

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO
DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

CARRERA DE MEDICINA

TEMA:

PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO DE
HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR EN NEONATOS
EN EL PERIODO 2012-2013 EN HOSPITAL GINECO-
OBSTETRICO ENRIQUE SOTOMAYOR DE
GUAYAQUIL

AUTOR:

PAOLA ELIZABETH SERPA ROMAN

**TRABAJO DE TESIS DE GRADUACION PREVIO
A LA OBTENCION DE TITULO DE:
MEDICO**

TUTOR:

TUTIVEN, GALO

Guayaquil, Ecuador
2014

INDICE

Tabla de contenido

INDICE	2
DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTO	4
RESUMEN Y ABSTRACT	5
INTRODUCCION	6
MARCO TEORICO	9
MATERIALES Y METODOS	10
RESULTADOS	11
DISCUSION	12
CONCLUSIONES	12
TABLAS Y GRAFICOS	14
TABLAS Y GRAFICOS I	14
TABLAS Y GRAFICOS II	15
TABLAS Y GRAFICOS III	16
TABLAS Y GRAFICOS IV	17
TABLAS Y GRAFICOS V	18
BIBLIOGRAFIA	19

DEDICATORIA

Dedico mi trabajo en primera instancia a mi Padre Dios por darme la paciencia y no dejarme vencer de las adversidades de tan estricta profesión para prestar ayuda a las demás personas y poderlas curar, a MIS PADRES por estar siempre a mi lado dándome ánimo y apoyo que debe seguir adelante a pesar de mi cargo familiar que aunque me demore mil años tengo que culminar mi carrera y ejercer para así poder incluso atender a mis hijos, a MI ESPOSO por acompañarme en todo este proceso en mi estudio y en la culminación del mismo, saber comprender el poco tiempo que tenía para poder compartir juntos porque sin su apoyo no hubiera podido terminar mi carrera, a MIS HIJOS ANA PAULA, NICOLAS Y DANNA por saber entender el de no estar completamente a su lado en todo momento y siempre cuando ellos más me necesitaban por mi carrera además saber comprender que no podía acudir a una reunión de su escuela y poder superar a que su mamá no llegue a la casa en día de guardia durante un año y estar a cuidado de una niñera. Gracias a mi familia por darme el amor incondicional a pesar de circunstancias que no nos permitieron compartir plenamente nuestro hogar, es por ellos que soy lo que soy ahora, los amo profundamente con mi vida.

Paola Elizabeth Serpa Román.

AGRADECIMIENTO

A mí Padre Dios por darnos la fuerza de cada día y poder lograr esta culminación propuesta desde que decidí ejercer esta carrera desde la infancia.

A todos mis familiares y amigos por su apoyo, paciencia por el poco tiempo que disponía y su comprensión incondicional.

A los docentes que nos enseñaron y nos dieron sus grandes conocimientos y consejos de su vida profesional, saber amar la medicina para poder transmitir a nuestros pacientes y poder escuchar sus dolencias por lo más insignificantes que fueran.

A mi tutor de tesis Dr. Galo Tutiven por haberme podido guiar en todo este proceso de tesis y lograr culminar con este trabajo.

Gracias a todos.

RESUMEN:

Introducción: La hemorragia intraventricular (HIV) es una *patología cerebral más frecuente* se da con mayor complejidad en cuanto a su complicación en los recién nacidos pretérminos y su semiología clínica depende de la extensión del sangrado. Su incidencia aumenta inversamente en relación a la edad gestacional y peso al nacer. Las medidas de cuidado y tratamiento en los recién nacidos con HIV van cambiando con el tiempo.

Material y Método: Estudio observacional retrospectivo de casos de recién nacidos prematuros, con diagnóstico de HIV egresados de las terapias neonatales durante el año 2012- 2013. Se analizaron variables maternas y neonatales mediante estadística descriptiva y se determinaron factores asociados a la gravedad de la HIV.

Resultados: Se llevó a cabo un estudio que comprendida desde el año 2012- 2013 en el Hospital Enrique Sotomayor de Guayaquil que comprendió a 582 pacientes neonatos prematuros atendidos en este periodo de las de las cuales se calculó el tamaño de la muestra dando como resultado 118 historias para ser analizadas, de las cuales 50 de estas reunieron los criterios de inclusión, presentando una prevalencia del 31.8% en neonatos de bajo peso al nacer, el 80% de pacientes fueron atendidos en el año 2012, de los cuales el 56% de las pacientes presento evolución a las 72 horas de vida, el 61.1 % su grado I de la clasificación de Papile y el 69.8% presento sintomatología específica de HIV.

Conclusiones: La prevalencia de la Hemorragia Intraventricular en neonatos prematuros es 31.8% en el estudio del año 2012- 2013, la edad promedio de presentación fue de < 33 semanas de gestación de las pacientes, se lo correlaciono con la sintomatología que presentaban además de los exámenes de una ecografía transfontanelar para comparar con la afectación del neonato, y continuar con el tratamiento empírico pensando en los principales patologías secundarias causales de la sintomatología que nos manifiesta el paciente con los fármacos adecuados para su patogenia.

Palabras claves: *Hemorragia intraventricular (HIV), prematuridad, factores de riesgo.*

ABSTRACT:

Introduction: intraventricular hemorrhage (IVH) is a more common brain disease occurs more complexity in their complication in preterm infants and its clinical symptomatology depends on the extent of bleeding. Its incidence increases inversely in relation to gestational age and birth weight. The measures of care and treatment in infants with HIV are changing with time.

Material and Methods: Retrospective observational study of cases of premature infants diagnosed with HIV graduates of neonatal therapies during 2012- 2013. Maternal and neonatal variables were analyzed using descriptive statistics and factors associated with severity of HIV were determined.

Results: The study comprised from the year 2012- 2013 in Guayaquil Enrique Sotomayor Hospital which included 582 patients treated preterm infants in this period of which the sample size was calculated resulting in 118 was conducted stories to be analyzed, of which 50 of these met the inclusion criteria, showing a prevalence of 31.8% in infants of low birth weight, 80% of patients were treated in 2012, of which 56% patients present evolution at 72 hours of age, 61.1% su grade I Papile classification and 69.8% showed symptoms specific to HIV.

Conclusions: The prevalence of intraventricular hemorrhage in preterm infants is 31.8% in the study year 2012-2013, the average age of presentation was <33 weeks gestation of patients, it'll correlated with symptoms presenting in addition to the transfontanelar ultrasound exams to compare with the involvement of the newborn, and continue the empirical treatment in major secondary pathologies causal thinking of symptoms that shows us the patient with appropriate drugs for pathogenesis.

Keywords: *intraventricular hemorrhage (IVH), prematurity, risk factors.*

INTRODUCCION

La hemorragia intraventricular es una clasificación y patología cerebral más frecuente de una hemorragia intracraneal del recién nacido con predisposición a su prematurez y una de las causas de mortalidad neonatal. A pesar de los importantes avances en la salud y en el cuidado perinatal, el recién nacido prematuro es aun vulnerable a un riesgo mayor de hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular, estas lesiones aportan a un alto índice de la morbilidad y mortalidad así como a comprometer el pronóstico del neurodesarrollo a largo plazo. Es el sangrado más común y con secuelas neurológicas permanentes.

La Hemorragia intraventricular (HIV) en neonatos prematuros se da en dos situaciones. La primera situación se puede dar una Hemorragia Intraventricular primaria ya que se evidencia sangrado solamente en el sistema ventricular. En cambio la Hemorragia Intraventricular secundaria se manifiesta con la presencia de inicio de un sangrado en el sistema ventricular a consecuencia de una forma de infiltración frecuente del sistema ventricular en el seno de hematomas intraparenquimatosas cercanas o hemorragia subaracnoidea. Además hay que tener precaución de no dejar las complicaciones terapéuticas que nos conlleva a una causa de fondo de la hemorragia intraventricular neonatal.

En la Hemorragia Intraventricular hay complicación ya sea la causa que lo provoque, la principal complicación de este tipo de sangrado es la hidrocefalia ocasionando una baja reabsorción del líquido cefalorraquídeo (LCR), con dos características diferentes, la primera en fase aguda se manifiesta como una elevación de la presión intracraneal dando resultado a una Hipertensión Intracraneal (HTIC) y la segunda es una fase crónica dando una presión normal con un cuadro de hidrocefalia.

Las causas de Hemorragia Intraventricular con mayor aparición y frecuencia tenemos la HIV primaria, malformaciones vasculares o arteriovenosas, fistulas, coagulopatías congénitas o adquiridas.

Como ya se mencionó anteriormente sobre la hemorragia intraventricular secundaria, se produce por una amplitud en cuanto al sangrado en los ventrículos en la hemorragia subaracnoidea y por ruptura propia en el sistema ventricular en un hematoma intraparenquimatoso profundo cercano que se presente el sangrado.

La gravedad de HIV corresponde 90% ocurre en las primeras 72 horas después del nacimiento, 50% durante el primer día y 100% dentro de los 10 primeros días de vida.

Existen varios factores de riesgo que ocasionan alteración en el flujo sanguíneo cerebral y asociados a HIV, entre ellos tenemos los antecedentes prenatales como el nivel socioeconómico bajo de la madre, ruptura prematura de membrana e infección intrauterina, antecedentes Perinatales prematuridad, bajo peso de nacimiento, género masculino, reanimación por intubación, en enfermedades postnatales sepsis y síndrome de dificultad respiratoria.

Se recomienda entre 7-14 días de vida y entre 36-40 semanas de gestación corregida se realice ultrasonido transfontanelar a los recién nacidos con edad gestacional < 33 semanas, para ver lesiones como leucomalacia periventricular y ventriculomegalia, que afecta al neurodesarrollo a largo plazo.

El tratamiento para prevenir la HIV, lo que se utiliza más frecuente son: fenobarbital, vitamina E, indometacina e ibuprofeno. El pronóstico de la HIV está ligado al grado de sangrado, según la clasificación de Papile se divide en cuatro grados. El grado I, es la cantidad de sangrado intraventricular con o sin hidrocefalia. El grado II, es daño del parénquima cerebral y matriz germinal. Para conocer la localización y extensión se utiliza la clasificación de cuatro grados de Papile.

Cuadro 1. Clasificación de hemorragia intracraneal según Papile

Grado I.	<i>Hemorragia subependimaria aislada</i>
Grado II.	<i>Hemorragia Intraventricular sin dilatación ventricular</i>
Grado III.	<i>Hemorragia Intraventricular con dilatación ventricular</i>
Grado IV.	<i>Hemorragia Intraventricular con extensión parenquimatosa</i>

En el 2003, publican una nueva clasificación de la Hemorragia Intraventricular considerado por Cabañas y Pellicer, ya que no relacionan el grado IV de Papile, porque manifiestan que la lesión parenquimatosa es una lesión de la sustancia blanca y no de una extensión de la Hemorragia Intraventricular, lo cual definen los siguientes conceptos en la clasificación.

Grado I.	<i>Hemorragia ubicada en la matriz germinal subependimaria</i>
Grado II.	<i>Sangre intraventricular < 50% en área ventricular</i>
Grado III.	<i>A. Sangre intraventricular > 50% y extiende el ventrículo B. Se extiende a los ventrículos laterales, sistema ventricular (III y IV ventrículo) y espacio subaracnoideo posterior.</i>

Es vital importancia en seguimiento del futuro de niños pretérminos de identificar secuelas y actuar rápidamente con terapia apropiada y oportuna, además evaluar los factores de riesgo prenatal, perinatal y postnatal en RNP para tratar de evitarlos y prevenir dicha enfermedad.

MARCO TEORICO

La hemorragia periventricular-intraventricular (PVH-IVH), es una patología estrechamente relacionada con el grado de prematurez del recién nacido (RN), característico del prematuro y se origina en la matriz germinal subependimaria, Esta zona esta irrigada por una red de vasos poco diferenciados, sin membrana basal, frágil con inestabilidad hemodinámica del flujo sanguíneo cerebral y variaciones de presión arterial. Es el sangrado más común y con secuelas neurológicas permanentes. Su factor predisponente se basa en su inmadurez neurológica.

La semiología clínica es muy multifactorial ya que suele ser asintomática, dependiendo de la extensión del sangrado o aparición de infarto hemorrágico en la hemorragia Intraventricular se presentan las diferentes formas clínicas.

En cuanto a su epidemiología la HIV primaria corresponde un 3% de hemorragias intracerebrales, por consiguiente no es clara su etiología, forma clínica y el pronóstico si es a largo o a corto plazo. En cambio en la Hemorragia Intraventricular secundaria su epidemiología esta relaciona con su identidad clínica.

Su Patogénesis, Es compleja por factores intravasculares, vasculares y extravasculares, comprendiendo Fluctuaciones rápidas de hipertensión a hipotensión, Aumento de presión venosa, Inmadurez anatómica del lecho vascular de la matriz germinal, Excesiva actividad fibrinolítica de la matriz germinal y Niveles elevados de hipoxantina y ácido úrico.

La caracterización del cuadro clínico de HIV es de inicio súbito, a las 24-48 horas del nacimiento. Puede aparecer en un prematuro con una evolución clínica postparto normal y lógicamente debe esperarse su aparición en los que tienen cuadros respiratorios asociados, en los nacidos de madres muy jóvenes, en El cuadro habitual es la aparición de convulsiones, paro cardíaco o apnea prolongada, con toma del sensorio, fontanela abombada y caída del hematocrito; pero hay pacientes que pueden tener poca o ninguna sintomatología. Sus principales factores de riesgo tenemos:

- Prematurez
- SDR
- Expansión rápida de volumen
- Neumotórax
- Enfisema Pulmonar Intersticial,
- Corioamnionitis
- Ventilación mecánica
- No asistir a controles en el embarazo

Tratamiento

El tratamiento debe ser de Manejo Hospitalario, apenas sea diagnosticada ya sea por sintomatología y ecográficamente transfontanelar, la hemorragia intraventricular se debe tener al neonato en manejo de unidad intensiva neonatal, estabilizar al paciente con una buena presión arterial sin variaciones, con una ventilación adecuada y evitar hipercapnia, una glicemia óptima.

En caso de presentar convulsiones en el neonato se iniciara manejo con fenobarbital de acuerdo con las guías de unidad intensiva neonatal.

Al ser dado de alta hospitalaria el neonato debe tener un control y cuidado ambulatorio multidisciplinario de tercer nivel por consulta externa de neonatología, neuropediatría, neurocirugía y rehabilitación en preferencia con el mismo especialista que ya está más pendiente del caso del paciente.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo y transversal de los casos de HIV en recién nacidos pretérmino atendidos en el Hospital Gineco- Obstétrico Enrique Sotomayor de Guayaquil, en el área de neonatología, servicio de unidad cuidados intensivos neonatales (UCIN), en el periodo 2012-2013, de los cuales se calculó el tamaño de la muestra con la formula respectiva dando como

resultado 118 historias para ser analizadas dando de estas historias 50 neonatos prematuros unieron los criterios de inclusión, para así poder llegar al diagnóstico se realizó mediante la sintomatología, factores de riesgo asociados a antecedentes maternas y neonatales, ultrasonido transfontanelar.

Para la recaudación de datos estadísticos se realizó mediante el estudio de historias clínicas electrónicas de cada uno de los pacientes con los criterios de inclusión, las variables estudiadas fueron: sexo masculino, prematuridad <33 semanas de gestación, bajo peso al nacimiento <1000g, ventilación mecánica.

La hemorragia intraventricular que se estudió en neonatos con prematuridad <33 semanas de gestación verificándolos con su evolución extrauterina de acuerdo con el tiempo de vida, mediante exámenes complementarios como ultrasonido.

La verificación de la hemorragia intraventricular en neonatos antes descritos, se basó en la clínica que los neonatos presentaban hallazgo clínicos como apnea, convulsiones, letargo, cambios de presión arterial y frecuencia cardíaca, hipotonía, hiporreflexia, además antecedentes perinatales y postnatales con hallazgos de imagenología.

Además cabe recalcar que la HIV consta de cuatro grados según la clasificación de Papile: grado I: hemorragia aislada de la matriz germinal; grado II, hemorragia intraventricular con tamaño ventricular normal; grado III, hemorragia intraventricular con dilatación ventricular; grado IV, hemorragia intraventricular y parenquimatosa. Siendo mas frecuente los grados I y II con un porcentaje relativo. El análisis de los datos se efectuó mediante estadística descriptiva.

RESULTADOS

En el periodo de estudio de Hemorragia Intraventricular neonatal interpretado de enero del 2012 a diciembre 2013, nacieron 582 neonatos de 30 a 33 semanas de gestación, de los cuales solo 50 casos de pacientes neonatos prematuros, bajo peso al nacimiento, sexo masculino, diagnosticados por la clínica, antecedentes o factores de riesgo. **(Tabla I)**

Los casos por grupo de sexo masculino fue con unión a su gravedad de presentación de tiempo de evolución de la HIV a las 72 horas de nacimiento (56%), primer día (27.6%), 10 primeros días de vida (16.4%). **(Tabla II)**

Como método de diagnóstico se utilizó la clínica que presentaba los neonatos como apnea, convulsiones, letargo, hipotonía, hiporeflexia (69.8%) y ultrasonido trasfontanelar (30.2%). **(Tabla III).**

En la presentación de casos se utilizó la incidencia según su prematuridad (29.9%), bajo peso al nacimiento <1000g (31.8), Ventilación mecánica (4%), Sepsis (11.4%), síndrome de dificultad respiratoria (22.9%). **(Tabla IV)**

Los casos por grados de la enfermedad fueron grado I represento 44 casos (61.1%), grado II represento 21 casos (27.8%), grado III represento 5 casos (6.9%), grado IV represento 2 casos (4.2%). **(Tabla V)**

DISCUSIÓN

La Hemorragia Intraventricular que se presentan en neonatos prematuros < 33 semanas de gestación y de sexo masculino, mediante este trabajo de investigación se pudo comprobar que presentaron primero sintomatología y debido a su control prenatal a tiempo se evitó las complicaciones tanto en la madre como en el feto, presentando una prevalencia del 31.8%, guiándonos en que el 80% del total de los neonatos ingresados en el Hospital Gineco-Obstétrico Enrique Sotomayor Guayaquil presentaron bajo peso al nacer, su rápida evolución de la gravedad de la enfermedad en 72horas y su sintomatología, por lo tanto se debe comenzar con el tratamiento empírico en estas pacientes como *fenobarbital*, *vitamina E*, *indometacina* e *ibuprofeno*, antes de que nos llegue un mal pronóstico en su grado de complejidad de la enfermedad, además de al terminar el tratamiento empírico se deberá realizar un nuevo eco trasfontanelar para ver su resolución de su patología.

CONCLUSIONES

En conclusión el estudio que se realizó corroborando los datos con las historias clínicas y los exámenes complementarios por 1 años es para podernos permitir ver la prevalencia de la HIV en neonatos prematuros < 33 semanas de gestación

y se logró confirmar que se presentan más con bajo peso al nacer < 1000 g con 31,8%, en los pacientes entre su clínica y forma de presentación de la evolución de la enfermedad.

Siempre debemos tener en cuenta en estos pacientes poder conocer la sintomatología que tengan como primer alerta de una hemorragia intraventricular, como *apnea, convulsiones, letargo, cambios de presión arterial y frecuencia cardíaca*, para poder realizar nuestro examen elemental de ecografía transfontanelar y encontrar alguna alteración.

Trataremos principalmente de evita una complicación como la hidrocefalia, *hipertensión intracraneana*.

TABLAS Y FIGURAS

TABLA I

PREVALENCIA POR AÑO DE HIV EN NEONATOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA EN EL HOSPITAL ENRIQUE SOTOMAYOR DE GUAYAQUIL

	2012	2013	Total	Porcentajes
HIV	468	114	582	100%

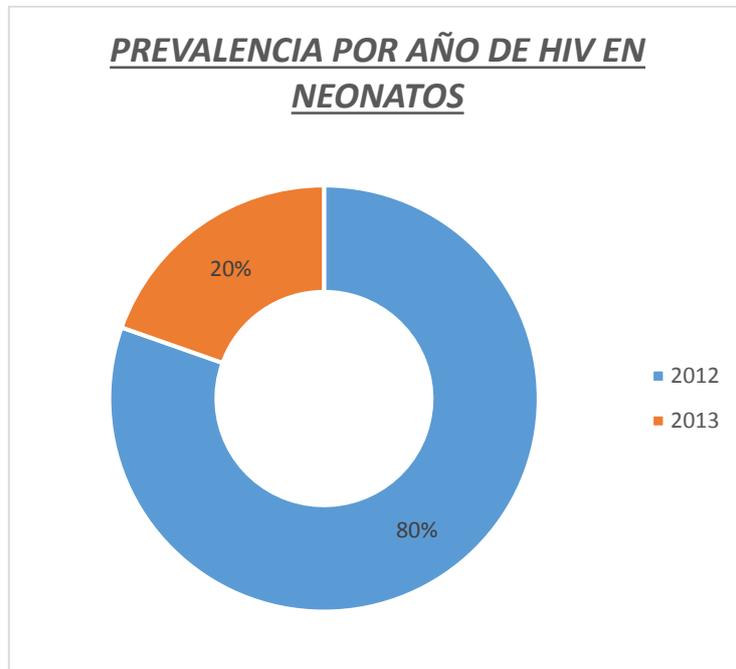


TABLA II

PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA EN HOSPITAL GINECO OBSTETRICO ENRIQUE SOTOMAYOR DE GUAYAQUIL

Factores de riesgo	2012	2013	Total	Porcentajes
Bajo peso nacimiento	46	18	64	31.8%
Prematuridad	20	40	60	29.9%
Ventilación mecánica	3	5	8	4%
Sepsis	16	7	23	11.4%
Síndrome dificultad respiratoria	35	11	46	22.9%
TOTAL	120	81	201	100%

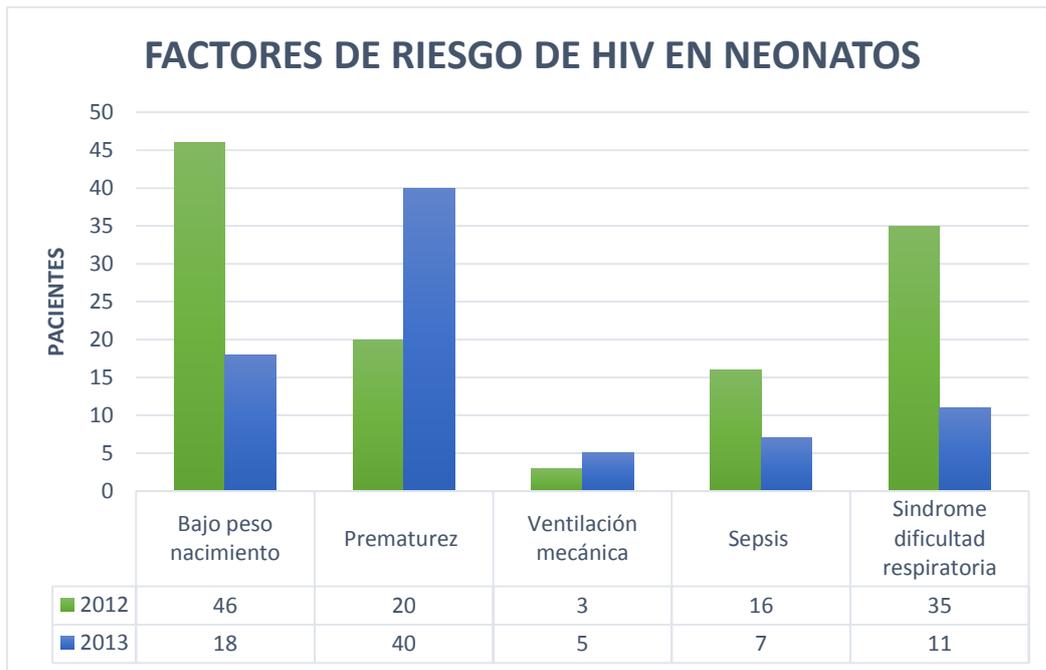


TABLA III

METODO DE DIAGNOSTICO DE HIV EN NEONATOS

	2012	2013	Total	Porcentajes
<i>Clinica</i>	56	87	143	69.8%
<i>Ultrasonido</i>	28	34	62	30.2%
TOTAL	84	121	205	100%

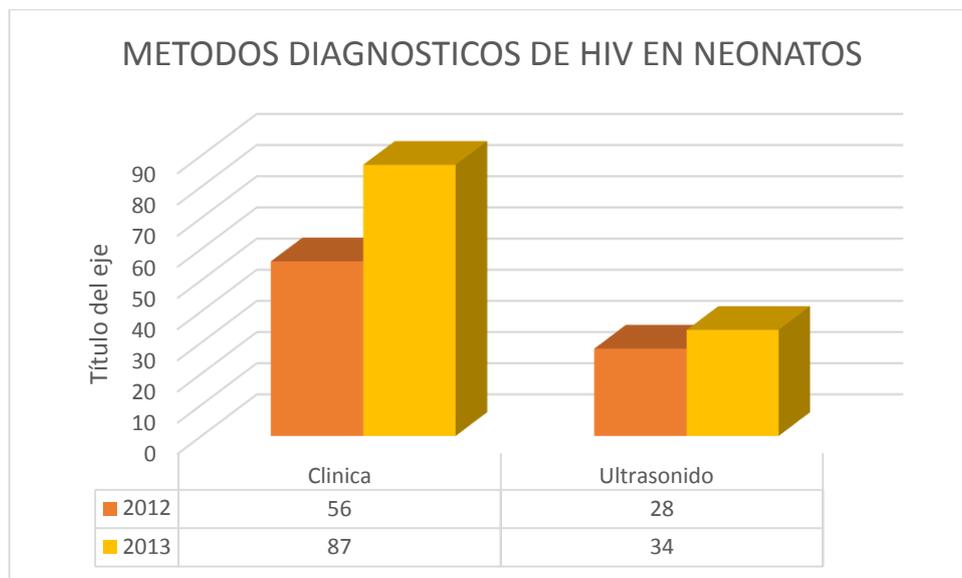


TABLA IV

PREVALENCIA DE HIV EN NEONATOS SEGÚN SU EVOLUCION DE VIDA

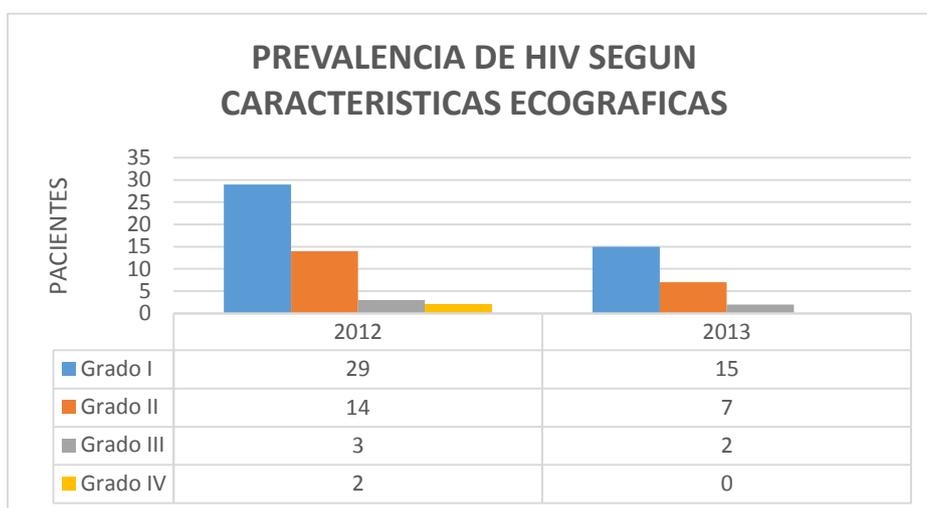
	2012	2013	Total	Porcentajes
72 Horas	42	23	65	56%
1er. Día de vida	23	9	32	27.6%
10 días de vida	19	0	19	16.4%
TOTAL	84	32	116	100%



TABLA V

PREVALENCIA DE HIV EN NEONATOS SEGUN CARACTERISTICA ECOGRAFICA

	2012	2013	Total	Porcentajes
Grado I	29	15	44	61.1%
Grado II	14	7	21	27.8%
Grado III	3	2	5	6.9%
Grado IV	2	0	2	4.2%
TOTAL	48	24	72	100%



BIBLIOGRAFIA

1. Neurología pediátrica, Fejerman, Fernández Álvarez, Natalio Fejerman. Editorial Panamericana, 3era. Edición 2002, pág. 164- 165- 166- 167- 168.
2. Tricia Lacy Gomella, M. Douglas Cunningham, Fabian G. Eyal. NEONATOLOGIA Tratamiento procedimientos, problemas durante la guardia, enfermedades y fármacos. Sexta edición
3. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 2010; 67: 1-8
4. Manual de Neurología Pediátrica, Espinosa Hernández, Editorial Interamericana.
5. Domínguez Domínguez I. Estudio del bajo peso al nacer en Cayo Hueso. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2010;9(4):588-94.
6. MARTIN BLANCO, Odalys et al . Caracterización de neonatos con peso inferior a 2000 g. **Rev Cubana Pediatr**, Ciudad de la Habana, v. 80, n. 3, sept. 2008 .
7. ROS-LOPEZ, B. et al . Hemorragia intraventricular del prematuro e hidrocefalia post-hemorrágica: Propuesta de un protocolo de manejo basado en la derivación ventrículo-peritoneal precoz. **Neurocirugía**, Murcia, v. 20, n. 1, feb. 2009 .
8. Cabañas F, Pellicer A. Protocolos de la asociación española de pediatría: protocolos de Neonatología. Lesión cerebral en el niño prematuro. Acceso el día 1 de febrero de 2012.
9. William W. Hay jr, Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug. **CURRENT diagnosis & Treatment Pediatrics**. 22 nd. Edition
10. *The New England Journal of Medicine* 312 (21): 1353-1357.
11. Lohmann Gandini-Billinghurst P, Rodríguez Espinosa M, Webb Linares V, Rospigliosi López ML. Mortalidad en recién nacidos de extremo bajo peso al nacer en la unidad de neonatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia entre enero 2000 y diciembre 2004. *Rev Med Hered* 2006;17(3):141-7.
12. Suárez Martache G. Evolución del desarrollo psicomotor en infantes que requirieron A.R.M. en el período neonatal. *Acta Pediatr Costa Rica* 2002;3(16):356-63.

13. Acevedo Ortiz A, Matos Toledo AC. Asistencia Respiratoria mecánica en el recién nacido muy bajo de peso al nacer. Disponible en: <http://www.ilustrados.com/publicaciones/Salud> Acceso el 28 septiembre 2006.
14. Mandel D; Littner Y; Mimouni FB; Stavarovsky Z; Dolberg S: Increased serum potassium and intraventricular hemorrhage revisited. *Isr Med Assoc J.* 6: 91-94, 2004.
15. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol* 2000;5:3-16
16. Papile A, Bursten J: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage. A study of infants with birth weights less 1500 g. *J Pediatr* 1978;92:529.
17. Volpe J.J.: Hemorragia intraventricular y lesión cerebral en prematuros. *Neuropatología y patogenia. Clinicas de Perinatología* 1989;16:395-421.
18. Guevara Cosme JA, Montero Hechavarría E, Fernández Miralles RM, Cordero Isaac R, Villamil Blanco Y. Factores de riesgo del bajo peso al nacer en hospital Materno de Palma Soriano durante un trienio. *MEDISAN.* 2009;13
19. Fernández Díaz N, Duque de Estrada Riverón J, Díaz Cuellar Fe. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal precoz. *Rev Cubana Pediatr.* 2010
20. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;7. Art. No.: CD000174. DOI: 10.1002/14651858.CD000174.pub2.
21. CERVANTES-RUIZ, Miriam Ayde et al . Hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino en una Unidad de Tercer Nivel en la Ciudad de México. **Perinatol. Reprod. Hum.**, México , v. 26, n. 1, marzo 2012 .