente realizar proyecciones tangenciales para observar esta región y así delimitar su extensión. Puede estar localizado en cualquier área periventricular, aunque es más habitual en la región frontal o parietal, pudiendo abarcar ambas regiones. Posteriormente va disminuyendo la ecogenicidad de la lesión, apareciendo áreas hipoecoicas que traducen lesiones destructivas quísticas, y que en general confluyen para formar un gran quiste que se comunica con el ventrículo lateral, formando una cavidad porencefálica. En caso de que no exista una comunicación por no existir una rotura del epéndimo, el ventrículo lateral adyacente a la lesión presenta una dilatación por afectación de la sustancia blanca; en este caso, la lesión quística de infarto evolutivamente puede reducirse de tamaño por cicatrización glial.

Clínica

En el periodo neonatal inmediato puede ser asintomático. Hay que tener en cuenta que esta lesión puede tener un origen antenatal o ser de desarrollo muy precoz. En otras ocasiones puede producirse un súbito deterioro, con anemia, convulsiones, incluso shock coincidiendo con la aparición de una hemorragia intraventricular cuantiosa, o la progresión de una hemorragia ya existente.

La principal consecuencia a largo plazo es la hemiparesia espástica o cuadriparesia asimétrica, y déficits intelectuales. En general la hemiparesia espástica afecta las fibras descendentes, desde la región de la extremidad inferior hasta la corteza motora. Si bien ha sido asociado a una elevada morbilidad, con un 86% de déficits motores mayores y un 64% con afectación cognitiva[8], otros estudios han mostrado sólo déficit motor espástico en el 44% de los niños[9]. Hay que tener en cuenta que el pronóstico de cada paciente va a depender de muchos factores, fundamentalmente del tamaño y localización del IHP, de la extensión a la región cortico-subcortical del IHP, de la presencia o no de otras lesiones, tales como LPV o VPH, o incluso del programa de intervención realizado.

Prevención

Dada la etiopatogenia del IHP, su prevención consiste en evitar la HMG/HIV y su progre-

sión. En ocasiones el IHP está presente en las primeras horas de vida, por lo que las medidas podrán ir sólo encaminadas a evitar la progresión tanto de la hemorragia como del infarto (ver más adelante).

Leucomalacia periventricular (LPV)

La LPV es la necrosis de la sustancia blanca periventricular, dorsal y lateral a los ángulos externos de los ventrículos laterales, con participación de la región adyacente a los trígonos y cuerpo occipital (con afectación de las radiaciones ópticas), asta frontal y cuerpo ventricular *(cetrum semiovale)*.

A nivel histológico, la incidencia de LPV varía ampliamente de un centro a otro (entre un 25-75%). Estas cifras superan notablemente la prevalencia del diagnóstico de LPV en recién nacidos prematuros vivos[7]. Debemos tener en cuenta que el diagnóstico de LPV podría estar infravalorado en algunos centros si sólo se considera a los pacientes con LPV quística. Así, la presencia de hiperecogenicidad periventricular persistente (más de 15 días), con ensanchamiento ulterior del ventrículo, generalmente del contorno irregular, debe ser considerada como una forma de LPV[5]. La asociación de HMG/HIV y LPV[5,7] es comprensible, dado que aquellas situaciones que conllevan isquemia perinatal (incluidas las ocurridas intraútero) lesionarían tanto la matriz germinal, origen de la HMG/HIV, como la sustancia blanca periventricular. Considerando únicamente la forma quística, la incidencia de LPV en menores de 1.000 gramos es de 4-10%, cifra muy inferior a la hallada en estudios neuropatológicos. La incidencia de LPV se incrementa según disminuye la edad gestacional. La *Vermont-Oxford Netword* muestra una incidencia en prematuros de entre 500 y 750 gramos del 6%, a diferencia de la incidencia de un 5%, 3% y 2% en los niños de peso de 751-1.000, 1.001-1.250 y 1.251-1.500 gramos, respectivamente.

Neuropatología

Han sido descritos desde el punto de vista histológico dos componentes de LPV[2,3,7]:

— Necrosis focal. Localizada en el territorio de las zonas terminales de las largas arterias penetrantes. Se trata de una necrosis coagulativa en las primeras 12 horas tras la agresión hipóxico-isquémico, con pérdida de todos los elementos celulares. Posteriormente, en un periodo de 10-20 días, aparecen lesiones destructivas con formación de quistes.

— Lesión difusa. Ha sido descrita particularmente en poblaciones con un periodo de supervivencia largo. El distintivo celular de esta variedad son núcleos gliales picnóticos (“lesión glial aguda”) y un incremento de astrocitos hipertróficos, en respuesta a la lesión difusa. Subsecuentemente hay pérdida de oligodendrocitos y alteración en la mielinización, con disminución del volumen de sustancia blanca cerebral e incremento del tamaño ventricular. En esta forma, el desarrollo de quistes es menos probable, por lo que el diagnóstico no puede basarse en este hallazgo.

Etiopatogenia

En la LPV están implicados varios factores que resumimos a continuación[6,7,10].

— Factores vasculares. Las lesiones focales necróticas de LPV están localizadas en áreas consideradas como territorios de vas-

cularización terminal. Los vasos penetrantes largos discurren desde la superficie pial hasta la sustancia blanca periventricular profunda. Provienen de la arteria cerebral media y, en menor medida, de las arterias cerebral anterior y posterior. La patogenia de la forma más difusa de LPV podría estar en relación con áreas de sustancia blanca más periféricas, en las que existe una precaria vascularización debido a la falta de conexiones entre la vascularización penetrante larga y corta que se extiende sólo hasta la sustancia blanca subcortical.

— **Regulación vascular cerebral.** Una disminución del flujo sanguíneo cerebral podría estar en relación con situaciones en las que existe una pérdida de autorregulación cerebral, como puede ocurrir en situaciones de inestabilidad clínica y donde puede establecerse una circulación presión-pasiva. Es más, en presencia de una autorregulación cerebrovascular conservada, una marcada vasoconstricción o severa hipotensión podrían conducir a una disminución del flujo sanguíneo cerebral a la sustancia blanca periventricular que está irrigada por una vascularización terminal, causando una LSB. Esto podría explicar la relación demostrada entre hipocarbia e hipotensión y LPV.

— **Vulnerabilidad intrínseca de la sustancia blanca periventricular del prematuro.** Los oligodendrocitos inmaduros de la sustancia blanca periventricular son muy vulnerables a daño, particularmente en relación con el componente más difuso de LPV. Se desconoce el mecanismo de esta mayor vulnerabilidad, respecto a la célula madura, si bien podría estar en relación con un incremento de la producción de radicales libres (vía catálisis del hierro o liberación de hierro desde una HMG/HIV acompañante) o reducción de defensas antioxidantes (catalasa) en la oligodendroglía inmadura.

— **Infección/inflamación intrauterina y liberación de citoquinas.** Existe una interrelación entre infección prenatal materna, parto pretérmino, lesión cerebral, tanto HMG/HIV como LPV, y parálisis cerebral. Citoquinas proinflamatorias pueden conducir a lesión cerebral durante la infección prenatal. La interrupción de la cascada proinflamatoria podría prevenir la aparición de discapacidades, fundamentalmente en los niños nacidos cerca del final del segundo trimestre.

— **Glutamato.** En la etiopatogenia de la LPV se ha sugerido un exceso extracelular de glutamato que podría ser tóxico para los oligodendrocitos.

Diagnóstico

La USC es la técnica de neuroimagen habitual para el diagnóstico de esta lesión cerebral[5]. Los hallazgos ultrasonográficos que traducen esta lesión es una hiperecogenicidad bilateral, más o menos extensa e intensa, adyacentes a los ángulos externos de los ventrículos laterales. Esta hiperecogenicidad puede persistir en el tiempo como tal, o aparecer en su interior lesiones destructivas quísticas (anecoicas) en un periodo variable, de 10-20 días, pudiendo ser confluyentes.

Como ya hemos señalado, la presencia de hiperecogenicidades periventriculares persistentes (más de 15 días), que en general producen posteriormente un ensanchamiento del calibre ventricular, generalmente de contorno irregular, deben ser consideradas formas de LPV[5]. De no considerar patológicos estos hallazgos, la incidencia de LPV será infravalorada.

Además debe realizarse un cuidadoso estudio mediante proyecciones tangenciales, tanto en proyección coronal como parasagital, para evaluar correctamente la extensión de la lesión, estudiando adecuadamente la región cortico-subcortical.

En la tabla I se muestra la clasificación ecográfica de la LPV. La sensibilidad de la USC ha sido cuestionada por algunos autores en relación con la resolución para la detección de pequeñas áreas focales de necrosis, así como para el diagnóstico de la forma difusa de LPV. Estos estudios son relativamente antiguos y con criterios diagnósticos no bien definidos. Así, es importante darle valor al diagnóstico ecográfico de LPV no quística (grado 1). Además es necesario realizar un cuidadoso estudio ultrasonográfico que revise la sustancia blanca desde el borde ventricular hasta la corteza. Un correcto barrido ultrasonográfico es imprescindible a la hora de juzgar los estudios epidemiológicos y clínicos en los que la LPV está definida con criterios ultrasonográficos.

Clínica

En fase aguda la LPV es asintomática. El comienzo de la clínica dependerá del tiempo de evolución de la lesión, de la edad gestacional y de otros factores, tales como la medicación administrada (sedantes). Hemos observado en algunos pacientes precozmente, antes de que existan alteraciones claras del tono, hiperexcitabilidad y temblores finos muy llamativos.

La principal secuela de la LPV es la diplejía espástica. Las extremidades inferiores son las más afectadas, debido a la topografía de las fibras descendentes desde la corteza motora. Cuando es más extensa la lesión, con afectación del *centrum semiovale y la corona radiata*, existe también afectación de los miebros superiores[11].

La asociación en algunos pacientes de déficits intelectuales no está completamente explicada. Algunos defectos leves podrían estar en relación con la afectación de la sustancia blanca que contiene fibras encargadas de la asociación de las funciones visuales, auditiva y somestésica. La LPV podría ocasionar trastornos de la organización cortical debido a lesión neuronal, a lesión de astrocitos de migración tardía que son importantes en la organización de las capas corticales superficiales, o bien por lesión de conexiones ascendentes aferentes o descendentes eferentes que

TABLA I. Estadios ultrasonográficos de la leucomalacia periventricular (LPV)

Grado 1. Hiperecogenicidad periventricular (igual o superior a la ecogenicidad de plexo coroideo) que persistente más de 15 días y que en general produce un aumento del tamaño ventricular de contorno irregular
Grado 2. Evolución quística localizada en el ángulo externo del ventrículo lateral
Grado 3. Evolución quística que se extiende a las regiones periventriculares frontoparietal y/u occipital
Grado 4. Evolución quística extendiéndose a la región cortico-subcortical

Modificada de: De Vries LS, Groenendaal F, van Haastert IC, Meiners LC. Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy. Neuropedatrics 1993; 24: 263-268.

podrían tener un impacto importante en la subsiguiente función cognitiva[11].

En general los resultados de la USC son de gran valor en la predicción de alteraciones en el seguimiento. Así, la detección de hiperecogenicidad persistente, los quistes y la dilatación ventricular de contorno irregular han sido asociados con trastornos en el neurodesarrollo. En general la LPV quística y la ventrículomegalia secundaria a lesión de la sustancia blanca tienen un importante valor pronóstico en relación con diplejía espática y otros déficits neurológicos. Entre el 60% y 90% de los niños con estos hallazgos tienen déficits neurológicos en el seguimiento[11].

En una reciente revisión[12] obtenida de 12 estudios que incluyó 272 niños con LPV definida ecográficamente, presentaron una parálisis cerebral el 58% frente a un 2,6% en los 655 niños cuya USC era normal. El mayor riesgo de parálisis cerebral estuvo asociado a la afectación de la sustancia blanca parieto-occipital, y un cociente intelectual <70 se asoció a la formación extensa de quistes.

Prevención

La prevención de la LPV es complicada. De hecho existen prematuros en los que está presente en el momento del nacimiento una alteración ecográfica en la sustancia blanca que traduce una lesión establecida prenatalmente.

— **Infección prenatal.** La relación entre la infección materna/corioamnionitis y lesión cerebral ha sido comentada. Por tanto, el diagnótico precoz y el tratamiento antibiótico adecuados podrían ser preventivos de cara al desarrollo de la LPV. Hay que estudiar y valorar a cada paciente en particular, pero es posible que el parto prematuro sea en estos casos un escape del feto ante un ambiente intrauterino hostil. El tratamiento con antibióticos cuando existe una rotura prematura de membranas (sin contracciones) conduce a prolongar el embarazo y a disminuir la morbilidad neonatal, incluida la hemorragia intracraneal[13].

— **Prevención del parto prematuro.** Cuanto más inmaduro sea el recién nacido, más precaria va a ser su autorregulación cerebral. Además, es en el prematuro enfermo en el que existe mayor riesgo de que se produzcan alteraciones de la hemodinámica cerebral secundarios a la inestabilidad cardiopulmonar.

— **Mantener una perfusión cerebral adecuada.** Evitar la hipotensión y mantener la PCO_2 en rangos fisiológicos, evitando la hipocarbia, son medidas necesarias para prevenir la hipoperfusión cerebral. Sin embargo, la relación entre valores de flujo sanguíneo cerebral y daño cerebral isquémico permanece aún sin esclarecer, no habiéndose definido todavía un valor de flujo sanguíneo cerebral por debajo del cual se produzca daño cerebral isquémico. Se puede deducir de los estudios realizados en prematuros que el establecimiento de lesión cerebral va a depender más de la capacidad de autorregulación y adaptación a las necesidades metabólicas del SNC que de valores aislados de flujo sanguíneo cerebral, siendo compatibles valores bajos de FSC con ausencia de daño cerebral. Esto podría ser debido a que los requerimientos metabólicos del tejido cerebral pueden ser mantenidos con flujos bajos si está intacta la capacidad de extracción de O_2.

Un aspecto que tiene gran importancia es la vigilancia y tratamiento adecuado de las

pautas de apnea, ya que pueden incidir de forma importante sobre el cerebro inmaduro. Los cuidados de enfermería, el tratamiento farmacológico e incluso el soporte ventilatorio deben valorarse cuidadosamente.

— Tratamiento adecuado de la VPH. La VPH está implicada en la génesis de la LPV por los efectos que tiene la dilatación ventricular sobre la microcirculación de la sustancia blanca periventricular (ver más adelante).

Hemorragia de la matriz germinal/intraventricular (HMG/HIV)

La HMG/HIV es la lesión cerebral más frecuente del recién nacido prematuro. La incidencia de esta patología entre los prematuros con peso al nacer menor de 1.500 gramos es del 20-30%, existiendo una variabilidad entre diferentes hospitales, probablemente consecuencia de las diferencias asistenciales, tanto en el cuidado perinatal como neonatal, así como por las características demográficas de la población tratada y el grado de inmadurez y tasa de supervivencia de los neonatos de muy bajo peso. Si bien la incidencia global de HMG/HIV no ha variado en general en los últimos años, sí ha habido una notable disminución de las formas graves de hemorragia (grados 3), así como de la lesión parenquimatosa asociada, esto es, el IHP.

La HMG/HIV en los recién nacidos prematuros sigue constituyendo un problema importante debido a que la mayoría de lesiones cerebrales que conducen a alteraciones en el neurodesarrollo son una consecuencia de ella, como ocurre con el IHP y la VPH, o tienen una asociación muy estrecha con la hemorragia, como es el caso de la LPV o necrosis neuronal selectiva. Estudios epidemiológicos recientes muestran que existe un incremento en la prevalencia de la VPH[14], y dado el alto porcentaje de secuelas que desarrollan estos pacientes, están bien justificadas las investigaciones dirigidas a la prevención de la HMG/HIV y sus complicaciones.

Neuropatología y etiopatogenia

En un 90% de todos los casos de HMG/HIV en el recién nacido prematuro, el inicio del sangrado se localiza en la matriz germinal subependimaria, en el núcleo caudado. Mucho menos frecuentemente el origen de la hemorragia intraventricular está en el plexo coroideo, a diferencia de lo que ocurre en el recién nacido a término. Entre un 85-90% de las HMG se abren hacia el sistema ventricular, y el 15% de prematuros con HMG/HIV asocian un IHP[6].

La HMG/HIV ocurre en la mayoría de los prematuros muy precozmente[5,14]. Así, en el 20% de los niños está presente en la primera hora de vida, y en un 60-70% de ellos, en las primeras seis horas. Es excepcional que un niño prematuro desarrolle una hemorragia después de los tres primeros días de vida. Existen datos basados en los estudios de USC que confirman el origen prenatal de la hemorragia en algunos pacientes. En la etiopatogenia de la HMG/HIV hay que tener en cuenta una gran variedad de factores que se detallan en la tabla II.

Diagnóstico y clínica

En general, la HMG/HIV es asintomática, por lo que el diagnóstico deberá realizarse por USC. Únicamente cuando el sangrado es

TABLA II. Factores de riesgo de hemorragia en la matriz germinal/intraventricular (HMG/HIV)

FACTORES ANATÓMICOS DE LA MATRIZ GERMINAL SUBEPENDIMARIA

Fragilidad capilar debido a sus características histológicas

Vulnerabilidad a la agresión hipóxico-isquémica por el alto requerimiento metabólico de sus células y a su ubicación en una región limítrofe

Región en regresión: poco soporte conectivo de sus capilares y aumento de la actividad fibrinolítica

FACTORES HEMODINÁMICOS

Situaciones que conllevan fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral

- Gasométricas: hipercarbia, altas concentraciones de oxígeno inspirado
- Ventilación mecánica
- Aire ectópico: neumotórax, enfisema intersticial
- Convulsiones
- Expansiones de volemia
- Modificaciones de la presión arterial (hipertensión, hipotensión, mal control de la presión arterial en pacientes con fármacos vasoactivos, conducto arterioso persistente)
- Intervenciones habituales en el recién nacido inmaduro (ej., extracción de sangre periférica, aspiración de tubo endotraqueal)
- Fármacos utilizados precozmente y que producen cambios en el flujo sanguíneo cerebral (ej. dexametasona)

Incremento de la presión venosa cerebral

- Trabajo de parto y parto vaginal
- Situaciones durante la ventilación mecánica
  - Sobredistensión pulmonar, excesiva manipulación, desacoplamiento del respirador
- Obstrucción del retorno venoso por rotación lateral de la cabeza

ALTERACIONES EN LA COAGULACIÓN

muy masivo hay una repercusión clínica y/o neurológica, hecho que hace siempre sospechar una progresión de la hemorragia o aparición de un infarto hemorrágico. En este caso puede producirse anemia, signos de shock con vasoconstricción, acidosis metabólica, descenso de la presión arterial y sintomatología neurológica incluyendo convulsiones. La fontanela puede estar llena o a tensión. Esta sintomatología puede establecerse de forma súbita, y en general coincidiendo con el establecimiento de una hemorragia intraventricular cuantiosa o de una progresión de una hemorragia ya existente.

Nuestra clasificación de la HMG/HIV según su localización e intensidad de sangrado queda reflejada en la tabla III. El grado 4 de Papiel es una LSB cuyo sustrato es un IHP y no una simple extensión de la hemorragia intraventricular. Por tanto, como ya hemos comentado, esta clasificación debería abandonarse porque incita a la confusión. El IHP debe ser considerado una complicación de la HMG/HIV, y en general se asocia a las hemorragias más cuantiosas.

Los prematuros con HMG/HIV sin otras lesiones cerebrales tienen poco o ningún riesgo añadido de sufrir trastornos del neurodesarrollo. Sin embargo es importante evaluar la sustancia blanca periventricular para poder diagnosticar y cuantificar una posible afectación parenquimatosa asociada (IHP y/o LPV), ya que éstas son las principales alteraciones neuropatológicas relacionadas con déficits motores espásticos, con o sin déficits intelectuales. Ya ha sido discutida anteriormente la asociación entre HMG/HIV y LPV[5,14], que probablemente estaría en relación con las situaciones que conllevan isquemia perinatal, además de la infección intrauterina y las citoquinas que son también factores asociados a ambas lesiones. Otra complicación de la HIV/HMG asociada a alteraciones en el neurodesarrollo es la VPH[5,15,16].

Prevención

Por lo anteriormente reseñado, la prevención de la HMG/HIV debe ir orientada a actuar sobre los antecedentes perinatales de riesgo, y las intervenciones potenciales deben ir dirigidas a su prevención prenatal y posnatal inmediata. Una vez producida la hemorragia, los esfuerzos deben ir encaminados a evitar su progresión, hecho que ocurre en el 10-40% de los pacientes HMG/HIV.

Prenatal

Cuanto mayor es la inmadurez, mayor el riesgo de padecer una HMG/HIV más grave (grado 3 e IHP).

Así la mejor estrategia para prevenir la HMG/HIV y sus complicaciones es la *prevención del parto prematuro*. Programas de educación materna, particularmente en embarazos de mujeres jóvenes, pueden ser de ayuda. La

TABLA III. Estadíos ecográficos de la hemorragia intraventricular

Grado 1*. La hemorragia está localizada únicamente en la matriz germinal subependimaria

Grado 2. Contenido de sangre intraventricular que ocupa menos del 50% del área ventricular en una proyección parasagital

Grado 3**. A. La sangre ocupa un área mayor del 50%, distendiendo el ventrículo. B. Cuando existe una hemorragia intraventricular masiva que sobredistiende de forma muy importante los ventrículos laterales, y en general todo el sistema ventricular está ocupado: tercer y cuarto ventrículos y el espacio subaracnoideo de fosa posterior (cisterna magna)

* El origen de la hemorragia intraventricular en el niño prematuro puede ser también el plexo coroideo, como es lo habitual en el recién nacido a término.

** Subdividimos el grado 3 (A y B) por connotaciones pronósticas ya que el grado B presupone un mayor riesgo de desarrollar una ventriculomegalia posthemorrágica.

administración de *tocolíticos* puede retrasar el parto, y aunque no consigan en algunos casos frenarlo durante un tiempo prolongado, servirán para aumentar el periodo de latencia para que los corticoides actúen sobre la maduración fetal, con efecto positivo sobre la reducción de la aparición de la HMG/HIV. Aunque los tocolíticos no están exentos de riesgos, ya que debido a sus efectos hemodinámicos adversos[6,15] podrían incrementar el riesgo de hemorragia o isquemia cerebral, no existen estudios controlados que evalúen los riesgos de hemorragia e isquemia en el recién nacido prematuro.

La *administración prenatal de corticoides*, además del efecto bien conocido que tienen sobre la maduración pulmonar, actuarían sobre otros órganos. Entre sus potenciales efectos beneficiosos estaría el producir una estabilización de los vasos de la HMG/HIV. Existen numerosos estudios controlados que muestran la seguridad y eficacia de este fármaco administrado prenatalmente, reduciendo tanto la mortalidad como la gravedad de la HMH/HIV. Por tanto debe recomendarse este tratamiento a las embarazadas con inminente riesgo de parto prematuro.

Intraparto

Una vez iniciado el parto, y cuando éste es inevitable, debemos actuar sobre aquellos factores que han sido asociados a una mayor incidencia de HMG/HIV en el recién nacido prematuro.

El trabajo y modo de parto, como potenciales factores de riesgo[6,14], han sido y siguen siendo tema de debate. Aquellas situaciones que pueden provocar una deformación del cráneo del prematuro se asocian a incrementos, aunque éstos sean transitorios, de la presión venosa cerebral. El parto vaginal, duración del trabajo de parto de más de 12 horas, independientemente de la finalización del parto, y la existencia de trabajo de parto previo a una cesárea se asocian a una mayor probabilidad de que el prematuro presente una HMG/HIV.

La administración de fenobarbital prenatal ha estado asociada a una reducción de la incidencia HMG/HIV en varios estudios, no observándose diferencias en el neurodesarrollo entre los niños expuestos a este fármaco y los niños no tratados. Su posible afecto beneficioso se basaría en estudios realizados en modelos experimentales, en los que la administración de dosis altas de fenobarbital mostró un efecto neuroprotector. Además, este fármaco serviría para evitar fluctuaciones en la presión arterial y, consecuentemente, fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral del prematuro, con gran importancia etiopatogénica en la HMG/HIV.

Sin embargo, antes de recomendar la utilización rutinaria de este fármaco, son necesarios otros estudios en los que se incluya un seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados, dado que existen datos sobre los posibles efectos adversos que el fenobarbital tiene sobre el desarrollo del cerebro inmaduro.

La *vitamina K* ha sido administrada a la madre con el objeto de evitar la aparición de HMG/HIV en el neonato, incluso en combinación con la administración de fenobarbital prenatal. No existen datos concluyentes hasta la fecha para su recomendación.

Posnatal

Ya ha sido comentado que la HMG/HIV en general es muy precoz. Por tanto, en muchos casos la prevención posnatal no va a ser posible, pero sí se puede dirigir los esfuerzos a evi-

tar la progresión de la HMG/HIV hacia un grado mayor.

La prevención del IHP se basará también en la prevención de la HMG/HIV (factores protectores tanto prenatales como posnatales), y sobre todo centrando nuestra estrategia en evitar una hemorragia cuantiosa. Esto ha llevado a que, al disminuir la incidencia de la hemorragia grave en los últimos años, también lo haya hecho la del IHP.

Las estrategias protectoras posnatales se basan en la corrección o prevención de las alteraciones hemodinámicas y de los trastornos de la coagulación (tabla II), así como de maniobras encaminadas a la protección de los vasos de la matriz germinal, con el objeto de evitar su rotura y el consiguiente sangrado.

— Corrección y prevención de alteraciones hemodinámicas. Existen muchas situaciones que conllevan fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral y elevación de la presión venosa cerebral (tabla II). Habrá que actuar sobre todos los factores que influyen de forma adversa sobre la hemodinámica del cerebro inmaduro, lo cual exige un estricto conocimiento fisiopatológico. Así, es necesario ser cuidadosos en el manejo de estos pacientes evitando situaciones que puedan ser yatrogénicas, fundamentalmente en los primeros días (manipulaciones excesivas, fármacos que influyan sobre el flujo sanguíneo cerebral[17], manejo adecuado del soporte ventilatorio y sus complicaciones, estricto control de la presión arterial, expansiones de la volemia o incluso la correcta posición de la cabeza del paciente para evitar aumentos de la presión venosa cerebral[18]).

  Si bien ha sido preconizada la utilización de pancuronio para evitar las fluctuaciones del flujo sanguíneo cerebral, sus efectos adversos hacen que no pueda ser recomendado rutinariamente. En este sentido, otros fármacos con efectos sedativos o anestésicos, capaces de amortiguar las fluctuaciones de la presión sanguínea, podrían tener efectos beneficiosos, si bien se requieren estudios más amplios y randomizados.

  En nuestra opinión, tiene particular interés la utilización correcta y cuidadosa de las técnicas de ventilación mecánica, así como el uso de modalidades de ventilación sincronizada. Si bien la ventilación de alta frecuencia se ha asociado con una mayor incidencia de HMG/HIV, no hay ningún estudio randomizado que aporte datos concluyentes.

— Correción y prevención de las alteraciones de la coagulación. La administración de plasma fresco, ácido tranexámico (agente antifibrinolítico) y etamsiltato (como estabilizador de la membrana capilar, incremento en la adhesividad plaquetaria, inhibidor de la producción de prostaglandinas) ha sido utilizada para intentar disminuir la incidencia y gravedad de la hemorragia[14]. No existen datos concluyentes para recomendar su uso rutinario.

— Protección vascular. Dada la fragilidad y el alto metabolismo oxidativo de los vasos de la matriz germinal, cabría esperar que intervenciones que redujeran las complicaciones cardiopulmonares, como la terapia con surfactante en la membrana hialina, o la ventilación de alta frecuencia que reduce la producción de aire ectópico y la enfermedad pulmonar crónica, disminuyeran la incidencia de HMG/HIV. Sin embargo no han sido demostrados efectos beneficiosos.

  La indometacina posnatal, además del efecto sobre el cierre del conducto arterio-

so persistente, tendría otros efectos beneficiosos, reduciendo el flujo sanguíneo cerebral y la producción de radicales libres (por inhibición de la producción de prostaglandinas, vía ciclooxigenasa). La consecuencia puede ser la estabilización de los vasos de la matriz germinal y la disminución de la permeabilidad, además de un posible afecto sobre la maduración de dichos vasos[14,15]. Los efectos adversos vendrían relacionados con el efecto que tiene sobre la inhibición de la agregación plaquetaria, y sobre todo por el riesgo de isquemia inherente a la reducción del flujo. Exiten varios estudios controlados randomizados en los que se muestra la eficacia de la administración de indometacina en el primer día de vida, disminuyendo la incidencia y la gravedad de la HMG/HIV, sin incremento de la mortalidad, excepto quizás en los niños más inmaduros con peso por debajo de 1.000 gramos. Sin embargo son necesarios otros estudios con mayor seguimiento neurológico, antes de recomendar la indometacina de forma específica para la prevención de la HMG/HIV, dado el riesgo potencial de isquemia.

La vitamina E podría minimizar la lesión oxidativa de las membranas endoteliales de los capilares. De los estudios publicados se obtienen resultados contradictorios y tampoco puede ser recomendada hasta la fecha para la prevención de la HMG/HIV.

Ventriculomegalia posthemorrágica

Una vez que se ha producido la HMG/HIV, nuestro objetivo será, como ya ha sido comentado, evitar la progresión. Sin embargo es raro que esto ocurra pasadas las primeras 72-96 horas de vida. Nuestro objetivo será, por tanto, vigilar la aparición de una VPH. Su origen es la alteración de la circulación y/o de la absorción del LCR, sobre todo en aquellos pacientes con hemorragias más cuantiosas. Si bien los niños con HMG/HIV grado 3 desarrollan una inmediata distensión de los ventrículos por la sangre, el comienzo de la VPH se desarrolla en días o semanas. Esta complicación aparecerá en aproximadamente un 35% de los niños con HMG/HIV. Este hecho tiene una importante trascendencia, ya que la VPH se asocia de una forma clara a alteraciones en el neurodesarrollo[5,16].

Un hecho bien importante es conocer que, si bien existe una correlación entre VPH y gravedad de la HMG/HIV previa, las lesiones isquémicas de la sustancia blanca conducen igualmente a la dilatación del ventrículo. De hecho, el 50% de niños que desarrollan una ventriculomegalia no han presentado previamente una HMG/HIV[5]. La frecuente asociación de la hemorragia y la lesión en la sustancia blanca en los recién nacidos inmaduros, obliga a descartar un posible componente isquémico en el desarrollo de la dilatación ventricular (por destrucción o alteración en el desa-rrollo de la sustancia blanca), por sus implicaciones terapéuticas y de cara al pronóstico.

La distinción entre VPH progresiva y ventriculomegalia ex vacuo es en ocasiones difícil. Existen sin embargo algunos rasgos diferenciadores, como el momento de aparición y sus características morfológicas en el estudio USC[5]. Mientras se instaura una VPH van apareciendo signos de aumento de presión intracraneal, como la fontanela llena o abombada, dehiscencia de suturas, crecimiento anormal del perímetro cefálico y signos de disfunción del tallo cerebral en el prematuro, más aún si se acompaña de una lesión asociada en la sustancia blanca.

La mayoría de las VPH son comunicantes, y la obstrucción ocurre en las cisternas de la fosa superior y en los *villis* aracnoideos. Si embargo, la obstrucción puede estar localizada en el acueducto de Silvio o el foramen del cuarto ventrículo. Nosotros estudiamos la circulación del LCR por medio de Doppler color con el objetivo de evaluar la localización de la obstrucción.

En el 65% de los niños que inician una VPH de forma lenta y progresiva va a detenerse el crecimiento ventricular, con completa o parcial resolución de la ventriculomegalia. En otro 30%, sigue aumentando el tamaño de los ventrículos lentamente, o incluso después de las cuatro semanas. En un 5%, la ventriculomegalia se inicia desde los primeros días, siendo rápidamente progresiva, y en general se trata de pacientes con una hemorragia cuantiosa. En estos últimos, observamos por USC cómo los ventrículos distendidos por la sangre se dilatan en pocos días y comienza a observarse una zona hipoecoica (LCR) que separa el coágulo de la pared ventricular. Además existe un grupo de pacientes (5%) cuya ventriculomegalia se detuvo o mejoró, ya fuera de forma espontánea o tras intervención (por ejemplo, punciones evacuadoras), y que tardíamente (en meses) desarrollan una dilatación lenta pero progresiva.

Actitud terapéutica de la VPH

Los objetivos del tratamiento de la VPH han sido preventivos, destinados a evitar la aparición en pacientes con HMG/HIV, así como terapéuticos, esto es, resolver la dilatación ya establecida. Esta última faceta tiene igualmente una vertiente preventiva, dirigida a evitar una lesión sobreañadida en el parénquima cerebral adyacente al ventrículo, que se establecería como consecuencia de los trastornos que acontecen en la microcirculación de esa región por la distensión ventricular.

La terapia definitiva de la VPH persistente o rápidamente progresiva es la implantación de una derivación ventriculoperitoneal (DVP). Sin embargo, existen varias opciones intermedias que realizar en tanto no se den las condiciones óptimas para instaurar la derivación, o bien esperando una eventual resolución espontánea de la ventriculomegalia.

Los niños en los que está indicada la implantación de una DVP son aquellos con ventriculomegalia progresiva durante más de 4 semanas, la rápidamente progresiva y en la de progresión tardía[6,16].

— Actitud expectante. Ofrece la oportunidad de que haya una resolución espontánea de la dilatación ventricular. Si embargo, por el momento no podemos contestar a la cuestión de si el retraso en el comienzo de alguna intervención pudiera resultar perjudicial para el cerebro en desarrollo. Así, tanto en estudios clínicos como experimentales, la VPH progresiva está implicada en la génesis de la lesión hipóxico-isquémica en la sustancia blanca, así como en neuronas corticales[6,15,16].

  Las estrategias que conllevan un manejo no quirúrgico están encaminadas a lograr una estabilización-resolución de la VPH, y son fundamentalmente la extracción de LCR a través de punciones lumbares evacuadoras y la administración de fármacos que actúan disminuyendo la producción de LCR.

  - *Punciones lumbares evacuadoras*. No existe evidencia de que el comienzo de las punciones evacuadoras de forma precoz, a pesar de presentar los pacientes una ventriculomegalia grave (índice ventricular de Levene >

4 mm por encima de P97), tengan un efecto beneficioso. En el mayor estudio realizado hasta la actualidad, no se ha encontrado un efecto positivo sobre el neurodesarrollo en los pacientes en quienes se realizó una terapia precoz con punciones evacuadoras (media de edad de 19 días) *versus* aquellos con tratamiento conservador[19]. Por tanto, en pacientes sin signos de aumento de presión intracraneal o excesivo aumento del perímetro cefálico, debería mentenerse una estrecha vigilancia durante 4 semanas aproximadamente, tiempo durante el que alrededor del 65% de los pacientes detienen la progresión de la ventriculomegalia o ésta se resuelve.

A pesar de la falta de evidencia en estudios randomizados, se debería drenar LCR si existiera un incremento de la presión intracraneal sintomático (detectado bien por deterioro neurológico con fontanela tensa, disminución de la velocidad diastólica en una arteria cerebral medida por Doppler, medición de la presión intracraneal por encima de 12 mm Hg o deterioro de potenciales sensoriales evocados)[20]. Es posible que la espectroscopia cercana al infrarrojo contribuya a una mejor valoración del compromiso hemodinámico cerebral.

En los pacientes en los que la dilatación ventricular siga progresando después del primer mes, generalmente coincidiendo con signos de aumento de presión intracraneal, y en caso de desarrollo de dilataciones rápidamente progresivas, pueden iniciarse las punciones evacuadoras de LCR. Para que esto sea posible, la ventriculomegalia debe ser comunicante, es decir, que el LCR del espacio lumbar y el de los ventrículos laterales estén en comunicación, y además debe obtenerse el suficiente LCR (entre 10-15 ml/kg/día), al menos durante 1-3 semanas. La estabilización de la ventriculomegalia puede conseguirse en un 15-50% de los pacientes.

- *Fármacos*. Diuréticos osmóticos, como el isosorbide y glicerol, tienen limitada eficacia y pueden causar deshidratación. Diuréticos que reducen la formación de LCR, como acetazolamida y furosemida, han sido utilizados durante muchos años; sin embargo, en la actualidad no pueden ser recomendados[21].

  Estudios que han utilizados agentes fibrinolíticos[16] como la uroquinasa, estreptoquinasa o el activador tisular del plasminógeno tampoco han mostrado beneficios.

— Drenaje ventricular directo. Es en general la única medida efectiva para la descompresión del sistema ventricular en la VPH rápidamente progresiva, pues con las punciones evacuadoras no suele obtenerse un beneficio, bien por una rápida reacumulación de LCR después de la punción, bien por la obstrucción del LCR, con el consiguiente fracaso para evacuar una cantidad suficiente del mismo.

Esta terapia está indicada en aquellos pacientes que no responden de forma adecuada a las punciones lumbares mientras se espera el momento idóneo para la colocación de una derivación ventriculoperitoneal. Las razones que habría para demorar esta terapia definitiva estarían en relación con el peso del paciente (a menor

edad menor capacidad de absorción del LCR por el peritoneo), inestabilidad clínica, infección, o riesgo de obstrucción de la derivación por una excesiva cantidad de sangre y proteínas en el LCR.

Aunque el objetivo del drenaje ventricular sería resolver de forma provisional el aumento de la presión intracraneal, podría ocurrir que la obstrucción se resolviese en este periodo (8-30%), permitiendo la reapertura del flujo del LCR y/o la absorción.

Los tres métodos usados son: el drenaje externo directo, el drenaje externo con una zona de catéter tunelizada subcutáneamente o el drenaje ventricular tunelizado que conduce a un reservorio subcutáneo. Nosotros preferimos este método por ser más aséptico, permitiendo hacer punciones del mismo, extrayendo el LCR necesario incluso varias veces al día. No obstante, existen estudios en los que no se ha evidenciado una menor incidencia de infección, ni diferencias en el neurodesarrollo, al comparar los pacientes tratados con los tres métodos descritos.

— **Derivación ventriculoperitoneal.** En general la DVP definitiva se hace necesaria entre el 30% y el 62% de los pacientes con una VPH.

Ya hemos comentado las principales razones por las que suele demorarse esta terapia definitiva. Además, existe una alta morbilidad clásicamente achacada a las complicaciones de la implantación de una DVP. Todo ello, unido a que una alta proporción de niños con VPH y DVP tienen alteraciones en el neurodesarrollo (60-80%), ha hecho que la implantación de una DVP sea decisión muy meditada. Sin embargo, y en relación con las secuelas neurológicas, es difícil obtener conclusiones, ya que el principal determinante de la alteración en el neurodesarrollo estaría probablemente relacionado con la lesión parenquimatosa derivada de la HMG/HIV o las agresiones isquémicas, entre ellas las que provocaría la propia VPH.

Una reflexión importante es que, en general, los mejores resultados en el seguimiento a largo plazo de los niños con hidrocefalia secundaria a diferentes causas se obtienen cuando el proceso es controlado precozmente. Por tanto, nuestro sentimiento es que un excesivo retraso en la colocación de una DVP en pacientes con VPH rápidamente progresiva, en la que fracasan otras opciones terapeúticas, podría facilitar el desarrollo de déficits neurológicos.

Por tanto, el momento idóneo para colocar una DVP no está definido y es controvertido, siendo por ello necesarios estudios cuidadosamente diseñados de los que no disponemos en la actualidad. Creemos que el excesivo bajo peso del paciente no debería ser una limitación, ya que en la actualidad existen válvulas de tamaños adecuados para ellos.

Bibliografía

1. Hack M, Friedman H, Avroy A, Fanaroff MB. Outcomes of extremely low birth weight infants. Pediatrics 1996; 98: 931-937.

2. Paneth N. Rudelli R, Kazam E, Monte W. Brain damage in the preterm infant. Clinics in Developmental Medicine. No 131. London: MacKeith Press, 1994.

3. Gilles FH, Leviton A, Golden JA, Paneth N, Rudelli RD. Groups of histopathologic in brains of very low birthweight infants. J Neuropathol Exp Neurol 1998; 57: 1026-1034.

4. Paneth N. Classifying brain damage in preterm infants. J Pediatr 1999; 134: 527-529.

5. Pellicer A, Cabañas F, García-Alix A, Pérez-Rodríguez J, Quero J. Natural history of ventricular dilation in preterm infants: prognostic significance. Pediatr Neurol 1993; 9: 108-114.

6. Volpe JJ. Neurology of the newborn. 3ª ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995.

7. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. Semin Neonatol 2000; 5: 3-16.

8. Guzzeta F, Shakelford GD, Volpe S et al. Periventricular intraparenchimal echodensities in the premature newborn: Critical determinant of neurology outcome. Pediatrics 1986; 78: 995-1006.

9. Blackman JA, McGuinness GA, Bale JF Jr et al. Large postnatally acquired porencephalic cyst: Unexpected developmental outcomes. J Child Neurol 1991; 6: 58-64.

10. Pellicer A, Valverde E, Galla F, Quero J, Cabañas F. Postnatal adaptation of brain circulation in preterm infants. A study with color Doppler flow imaging and near-infrared spectroscopy. Pediatric Neurology 2001; 24: 103-109.

11. Volpe JJ. Brain injuri in the premature infant: Overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. Semin Pediatr Neurol 1998; 5: 135-151.

12. Holling EE, Leviton A. Characteristics of cranial ultrasound white-matter echolucencies that predict disability: a review. Dev Med Child Neurol 1999; 41: 136-139.

13. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial JAMA 1997; 278: 989-995.

14. Hill A. Intraventricular hemorrhage: Emphasis on prevention. Semin Pediatr Pediatr Neurol 1998; 5: 152-160.

15. Roland EH, Hill A. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus. Clin Perinatol 1997; 24: 589-605.

16. du Plessis AJ. Posthemorrhagic hydrocephalus and brain injury in the preterm infant: Dilemmas in diagnosis and management. Semin Pediatr Neurol 1998; 5: 161-179.

17. Pellicer A, Gayá F, Stiris TA, Quero J, Cabañas F. Cerebral hemodinamics in preterm infants after exposure to dexamethasone. Arch Dis Child 1998; 79: F123-F128.

18. Pellicer A, Gayá F, Madero R, Quero J, Cabañas F. Noninvasive continuous monitoring of the effects of head position on brain hemodynamics in ventilated infants. Pediatrics 2002; 109: 434-440.

19. Ventriculomegaly Trial Group. Randomised trial of early tapping in neonatal posthaemorrhagic ventricular dilatation. Arch Dis Child 1990; 65: 3-10.

20. www.nichd. nih.gov/cochraneneonatal/ Whitelaw/Whitelaw.HTM Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage, 1997.

21. International PHVD Drug Trial Group. International randomised controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthaemorrhagic ventricular dilatation in infancy. Lancet 1998; 352: 433-40.

NOTAS