



# PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

[www.elsevier.es/rprh](http://www.elsevier.es/rprh)



## ORIGINAL

# Factores de riesgo asociados para el desarrollo de hemorragia intraventricular en recién nacidos < 1500 g ingresados a una UCIN



M.Á. Segura-Roldán<sup>a</sup>, M.A. Rivera-Rueda<sup>b</sup>, L.A. Fernández-Carrocer<sup>c,\*</sup>,  
M.D. Sánchez-Méndez<sup>d</sup>, G. Yescas-Buendía<sup>e</sup>, G. Cordero González<sup>c</sup>,  
I.A. Coronado-Zarco<sup>f</sup> y J.A. Cardona-Pérez<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Servicio Ultrasonido Transfontanelar, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Departamento de Seguimiento Pediátrico, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México, México

<sup>c</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México, México

<sup>d</sup> Residente del Curso de Alta Especialidad en Terapia Intensiva Neonatal, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México, México

<sup>e</sup> Unidad de Cuidados Intermedios al Recién Nacido, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México, México

<sup>f</sup> Subdirección de Neonatología, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México, México

<sup>g</sup> Dirección General, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México, México

Recibido el 30 de enero de 2018; aceptado el 12 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 26 de abril de 2018

## PALABRAS CLAVE

Hemorragia intraventricular en < 1500 g; Morbilidad y mortalidad neonatal

## Resumen

**Introducción:** La hemorragia peri-intraventricular (HIV) es la complicación neurológica más importante de la prematuridad, con alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo. El objetivo del trabajo fue describir los factores de riesgo asociados a la HIV en neonatos < 1500 g al nacer que ingresaron a la UCIN.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte de prematuros < 1500 g ingresados a la UCIN en 2016, con seguimiento hasta su egreso, a domicilio o por defunción. Se analizaron variables perinatales y neonatales. Para el análisis estadístico se comparó los que desarrollaron HIV y los que no la desarrollaron con las pruebas t de Student y Chi-cuadrado; se calculó la razón de momios (RM) y las diferencias de medias (DM) con intervalo de confianza del 95%.

**Resultados:** Ingresaron 135 pacientes y 45 desarrollaron HIV (33.3%): HIV I (n=22; 16%), HIV II (n=6; 4.4%), HIV III (n=8; 5.9%) y HIV IV (n=9; 6.6%). La cesárea fue protector RM: 0.18; IC 95%: 0.07-0.45 para el desarrollo de HIV. La mortalidad fue mayor en los neonatos con HIV: RM: 4.63, IC 95%: 1.76-12.11. El peso al nacer fue menor en los que tuvieron HIV (887 vs. 979 g), así como la edad gestacional (28.1 vs. 29.26), en la HIV III/IV la mortalidad fue del 64.7% y para las HIV I/II del 10.7% (p=0.0006).

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [fernandezcarrocera@gmail.com](mailto:fernandezcarrocera@gmail.com), [lfcarrocer@yahoo.com.mx](mailto:lfcarrocer@yahoo.com.mx) (L.A. Fernández-Carrocer).

**KEYWORDS**

Intraventricular haemorrhage in less than 1500 g; Neonatal morbidity and mortality

**Conclusiones:** La HIV es una enfermedad presente en pacientes < 1500 g, sobre todo en los de menor peso y edad gestacional. Las HIV severas se asociaron a una mayor mortalidad.

© 2018 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Risk factors associated with the development of intraventricular haemorrhage in neonates < 1500 g admitted into NICU

**Abstract**

**Introduction:** Intraventricular haemorrhage (IVH) is the most frequent neurological complication of the premature infant, and is associated with an adverse neurological outcome. The objective of this study was to identify risk factors associated with IVH in preterm infants less than 1500 g in the NICU.

**Material and methods:** A cohort of preterm infants less than 1500 g, admitted to the NICU during 2016, were followed up during their hospital stay until their discharge to home, or death. Perinatal and neonatal variables were analysed. For the statistical analysis, those that developed IVH were compared with those that did not, using the chi-squared test, Student's t-test, odds ratio (OR), and mean difference, with a 95% confidence interval.

**Results:** IVH was present in 45 (33.3%) neonates, out of a total of 135, being grade 1 in 22 (16%), grade 2 in 6 (4.4%), grade 3 in 8 (5.9%), and grade 4 in 9 (6.6%). C-section had a favourable effect on those babies without IVH (OR: 0.18; 95% CI: 0.07-0.45). The mortality was higher in babies with IVH (OR: 4.63; 95% CI: 1.76-12.11). The birth weight and gestational age were less in those with IVH (887 vs 979 g, and 28.1 vs 29.26 GW). The mortality in severe IVH (grade 3+4) was 64.7%, and in grade 1+2 IVH it was 10.7% ( $P=.0006$ ).

**Conclusions:** IVH in infants less than <1500 g is a frequent morbidity, especially in those with low gestational age and birth weight. Severe IVH was associated with mortality.

© 2018 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

En los EE. UU. cada año ocurren aproximadamente 15 millones de nacimientos prematuros y la hemorragia peri-intraventricular (HIV) se presenta en alrededor de 12,000 prematuros, y es la complicación neurológica más importante de la prematuridad, con alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo<sup>1-5</sup>.

La HIV es una lesión a nivel de la matriz germinal, la incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso, causando daño potencial con secuelas en el neurodesarrollo. Intervienen de manera directa, la inherente fragilidad de la vasculatura de la matriz germinal, la fluctuación en el flujo cerebral, y las alteraciones plaquetarias y de los factores de coagulación. La incidencia en los recién nacidos menores de 1500 g ha disminuido, de un 40-50% a principio de los 80's hasta un 20% en la actualidad, con predominio en aquellos que pesan menos de 1000 g. Habitualmente, la HIV ocurre en las primeras 72 h después del nacimiento, el 50% durante el primer día y prácticamente el 100% dentro de los 10 primeros días de vida<sup>6-12</sup>.

Se han implementado una serie de maniobras y terapias encaminadas a la prevención de las cuales, el uso de esteroides prenatales y la indometacina han demostrado beneficios en la disminución de esta. Los beneficios de los esteroides prenatales administrados a la madre en riesgo de parto

prematuro superan en gran medida la riesgos potenciales; en el metaanálisis más reciente de 21 estudios (3885 mujeres y 4269 niños) además de su efecto sobre el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), se asoció con una reducción general de la HIV con un RR: 0.54; IC 95%: 0.43-0.69 y en HIV severa con un RR: 0.28; IC 95%: 0.16-0.50<sup>13-15</sup>. Por otro lado se ha documentado que la terapia con indometacina a dosis baja disminuye la ocurrencia de HIV y la lesión de la materia blanca, así como también mejora los resultados del neurodesarrollo a largo plazo<sup>16-20</sup>.

Algunos factores de riesgo como el parto vaginal (aunque no hay suficiente evidencia), puntaje de Apgar bajo, dificultad respiratoria severa, neumotórax, hipoxia e hipercapnia, convulsiones, ductus arterioso permeable, la presencia de infección y otros, parecen aumentar principalmente las fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral y así, representan importantes factores de riesgo para el desarrollo de la hemorragia<sup>21</sup>, además, las evidencias recientes sugieren que la función cardíaca y la hemodinamia cerebral anormal durante los primeros días posnatales se asocian con HIV que afectan profundamente al cerebro; en cambio intervenciones clínicas (por ejemplo, estrategias de ventilación menos agresivas, transfusiones y el manejo farmacológico de la hipotensión), así como los factores hemodinámicos (flujo de sangre cerebral, oxigenación cerebral, etc.), disminuyen el riesgo de lesión cerebral<sup>22-24</sup>.

**Tabla 1** Características prenatales y neonatales de pacientes con HIV y sin HIV

VARIABLES	HIV, n = 45 (%)	No HIV, n = 90 (%)	RM (IC 95%)	Valor de p <sup>a</sup>
Esteroides prenatales	29 (64.4)	67 (74.4)	0.62 (0.28, 1.34)	0.22
Sulfato de magnesio	23 (51.1)	33 (36.6)	1.8 (0.87, 3.72)	0.11
Cesárea	27 (60)	80 (88.9)	0.18 (0.07, 0.45)	0.0002
Surfactante pulmonar	37 (82.2)	62 (68.9)	2.08 (0.86, 5.06)	0.10
Femenino	26 (57.8)	44 (48.9)	1.43 (0.69, 2.94)	0.33
Masculino	19 (42.2)	46 (51.1)	0.69 (0.33, 1.43)	0.33
Mortalidad	14 (31.11)	8 (8.8)	4.62 (1.76, 12.11)	0.0018

HIV: hemorragia peri-intraventricular; RM (IC 95%): razón de momios con intervalo de confianza al 95%.

<sup>a</sup> Chi-cuadrado.

Estudios de las últimas décadas con niños de edad escolar y antecedente de hemorragia severa (grado IV) informan anomalías neurológicas, disfunciones cognitivas, daño neuromotor, así como déficit en el lenguaje, la atención, el aprendizaje y en las destrezas manuales, presencia de hiperactividad y dificultades motoras, visuales e hipoacusia bilateral sensorio-neural<sup>13,25</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue describir los factores de riesgo asociados al desarrollo de la HIV en neonatos menores de 1500 g al nacer que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

## Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte de recién nacidos < 1500 g ingresados a la UCIN del Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes, en la Ciudad de México en el periodo comprendido de enero a diciembre de 2016, con seguimiento hospitalario hasta su egreso a domicilio o por defunción. Se analizaron variables perinatales (embarazo único o múltiple, uso de esteroides, vía de resolución del embarazo) y neonatales (peso al nacer, edad gestacional, uso de surfactante, FiO<sub>2</sub> máxima utilizada en sala de partos y comorbilidad neonatal). Para el análisis estadístico se dividió la población en aquellos que desarrollaron HIV y los que no la desarrollaron; se utilizaron medidas de tendencia central y porcentajes, en la búsqueda de factores de riesgo asociados, se utilizó las pruebas de la t de Student, Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher; se calculó razón de momios (RM) con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) en variables cualitativas y diferencias de medias (DM) en variables cuantitativas.

La HIV se clasificó según Papile et al.<sup>26</sup> en: grado I (HIV subependimaria), grado II (HIV intraventricular), grado III (HIV con dilatación ventricular) y grado IV (HIV con dilatación y extensión del parénquima).

## Resultados

Ingresaron al estudio 135 pacientes, de los cuales 45 tuvieron hemorragia subependimaria/intraventricular, con una incidencia de todas las HIV del 33%, 22 neonatos con HIV grado I (16%), 6 con HIV grado II (4.4%), 8 con HIV grado III (5.9%) y 9 con HIV grado IV (6.6%).

Los esteroides prenatales y el sulfato de magnesio como factor protector no resultaron significativos, llama la atención que en el 88.9% se practicó cesárea en los que no presentaron hemorragia y en los que tuvieron HIV el 40% nacieron por parto, OR: 0.18; IC 95%: 0.07-0.45, la utilización de surfactante y el género no fueron significativos. La mortalidad fue significativamente mayor en los neonatos que tuvieron HIV 31% con aumento de riesgo OR: 4.63; IC 95%: 1.76-12.11 (tabla 1).

El peso al nacer fue significativamente menor en los prematuros que tuvieron HIV (887 vs. 979 g, respectivamente) como también la edad gestacional (28.1 vs. 29.26), así mismo los pacientes con HIV necesitaron significativamente mayor concentración de oxígeno en la reanimación (88.6 vs. 75.4%) y tuvieron Apgar más bajo tanto al minuto p = 0.0001; como a los 5 min p = 0.0006 (tabla 2).

Se compararon los pacientes que presentaron HIV grado I y II (n = 28) contra los grados III/IV (n = 17) como se muestra en la tabla 3 tanto en esteroides prenatales, como en sulfato de magnesio, cesárea, surfactante y género no presentaron

**Tabla 2** Características neonatales de pacientes con HIV y sin HIV

VARIABLES	HIV, n = 45 × ± DE	No HIV, n = 90 × ± DE	DM (IC 95%)	Valor de p <sup>a</sup>
Peso al nacer, g	887.40 ± 237.54	979.78 ± 181.03	-92.38 (-165.14, -19.61)	0.0132
Edad gestacional, semanas	28.1 ± 2.11	29.26 ± 1.79	-1.16 (-1.84, -0.47)	0.0011
FiO <sub>2</sub> máxima utilizada en sala de partos, %	88.66 ± 20.06	75.44 ± 27.7	13.22 (4.03, 22.40)	0.0051
Apgar 1 min	4 ± 2.04	5.51 ± 2.13	-1.51 (-2.26, -0.75)	0.0001
Apgar 5 min	7.02 ± 2.03	8.09 ± 1.46	-1.07 (-1.67, -0.46)	0.0006

DM (IC 95%): diferencias de medias con intervalo de confianza al 95%; HIV: hemorragia peri-intraventricular.

<sup>a</sup> t de Student.

**Tabla 3** Características prenatales y neonatales en recién nacidos con HIV I-II comparado con HIV III-IV

VARIABLES	HIV I-II, n = 28 (%)	HIV III-IV, n = 17 (%)	RM (IC 95%)	Valor de p <sup>a</sup>
Esteroides prenatales	20 (71.4)	9 (52.9)	2.22 (0.63, 7.8)	0.21
Sulfato de magnesio	17 (60.7)	6 (35.3)	2.83 (0.81, 9.89)	0.10
Cesárea	17 (60.7)	10 (58.8)	1.08 (0.31, 3.69)	0.90
Surfactante pulmonar	21 (75)	16 (94.1)	0.18 (0.02, 1.68)	0.13
Femenino	13 (46.4)	13 (76.5)	0.26 (0.69, 1.0)	0.054
Masculino	15 (53.6)	4 (23.5)	3.75 (0.97, 14.38)	0.054
Mortalidad	3 (10.7)	11 (64.7)	0.065 (0.01, 0.31)	0.0006

RM (IC 95%): razón de momios con intervalo de confianza al 95%.

<sup>a</sup> Chi-cuadrado.**Tabla 4** Características neonatales de pacientes con HIV I-II comparado con HIV III-IV

VARIABLES	HIV I-II, n = 28 × ± DE	HIV III-IV, n = 17 × ± DE	DM (IC 95%)	Valor de p <sup>a</sup>
Peso al nacer, g	954.92 ± 226.91	776.17 ± 217.16	178.75 (40.26, 317.23)	0.0126
Edad gestacional, semanas	28.68 ± 1.97	27.18 ± 2.06	1.5 (0.25, 2.74)	0.0191
FiO <sub>2</sub> máxima utilizada en sala de partos, %	86.07 ± 22	92.94 ± 16.11	-6.87 (-19.27, 5.53)	0.27
Apgar 1 min	4.57 ± 1.81	3.05 ± 2.10	1.52 (0.32, 2.71)	0.0137
Apgar 5 min	7.65 ± 1.69	6.05 ± 2.22	1.6 (0.41, 2.78)	0.0091

DM (IC 95%): diferencias de medias con intervalo de confianza al 95%.

<sup>a</sup> t de Student.

diferencias, aunque en el grado III/IV la mortalidad fue del 64.7%,  $p=0.0006$  (tabla 3).

El peso fue significativamente menor en los neonatos con HIV III/IV  $p=0.01$ , al igual que la edad gestacional  $p=0.01$ , así como el Apgar al minuto,  $p=0.01$  y a los 5 min,  $p=0.009$  (tabla 4).

## Discusión

Los avances en la atención neonatal en la última década han ayudado a reducir la mortalidad y las tasas de discapacidad muy graves entre recién nacidos prematuros. Varios estudios han reportado una disminución en la frecuencia de lesiones quísticas de la sustancia blanca con reducción concomitante en la frecuencia de parálisis cerebral. Sin embargo, poca reducción se ha observado en la frecuencia de hemorragia cerebral, y hemorragia intraventricular (IVH) la cual sigue siendo una causa importante de mortalidad y discapacidad. La reducción de la incidencia por lo tanto representa un objetivo importante para los neonatólogos<sup>27-30</sup>.

La incidencia de la HIV varía de acuerdo al país, las instituciones y las características de los pacientes. Según Ballabh<sup>21</sup>. La HIV a nivel mundial en < 1500 g es del 20 al 45%. Singh et al.<sup>20</sup> en EE. UU. reportan la incidencia del 10 al 30% y de hemorragia grave con variaciones interinstitucionales del 3 al 12%.

El estudio EPIPAGE<sup>28</sup> un estudio nacional de Francia prospectivo de neonatos de 22-31 semanas de edad gestacional reporta porcentajes de los diferentes grados, para HIV grado IV 3.8%, grado III 3.3%, grado II 12.1% y grado I 17.0%. La frecuencia está inversamente relacionada con la edad

gestacional ( $p < 0.001$ ). El INPer<sup>6</sup> en el 2012 informa de una muestra de 1182 neonatos < 37 semanas con una incidencia del 6.1% siendo el grado IV del 3.1%. En la muestra que nos ocupa fueron neonatos < 1500 g siendo el promedio de peso de 887.4 g y 28 semanas de edad gestacional con incidencia de todas las hemorragias del 33 y el 6.6% para la HIV grado IV, las muestras no son comparables sin embargo nuestros resultados no están lejos de los citados anteriormente. Por otro lado, en términos generales la incidencia general se encuentra en cifras aceptables comparadas con las de nivel mundial.

La terapia con esteroides prenatales es uno de los avances importantes en el cuidado perinatal y ha desempeñado un papel importante en la mejora de la supervivencia con HIV en todas las hemorragias, de la parálisis cerebral, el retraso mental, y/o la hidrocefalia<sup>21</sup>, con RR 0.54 (0.43-0.69)<sup>15</sup>, sin embargo en este estudio no hubo diferencias significativas en la reducción de la HIV, aunque es notoria el aumento en la aplicación de esteroides en pacientes con riesgo ya que se elevó hasta un 71%. El sulfato de magnesio un fármaco ampliamente utilizado en obstetricia, se reconoció como un potencial neuroprotector cuando se analizaron las bases de datos que revelaron una incidencia reducida de HIV en los recién nacidos, cuyas madres lo habían recibido. Se le ha utilizado en general como neuroprotección en prematuros < 30 semanas de edad gestacional, sin embargo aún faltan más estudios para determinar el beneficio real del fármaco, en nuestro estudio aunque el porcentaje de aplicación fue mayor al 51%, en los pacientes con hemorragia no resultó ser significativo<sup>31,32</sup>.

Es conocido que a mayor concentración de oxígeno durante la reanimación y la ventilación hay aumento de

radicales libres ocasionando daños potenciales al cerebro del prematuro el cual tiene poca capacidad de defensa contra radicales libres, en nuestro estudio, aunque no se puede demostrar si en efecto las mayores concentraciones de oxígeno ocasionaron HIV cabe mencionar que los neonatos que presentaron HIV tuvieron significativamente mayor concentración de oxígeno  $p=0.0051$ . Se ha documentado que con concentraciones de oxígeno elevadas los niveles de hidroperóxido en plasma aumentan considerablemente lesionando las células<sup>33-35</sup>.

Avances significativos en la medicina perinatal en las últimas décadas han dado lugar a una notable disminución de la morbilidad neonatal, sin embargo se discute si el nacimiento por cesárea o vaginal afecta el resultado de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Uno de los principales problemas es que hasta la fecha no existen datos suficientes de ensayos controlados aleatorios prospectivos (ECA) que estén disponibles. Humberg et al.<sup>36</sup> en Alemania realizaron un estudio en una cohorte total de 2203 recién nacidos de bajo peso < 1500 g y edad gestacional entre 22 a 36 semanas de edad gestacional demostraron que la cesárea electiva en recién nacidos prematuros < 30 semanas de gestación se asociaba con menor riesgo de hemorragia intraventricular en comparación con los nacidos por parto vaginal, siendo la prevalencia de HIV significativamente mayor para nacimiento vaginal con el 26.6% en comparación con la cesárea programada del 17,2%. En nuestra muestra tuvimos resultados parecidos, el 40% de los neonatos que presentaron HIV nacieron por parto vaginal  $p=0.0002$  contra el 20% de los que no tuvieron HIV.

En conclusión, la HIV es una de las morbilidades comunes en los prematuros, ocurre aproximadamente en 12,000 pacientes anualmente, la cesárea tuvo un factor protector, el peso y la edad gestacional fueron factores de riesgo para la HIV, los prematuros que tuvieron HIV necesitaron una mayor concentración de oxígeno, la mortalidad fue mayor en los neonatos con HIV grados III/IV, y el grado IV se presentó en el 6.6%.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Ryan JG, Dogbey E. Preterm births: A global health problem. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2015;40:278-83.
- Basten M, Jaekel J, Johnson S, Gilmore C, Wolke D. Preterm birth and adult wealth: Mathematics skills count. *Psychol Sci.* 2015;26:1608-19.
- Iyer KK, Roberts JA, Hellström-Westas L, Wikström S, Hansen Pupp I, Ley D, et al. Early detection of preterm intraventricular hemorrhage from clinical electroencephalography. *Crit Care Med.* 2015;43:2219-27.
- Mirza H, Oh W, Luptook A, Vohr B, Tucker R, Stonestreet BS. Indomethacin prophylaxis to prevent intraventricular hemorrhage: Association between incidence and timing of drug administration. *J Pediatr.* 2013;163:706-10.
- Kalani M, Shariat M, Khalesi N, Farahani Z, Ahmadi S. A comparison of early ibuprofen and indomethacin administration to prevent intraventricular hemorrhage among preterm infants. *Acta Med Irani.* 2016;54:788-92.
- Cervantes-Ruiz MA, Rivera-Rueda MA, Yescas-Buendía G, Villegas-Silva R, Hernández-Peláez G. Hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino en una unidad de tercer nivel en la Ciudad de México. *Perinatol Reprod Hum.* 2012;26:17-24.
- Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: Mechanism of disease. *Pediatr Res.* 2010;67:1-8.
- Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol.* 2000;5:3-16.
- Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage. En: *Neurology of the Newborn.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 28.
- Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2005;90:F53-9.
- Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al., NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:147.e1-8.
- Amato M, Konrad D, Hüppi P, Donati F. Impact of prematurity and intrauterine growth retardation on neonatal hemorrhagic and ischemic brain damage. *Eur Neurol.* 1993;33:299-303.
- Favrais G, Pierre Tourneux P, Lopez E, Durrmeyer X, Gascoin G, Ramful D. Impact of common treatments given in the perinatal period on the developing brain. *Neonatology.* 2014;106:163-72.
- Lea, CI Smith-Collins A, Luyt K. Protecting the premature brain: Current evidence based strategies for minimising perinatal brain injury in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2017;102:F176-82.
- Devender R, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of systematic reviews.* 2017. Art. No.: CD540044.
- Ment LR, Oh W, Ehrenkraz RA, Phillip AG, Vohr B, Allan W, et al. Low-dose indomethacin therapy and extension of intraventricular haemorrhage: A multicenter randomized trial. *J Pediatr.* 1994;124:951-5.
- Ment LR, Vohr B, Oh W, Scott DT, Allan WC, Westerveld M, et al. Neurodevelopmental outcome at 36 months' corrected age of preterm infants in the Multicenter Indomethacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial. *Pediatrics.* 1996;98:714-8.
- Ment LR, Vohr B, Allan W, Westerveld M, Sparrow SS, Schneider KC, et al. Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics.* 2000;105:485-91.
- Yanowitz TD, Baker RW, Sobchak Brozanski B. Prophylactic indomethacin reduces grades III and IV intraventricular hemorrhages when compared to early indomethacin treatment of a patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2003;23:317-22.
- Singh R, Gorstein SV, Bednarek F, Chou JH, McGowan EC, Visintainer PF. A predictive model for SIVH risk in preterm infants and targeted indomethacin therapy for prevention. *Sci Rep.* 2013:2539.
- Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol.* 2014;41:47-67.
- Liao SM, Rao R, Mathur AM. Head position change is not associated with acute changes in bilateral cerebral oxygenation in stable preterm infants during the first 3 days of life. *Am J Perinatol.* 2015;32:645-52.
- Alderliesten T, Lemmers PM, Smarius JJ, van de Vosse RE, Baerts W, van Bel F. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop peri-intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 2013;162:698-704.
- Milan A, Freato F, Vanzo V, Chiandetti L, Zaramella P. Influence of ventilation mode on neonatal cerebral blood flow and volume. *Early Hum Dev.* 2009;85:415-9.
- Fernández-Carrocerá LA, González-Mora E. Trastornos del neurodesarrollo en niños con antecedente de hemorragia

- subependimaria intraventricular a los tres años de edad. *Gac Méd Méx.* 2004;140:367–73.
26. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependimal and intraventricular haemorrhage: A study of infants with birth weight less than 1500 gm. *J Pediatr.* 1978;92:529–34.
  27. Chevallier M, Debillon T, Pierrat V, Delorme P, Kayem G, Durox M, et al. Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: Results of the EPIPAGE 2 cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;518:e1–12.
  28. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015;169:230–8.
  29. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: Comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ.* 2012;345:e7976.
  30. Zeitlin J, Ancel PY, Delmas D, Bréart G, Papiernik E, EPIPAGE and the MOSAIC Ile-de France Groups. Changes in care and outcome of very preterm babies in the Parisian region between 1998 and 2003. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95:F188–93.
  31. Bennett P, Edwards D. Use of magnesium sulphate in obstetrics. *Lancet.* 1997;350:1491.
  32. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Systematic Reviews.* 2009. Art. No.:CD004661.
  33. White LN, Thio M, Owen LS, Kamlin CO, Sloss S, Hooper SB, et al. Achievement of saturation targets in preterm infants <32 weeks gestational age in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102:F423–7.
  34. Ezaki S, Suzuki K, Kurishima C, Miura M, Weilin W, Hoshi R, et al. Resuscitation of preterm infants with reduced oxygen results in less oxidative stress than resuscitation with 100% oxygen. *J Clin Biochem Nutr.* 2009;44:111–8.
  35. Alejandre-Alcázar MA, Kwapiszewska G, Reiss I, Amarie OV, Marsh LM, Sevilla-Pérez J, et al. Hyperoxia modulates TGF- $\beta$ /BMP signaling in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292:537–49.
  36. Humberg A, Härtel C, Paul P, Hanke K, Bossung V, Hartz A, et al. Delivery mode and intraventricular hemorrhage risk in very-low-birthweight infants: Observational data of the German Neonatal Network. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;212:144–9.