

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR EN NEONATOS  
PRETÉRMINO DE LA UNIDAD NEONATAL DEL HOSPITAL OCCIDENTE DE KENNEDY, AÑO 2011-  
2015.**

**INVESTIGADORES**

NÓRIDA TATIANA NUÑEZ GÓMEZ

KAREN MARCELA NUÑEZ VILORIA

**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA  
PROGRAMA BASE HOSPITAL OCCIDENTE DE KENNEDY III NIVEL E.S.E  
POSTGRADO  
PEDIATRÍA  
BOGOTÁ 2017**

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR EN NEONATOS  
PRETÉRMINO DE LA UNIDAD NEONATAL DEL HOSPITAL OCCIDENTE DE KENNEDY, AÑO 2011-  
2015.**

**INVESTIGADORES**

NÓRIDA TATIANA NUÑEZ GÓMEZ

KAREN MARCELA NUÑEZ VILORIA

**ASESOR TEMÁTICO**

DR. RONALD ALEXANDER MEZA COLON

**ASESOR METODOLÓGICO**

DRA. ERIKA MARCELA MÉNDEZ ORDOÑEZ

**ASESOR ESTADÍSTICO**

DR. GERARDO ARDILA

**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA  
PROGRAMA BASE HOSPITAL OCCIDENTE DE KENNEDY III NIVEL E.S.E  
POSTGRADO  
PEDIATRÍA  
BOGOTÁ 2017**

## PÁGINA DE AGRADECIMIENTO

A todas las personas que desde un principio orientaron, apoyaron y facilitaron el desarrollo del presente trabajo, a nuestras familias y en especial los Doctores Ronald Alexander Meza Colón, Juan Guillermo Cárdenas y Gerardo Adolphs quienes desde sus cargos como docentes de pediatría de la Universidad Militar Nueva Granada, base Hospital Occidente de Kennedy nos orientaron, apoyaron y pusieron a disposición sus conocimientos para la realización de la investigación.

De igual manera agradecemos al Hospital Occidente de Kennedy III nivel E.S.E, a las directivas y al comité técnico-científico que desde un principio se encontraron motivados y facilitaron todos los procesos necesarios para la toma y recolección de los datos así como la autorización para el uso de los mismos en este proyecto.

Finalmente, una sincera gratitud a la Universidad Militar Nueva Granada y sus docentes así como al asesor metodológico designado Doctora Erika Marcela Méndez Ordóñez y al Estadístico asignado Doctor Gerardo Ardila quienes siempre estuvieron dispuestos a colaborar con todas las dudas e inquietudes surgidas durante el desarrollo de este trabajo.

## Contenido

PÁGINA DE AGRADECIMIENTO .....	3
GLOSARIO .....	9
DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN .....	11
¿Cuál es la necesidad y pertinencia del proyecto? .....	11
¿Cuál es el aporte esperado del proyecto a la generación de nuevo conocimiento sobre el tema en el ámbito institucional, local, regional, nacional y/o internacional? .....	11
¿Por qué es conveniente para el país desarrollar esta investigación? .....	11
RESUMEN EJECUTIVO.....	13
MARCO TEÓRICO.....	14
HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR .....	14
CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO EN EL NEONATO Y SU ASOCIACIÓN CON HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR. ....	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
OBJETIVOS .....	20
OBJETIVO GENERAL.....	20
OBJETIVOS ESPECIFICOS:.....	20
METODOLOGÍA.....	21
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	21
POBLACIÓN.....	21
DEFINICIÓN DE CASOS.....	21
DEFINICIÓN DE CONTROLES.....	21
CRITERIOS UTILIZADOS PARA PAREAR LAS MUESTRAS.....	21
HIPÓTESIS OPERATIVAS.....	22

HIPOTESIS NULA .....	22
HIPOTESIS ALTERNA .....	22
MATERIALES Y MÉTODOS.....	23
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	24
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	24
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	24
MUESTREO .....	25
TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	25
PLAN DE ANÁLISIS .....	25
RESULTADOS .....	27
PARACLÍNICOS.....	28
<b>RECuento PLAQUETARIO</b> .....	29
<b>VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO</b> .....	30
<b>HEMOGLOBINA</b> .....	31
<b>HEMATOCRITO</b> .....	32
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES .....	37
PRESUPUESTO .....	38
POSIBLES SESGOS .....	39
TABLA DE VARIABLES .....	41
DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES .....	41
ASPECTOS ÉTICOS.....	44
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	44
Seguridad.....	45
Consideraciones ambientales .....	45
Descripción de las intervenciones.....	46

Manejo de sustancias o especímenes biológicos.....	46
Aseguramiento y control de la calidad.....	46
CRONOGRAMA.....	47
CRONOGRAMA GENERAL DE ACTIVIDADES.....	47
BIBLIOGRAFÍA.....	49

## INDICE DE TABLAS

TABLA 1: DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA POR AÑO DE NACIMIENTO.....	27
TABLA 2: RELACIÓN DE ASOCIACIÓN DEL PESO.....	28
TABLA 3: PARÁMETROS DE MEDIAS Y MEDIANAS.....	29
TABLA 4: COMPARACIÓN RECuento PLAQUETARIO NORMAL O ANORMAL CON RESPECTO A CASOS Y CONTROLES .....	30
TABLA 5: RELACIÓN DE ASOCIACIÓN VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO.....	31
TABLA 6: COMPARACIÓN DE VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO NORMAL O ANORMAL CON RESPECTO A CASOS Y CONTROLES .....	31
TABLA 7: RELACIÓN DE ASOCIACIÓN DE HEMOGLOBINA .....	32
TABLA 8: COMPARACIÓN DE HEMOGLOBINA NORMAL O ANORMAL CON RESPECTO A CASOS Y CONTROLES.....	32
TABLA 9: RELACIÓN DE ASOCIACIÓN DEL HEMATOCRITO .....	33
TABLA 10: COMPARACIÓN DE HEMATOCRITO NORMAL O ANORMAL CON RESPECTO A CASOS Y CONTROLES .....	33
TABLA 11- TABLA DE PRESUPUESTOS .....	38
TABLA 12- TABLA DE VARIABLES OPERACIONALES.....	43
TABLA 13-CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	48

## INDICE DE GRAFICOS

GRAFICO 1- DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA POR AÑO DE NACIMIENTO .....	27
GRAFICO 2- PESO PROMEDIO.....	28
GRAFICO 3- RECUENTO PLAQUETARIO .....	29
GRAFICO 4- VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO.....	31
GRAFICO 5- HEMOGLOBINA .....	32
GRAFICO 6- HEMATOCRITO.....	33

## GLOSARIO

EG	Edad gestacional
HIV	Hemorragia intraventricular
HTO	Hematocrito
Hb	Hemoglobina
VMP	Volumen medio plaquetario

## DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La Hemorragia Intraventricular es una complicación de tipo neurológico que se presenta aproximadamente de un 20-25% en los neonatos pre término menores de 32 semanas y/o peso al nacimiento menor a 1500 gr, siendo la principal causa de secuelas neurológicas significativas en la población neonatal, ya que tres cuartas partes de los pacientes con esta patología desarrollará a lo largo de su crecimiento diferentes grados de parálisis cerebral, 5-10% desarrollarán convulsiones, 50% presentarán hidrocefalia post hemorrágica y el 75% tendrán dificultades en habilidades escolares y aprendizaje requiriendo educación especial y manejo multidisciplinario por diferentes especialidades, lo que representa un cargo emocional, social y económico significativo para sus cuidadores y una enfermedad de alto costo para los servicios de salud (12,13).

## JUSTIFICACIÓN

**¿Cuál es la necesidad y pertinencia del proyecto?**

Teniendo en cuenta que los neonatos desarrollan importantes secuelas neurológicas secundarias a una lesión del sistema nervioso central producidas por una Hemorragia Intraventricular, es de suma importancia detectar cuales neonatos se encuentran en riesgo de desarrollar ésta patología con el fin de poder realizar una intervención temprana de tipo preventivo, por éste motivo, si se puede establecer cuales son parámetros paraclínicos que se encuentran asociados como factores de riesgo al desarrollo de Hemorragia Intraventricular, éstos se podrían solicitar en práctica clínica diaria de la unidad neonatal y en caso de que un paciente tenga hallazgos positivos, tomar medidas preventivas de inmediato a nivel institucional, disminuyendo así la presentación de la enfermedad y de todas sus complicaciones.

**¿Cuál es el aporte esperado del proyecto a la generación de nuevo conocimiento sobre el tema en el ámbito institucional, local, regional, nacional y/o internacional?**

El presente proyecto servirá como base para la realización de nuevas investigaciones encaminadas a las mejoras y a la optimización del manejo en los servicios de salud e identificación futura de índices predictores de Hemorragia Intraventricular en pacientes pre término menores de 32 semanas y/o con peso menor a 1500 gramos, que constituye la población con mayor riesgo de desarrollo de esta patología.

**¿Por qué es conveniente para el país desarrollar esta investigación?**

Se estima que en países desarrollados como Estados Unidos se invierten más de 3.6 billones de dólares al año destinados al tratamiento integral de las secuelas neurológicas de la Hemorragia Intraventricular, este manejo integral multidisciplinario incluye educación especial, valoraciones semanales por diferentes servicios como terapia física, terapia ocupacional, terapia de lenguaje, también incluye seguimiento cercano por especialidades como neurocirugía, neurología pediátrica, pediatría, psiquiatría infantil, ortopedia, cirugía pediátrica entre otros y cubrimiento de los costos del tratamiento farmacológico que requiera el paciente (12,13). Este monto de dinero puede alcanzar cifras mayores en países en vía de desarrollo como lo es Colombia en dónde se reporta una incidencia aproximada de 29,8%, de los cuales el 31% presentan Hemorragia Interventricular grave (grado III-IV) con secuelas neurológicas severas y pobre calidad de vida (15). Debido a esto, la

prevención y el manejo oportuno de esta enfermedad es actualmente un reto para la medicina perinatal y neonatal, puesto que detectando de manera precoz a aquellos pacientes que se encuentran en riesgo de sangrado a nivel intracerebral y actuando de manera inmediata se puede disminuir significativamente el número de pacientes con secuelas neurológicas importantes a corto y largo plazo, disminuyendo la necesidad de tratamientos prolongados, seguimiento por múltiples especialidades, número de hospitalizaciones y requerimiento de manejo en unidades de cuidado especial, disminuyendo así los costos para el servicio de salud y la carga emocional, social y económica para los cuidadores.

## RESUMEN EJECUTIVO

La Hemorragia Intraventricular es una complicación neurológica frecuente en neonatología, presentándose aproximadamente en un 20-25% en pacientes pre término menores de 32 semanas y/o peso menor a 1500 gr y es la principal causa de secuelas neurológicas en ésta población, ya que tres cuartos de los pacientes desarrollan parálisis cerebral, 5-10% desarrollan convulsiones, 50% presentan hidrocefalia posthemorrágica y 75% de los pacientes presentan dificultades en habilidades escolares y aprendizaje (13,14). En Colombia se reporta una incidencia aproximada 29,8%, del total de estos pacientes el 31% presentan una Hemorragia intraventricular grave (grado III-IV) con secuelas neurológicas significativas (15). Hasta la fecha se han realizado múltiples estudios en búsqueda de paraclínicos que puedan estar asociados al desarrollo de ésta enfermedad, entre los que se han descrito: Hemoglobina, Hematocrito, recuento plaquetario, Volumen medio plaquetario, electrolitos séricos, equilibrio ácido-base, glicemia y estudios de coagulación en las primeras 24 horas de vida. Teniendo en cuenta el impacto que tiene esta patología en el desarrollo neurológico de los neonatos y su frecuencia de presentación en la población Colombiana se decidió iniciar este proyecto, del cual su objetivo principal es evaluar la posible relación entre los parámetros: Hematocrito, hemoglobina, recuento plaquetario y volumen plaquetario medio en el desarrollo Hemorragia Intraventricular en los pacientes pretérmino ingresados en la unidad de recién nacidos del Hospital Occidente de Kennedy, Bogotá – Colombia entre los años 2011 y 2015 (2,3,5,8).

## MARCO TEÓRICO

## HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

La hemorragia intraventricular es el sangrado en la matriz germinal sub endimaria con o sin una posterior ruptura hacia el ventrículo lateral, teniendo en cuenta que la matriz germinal en los pre término contiene las células precursoras de las neuronas y células gliales, las cuales posteriormente se desarrollaran, proliferaran, diferenciarian y migraran hacia otras áreas del cerebro, por este motivo es un área rica en capilares de paredes frágiles y recibe una porción importante del flujo sanguíneo cerebral total aunque su regulación es ineficiente, por lo que es muy sensible a la hipoxia y cambios de presión de perfusión cerebral, haciéndolos muy vulnerables a eventos nocivos que llevarían a la ruptura de los capilares y posterior sangrado, el cual puede ser localizado o extenderse a los ventrículos laterales, tercer y cuarto ventrículo, espacio subaracnoideo de la fosa posterior y/o cisternas basales (6,9). La hemorragia intraventricular se observa en neonatos menores de 32 semanas y en muy bajo peso al nacer (<1500 gr) e incrementa el riesgo de infarto hemorrágico periventricular, hidrocefalia post hemorrágica, leucomalacia periventricular, retraso en el neurodesarrollo y parálisis cerebral los cuales se desarrollan en el 50-75% de los pacientes (6,12,13). Adicionalmente un cuarto de los sobrevivientes desarrollaran desordenes psiquiátricos y problemas con la función ejecutiva (13). Se ha observado que la Hemorragia Intraventricular se desarrolla en las primeras 24 horas de vida en la mayoría de los pacientes y que generalmente progresa las siguientes 48 horas o más, además, se estima que 90% de las hemorragias pueden ser detectadas en toda su extensión los primeros 30 días de vida y que el riesgo de su desarrollo es independiente de la edad gestacional hablando de pacientes pre término (12).

Para hacer el diagnostico se recomienda utilizar la ecografía cerebral transfontanelar, clasificándola de acuerdo al sitio y extensión del sangrado. Para fines de esta investigación se utiliza la clasificación de Papile et al, desarrollada en 1978 (2,3,4,6,9):

- Grado I: Hemorragia localizada en la matriz germinal
- Grado II: Hemorragia intraventricular sin dilatación de los ventrículos
- Grado III: Hemorragia intraventricular con dilatación de los ventrículos
- Grado IV: Hemorragia intraparenquimatosa.

Cuando se sospecha que un recién nacido tiene una hemorragia intraventricular se debe evaluar la presentación clínica del niño, dentro de lo cual se incluyen la edad gestacional y la presencia de otras complicaciones de la prematuridad, como dificultad respiratoria grave. Además del examen físico sugestivo de esta patología; se han descrito exámenes imagenológicos como la ultrasonografía y la tomografía computarizada, que ayudan al clínico a determinar el tamaño, la ubicación y la extensión de la hemorragia. Por otra parte, se han relacionado diversas pruebas de laboratorio con el desarrollo de hemorragia intraventricular en recién nacidos dentro de las cuales se incluyen los niveles de hemoglobina y plaquetas, así como los electrolitos séricos, el equilibrio ácido-base, los niveles de glucosa y estudios de coagulación, entre otros (1).

#### CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO EN EL NEONATO Y SU ASOCIACIÓN CON HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR.

En el neonato las plaquetas desempeñan un papel importante en el sistema de coagulación, participan en actividades pro inflamatorias, mantienen la integridad de los vasos sanguíneos, ayudan en el transporte y fagocitosis (2,3,5,8,10). Las plaquetas producen y contienen varios citoquinas y moléculas proinflamatorias como la interleuquina 1 Beta, P-selectina, CD40L, Factor de crecimiento transformante beta y Trombosporidina 1 beta, los cuales son responsables de la interacción de las plaquetas y los leucocitos, llevando a una activación conjunta entre el sistema de coagulación con la activación de la respuesta inflamatoria (10).

El proceso complejo de producción de plaquetas desde megacariocitos progenitores a megacariocitos maduros y posterior producción de plaquetas inicia a las 8 semanas de edad post concepcional en el hígado y el sistema circulatorio (10). Las plaquetas incrementan en número en la vida fetal hasta alcanzar los valores cercanos al de los adultos alrededor de las 22 semanas de gestación, manteniendo entre 150.000 – 450.000 plaquetas/L (2,3,10), sin embargo, los megacariocitos de los neonatos son más pequeños y tienen menor capacidad de producción de plaquetas que el de los adultos, haciéndolos susceptibles al desarrollo de trombocitopenia e incremento del riesgo de desarrollar Hemorragia Intraventricular (10). La coagulación y la función plaquetaria son importantes en la fisiopatología de la hemorragia intraventricular, ya que por un lado los factores de la coagulación vitamina k dependientes están en niveles bajos en los neonatos, siendo más marcado en los pre término, y por otro lado el sistema de homeostasis en los neonatos

se caracteriza por tener unos tiempos de protrombina, tromboplastina y de sangrado prolongados, así como un conteo plaquetario bajo y una alteración en la función plaquetaria, los cuales están aún más comprometidos en el pre término y se han reportado como factores de riesgo para el desarrollo de hemorragia intraventricular (2,9)

Por otro lado, el volumen plaquetario medio para los neonatos a término permanece en valores normales entre 7- 9 fl, siendo ligeramente más elevado que el de los neonatos pre término, dependiendo de la edad gestacional y el peso al nacer (2,3,8,10). Un volumen plaquetario medio alto se relaciona con plaquetas de mayor tamaño que son más reactivas a diferentes estímulos debido a que contienen más granulaciones citoplasmáticas que contienen factores pre inflamatorios y pre coagulantes , se asocian a menor tiempo de sangrado, favorecen la inflamación y el daño oxidativo de los diferentes tejidos (2,3,4,5). Los cambios en el volumen plaquetario medio pueden ser un marcador de la función y producción plaquetaria así como indicar cambios en la severidad de las enfermedades, lo cual puede estar asociado a un pronóstico neonatal adverso y, aunque se han realizado pocos estudios en ésta población, se ha encontrado relación entre un volumen medio plaquetario alto (definido como VMP > 9 fl) con el desarrollo de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrozante, sepsis, retinopatía del prematuro y mayor mortalidad en neonatos con muy bajo peso al nacer (2,3,4).

En los lactantes de muy bajo peso al nacer, durante su primera semana de vida (el momento en que el riesgo de hemorragia intraventricular es mayor), un hematocrito y/o hemoglobina bajos se asocia con una prolongación significativa del tiempo de sangrado, definiéndose como valor normal un hematocrito entre 42-54% y de hemoglobina en la población neonatal de 13.5 – 17.5 gr/dl. El papel de la disminución del hematocrito que causa aumento en el flujo sanguíneo cerebral de importancia patogénica en la hemorragia intraventricular puede ser mayor de lo que se sospechaba. Por lo tanto, existe una correlación inversa en el recién nacido entre la concentración de hemoglobina y el flujo sanguíneo cerebral, así como entre la concentración de hemoglobina en el adulto frente a la concentración de hemoglobina fetal (afinidad por el oxígeno de hemoglobina superior) y el flujo sanguíneo cerebral. En un estudio de los bebés prematuros en los primeros días de vida, el flujo sanguíneo cerebral aumentó en un 12% por 1 mM de disminución de la hemoglobina. Se ha sugerido que la relación inversa entre el hematocrito y el flujo sanguíneo cerebral descrito previamente en estudios experimentales, es resultado de cambios en el contenido de oxígeno

arterial o en la viscosidad de la sangre. Debido a que al menos en el 60% de los recién nacidos las alteraciones en el hematocrito tienen poca influencia en la viscosidad de la sangre, el factor principal en los estudios de los bebés se considera que está relacionado con el contenido de oxígeno arterial y de ese modo el suministro de oxígeno cerebral. El flujo sanguíneo cerebral aumenta presumiblemente para mantener el suministro de oxígeno cerebral a un nivel constante. Consistente con esta posibilidad, los bebés prematuros aparentemente "estables" con hematocritos bajos (<21%) tenían alto gasto cardíaco clínicamente insospechado. La respuesta de adaptación de aumento del flujo sanguíneo cerebral puede llegar a ser una mala adaptación si ciertos lechos capilares se encuentran vulnerables (por ejemplo, en la matriz germinal) y están expuestos al flujo sanguíneo cerebral elevado. Cuando se considera que la pérdida de sangre es iatrogénica, debido a que muestreos de sangre repetidos y un volumen de sangre inicial bajo son comunes en los bebés prematuros enfermos, especialmente durante los períodos de mayor riesgo para la ocurrencia de hemorragia intraventricular, el papel de la disminución del hematocrito como causa de hemorragia intraventricular podría ser considerable (7,11).

Teniendo en cuenta los cambios presentados a nivel hemodinámico, del sistema Hematopoyético y de las características de la matriz germinal del sistema nervioso central en los pacientes pretermino, se han realizado múltiples estudios en búsqueda de una posible asociación entre las alteraciones fisiológicas de la función plaquetaria característica de los pacientes prematuros y mayor riesgo del desarrollo de Hemorragia Intraventricular. El grupo de investigación de Nouran F. Hussein et al. Fueron los primeros en investigar la posible asociación entre el volumen medio plaquetario y el desarrollo de Hemorragia Intraventricular y Displasia Broncopulmonar, su estudio que fue publicado en el 2012 en la Revista Journal of American Science, encontrando como resultados que el cambio del Volumen medio plaquetario en las primeras 24 horas de vida podría representar un marcador temprano de fácil adquisición que identifica neonatos con alto riesgo de desarrollar Hemorragia Intraventricular y Displasia broncopulmonar, siendo el principal problema del estudio el tamaño pequeño de la muestra, consistente en solo 134 pacientes (2). Posterior a la publicación de éste estudio, múltiples grupos de investigación han estudiado la relación del conteo plaquetario, Volumen medio plaquetario y Hematocrito con el desarrollo de Hemorragia intraventricular, como lo es el grupo de Bolouki Moghaddam et al. Publicado en el 2015 en la revista Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology, el grupo de F. Cekmez et al. Publicado en el 2013 en la Revista

European Review of Medical and Pharmacological Sciences y el grupo de Shamsollah Nourripoor et al, Publicado en el 2013 en la Revista Iranian Journal of Neonatology, los cuales también encontraron una posible asociación entre los parámetros previamente descritos y el desarrollo de Hemorragia Intraventricular (3,4,5)

### PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Las alteraciones en el Hematocrito, Hemoglobina, Recuento plaquetario y/o volumen medio plaquetario son factores de riesgo asociados a Hemorragia Intraventricular en neonatos pretérmino de la unidad neonatal del Hospital Occidente de Kennedy entre los años 2011 al 2015?

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Conocer los factores de riesgo asociados a Hemorragia intraventricular (Hematocrito, hemoglobina, recuento plaquetario y volumen plaquetario medio) en los pacientes pretérmino menores de 32 semanas y/o con peso menor a 1500 gr al nacer en la unidad de recién nacidos del Hospital Occidente de Kennedy entre los años 2011 al 2015.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Establecer la frecuencia con la que se presenta la exposición a los factores de riesgo en los pacientes enfermos (Pretérmino con Hemorragia Intraventricular) de la unidad neonatal del Hospital Occidente de Kennedy entre los años 2011 al 2015.
- Establecer la frecuencia con la que se presenta la exposición a los factores de riesgo en los pacientes sanos (Pretérmino sin Hemorragia Intraventricular) de la unidad neonatal del Hospital Occidente de Kennedy entre los años 2011 al 2015
- Describir características de la población neonatal pretérmino de la unidad neonatal del Hospital Occidente de Kennedy entre los años 2011 al 2015.

## METODOLOGÍA

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo de tipo casos y controles pareados

### POBLACIÓN

Se estudiaron pacientes neonatos pretermino con menos de 32 semanas de edad gestacional Y/o peso menor a 1500 gramos al nacimiento que ingresaron a la unidad neonatal del Hospital Occidente de Kennedy entre los años 2011 al 2015. Esta población se caracteriza por presentar mayor riesgo de desarrollar Hemorragia intraventricular debido a sus características físicas y fisiológicas descritas previamente en el marco teórico y estar expuesta a mas noxas ambientales que favorecen al desarrollo de esta enfermedad.

#### DEFINICIÓN DE CASOS

Pacientes neonatos pretérmino con menos de 32 semanas de edad gestacional y/o con peso menor a 1500 gramos con Hemorragia Intraventricular ingresados en la unidad neonatal del Hospital Occidente de Kennedy entre los años 2011-2015

#### DEFINICIÓN DE CONTROLES

Pacientes neonatos pretérmino con menos de 32 semanas de edad gestacional y con peso menor a 1500 gramos sin Hemorragia Intraventricular ingresados en la unidad neonatal del Hospital Occidente de Kennedy entre los años 2011-2015

#### CRITERIOS UTILIZADOS PARA PAREAR LAS MUESTRAS

1. Recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas de edad gestacional al nacimiento
2. Recién nacidos con peso menor a 1500 gr al nacimiento
3. Recién nacidos pretermino que hayan requerido hospitalización en la unidad neonatal del Hospital Occidente de Kennedy durante los primeros 30 días de vida.

## HIPÓTESIS OPERATIVAS

### HIPOTESIS NULA

- No hay diferencia entre los niveles del Volumen medio plaquetario en pacientes pretérmino con Hemorragia intraventricular y sin Hemorragia intraventricular.
- No hay diferencia entre los niveles del Recuento plaquetario en pacientes pretérmino con Hemorragia intraventricular y sin Hemorragia intraventricular.
- No hay diferencia entre los niveles del Hematocrito en pacientes pretérmino con Hemorragia intraventricular y sin Hemorragia intraventricular.
- No hay diferencia entre los niveles del Hemoglobina en pacientes pretérmino con Hemorragia intraventricular y sin Hemorragia intraventricular.

### HIPOTESIS ALTERNA

- Si hay diferencia entre los niveles del Volumen medio plaquetario en pacientes pretérmino con Hemorragia intraventricular y sin Hemorragia intraventricular.
- Si hay diferencia entre los niveles del Recuento plaquetario en pacientes pretérmino con Hemorragia intraventricular y sin Hemorragia intraventricular.
- Si hay diferencia entre los niveles del Hematocrito en pacientes pretérmino con Hemorragia intraventricular y sin Hemorragia intraventricular.
- Si hay diferencia entre los niveles del Hematocrito en pacientes pretérmino con Hemorragia intraventricular y sin Hemorragia intraventricular.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Los investigadores realizaron recolección de los datos requeridos para este estudio revisando las Historias clínicas escaneadas en el sistema de registro de Historias clínicas INNOVA del Hospital Occidente de Kennedy III nivel E.S.E entre el periodo de Enero del 2011 hasta Diciembre del 2015.

Para el desarrollo del proyecto se tomaron los siguientes datos de las Historias clínicas:

- Edad gestacional
- Peso al nacimiento
- Hemograma que incluya Hematocrito, Hemoglobina, Recuento plaquetario y Volumen medio plaquetario: Para el análisis de éstos datos se tuvieron en cuenta todas las muestras de sangre que fueron tomadas en las primeras 24 horas de nacimiento mediante punción venosa, catéter umbilical o catéter venoso central. Las muestras fueron procesadas en su debido momento en el laboratorio clínico del Hospital Occidente de Kennedy III nivel de complejidad.
- Ecografía transfontanelar: Realizada por Radiólogo del Hospital Occidente de Kennedy la cual debe tener el reporte de Hemorragia Intraventricular.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Recién nacidos pre término con menos de 32 semanas de edad gestacional al nacimiento
- Recién nacidos con peso menor a 1500 gr al nacimiento
- Recién nacidos en cuyas historias clínicas se consignen los diferentes datos a estudiar en este proyecto: Hematocrito, Hemoglobina, Recuento plaquetario y Volumen medio plaquetario, de la primera toma de las primeras 24 horas de vida.
- Recién nacidos con diagnóstico de Hemorragia Intraventricular definido como sangrado en la matriz germinal sub endimaria con o sin una posterior ruptura hacia el ventrículo lateral diagnosticada por Ecografía cerebral transfontanelar y clasificándola de acuerdo al sitio y extensión del sangrado mediante clasificación de Papile et al, desarrollada en 1978 (2,3,4,6,9):
  - Grado I: Hemorragia localizada en la matriz germinal
  - Grado II: Hemorragia Intraventricular sin dilatación de los ventrículos
  - Grado III: Hemorragia Intraventricular con dilatación de los ventrículos
  - Grado IV: Hemorragia Intraparenquimatosa.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Recién nacidos con síndromes dismórficos incompatibles con la vida
- Recién nacidos con malformaciones del sistema nervioso central
- Hydrops fetal
- Errores innatos del metabolismo diagnosticados el primer mes de vida
- Recién nacidos con infecciones que comprometan sistema nervioso central

## MUESTREO

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó el tamaño de la muestra teniendo en cuenta un error alfa de 1.645, con una proporción esperada de 0.2 teniendo en cuenta que la prevalencia de Hemorragia intraventricular en pacientes pretérmino es del 20%.

Se tienen en cuenta en el estudio 124 pacientes, de los cuales 31 pacientes que tuviesen el evento de interés (casos) y 93 pacientes que no presentaran evento de interés (controles). Con hipótesis a dos colas.

### PLAN DE ANÁLISIS

Se realizó base de datos en excel, eliminando número de identificación y reemplazándolo por sistema de autonumeración para mantener la confidencialidad del paciente, se tomaron criterios de estudio determinados en el presente documento para el análisis posterior.

Para el análisis de la presente investigación se realizó inicialmente el análisis exploratorio de datos con el objeto de describir la muestra. Después de recolectar los datos las pruebas aplicadas fueron las siguientes: la prueba shapiro wilk para determinar si las variables del estudio tenían distribución normal, la prueba de Levene's para determinar la igualdad de las varianzas, la prueba de T student para comparar los promedios de las variables de intervalo con distribución normal, la prueba de Mann Whitney para comparar las medianas de las variables de intervalo que no tienen distribución normal, la prueba exacta de Fischer para determinar la asociación o independencia entre Caso y/o Control versus volumen medio plaquetario, hematocrito, hemoglobina y recuento plaquetario. Se utilizó el Odds Ratio (OR) para evaluar la fuerza de asociación entre el factor de estudio (Hematocrito, Hemoglobina, Recuento plaquetario y volumen medio plaquetario) y el evento (Hemorragia intraventricular), ésta medida nos indica la frecuencia relativa de exposición o condición entre los casos y los controles, nos dio una estimación no sesgada de la razón de tasas de incidencia o del riesgo relativo (RR), la cual es la mejor medida de riesgo, debido a que evalúa la probabilidad de sufrir un evento, lo que quiere decir que señala la probabilidad de que una persona enferma (caso) hayan estado expuesto al factor de estudio, con respecto a la probabilidad de que

una persona sana (control) lo haya estado y con base en ello su interpretación es en términos del mayor riesgo que tiene un neonato de enfermarse cuando estuvo expuesto al factor de interés, en comparación con aquellos neonatos no expuestos (17,18)

La interpretación de los resultados fue la siguiente: Para el OR igual a 1, la exposición no está asociada con el evento o la enfermedad, para el OR menor de 1, la exposición está asociada de manera inversa con el evento, lo que quiere decir la exposición disminuye la probabilidad de desarrollar el evento; para el OR mayor de 1, la exposición se encuentra asociada positivamente con el evento, lo que quiere decir que la exposición aumenta la probabilidad de desarrollar el evento (17).

El software utilizado fue el R versión 3,4 de 2017 y el Real statistics versión 5.2 de 2017.

## RESULTADOS

El total de la población fueron 124 recién nacidos, de los cuales 31 presentaron hemorragia intraventricular y 93 no presentaron el evento. La edad gestacional promedio fue de 29.9 semanas y el peso promedio fue de 1,207 gramos. La distribución de la muestra fue así: Un niño en 2011, 7 niños en 2012, 17 niños en 2013, 30 niños en 2014 y 69 niños en 2015. El número de niños fue aumentando significativamente por año debido a que inicialmente no se encontraba implementado en la institución la sistematización de las historias clínicas por lo cual se dificultó el hallazgo de la población de pacientes en los primeros años; aunado a lo anterior el archivo fue cambiado de lugar por lo cual se presentaron dificultades para obtener las historias clínicas en físico (ver gráfico 1 y tabla 1).



Grafico 1- Distribución de la muestra por año de nacimiento

DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA POR AÑO DE NACIMIENTO		
AÑO	NUMERO DE NIÑOS	%
2011	1	0,80%
2012	7	5,60%
2013	17	13,70%
2014	30	24,19%
2015	69	55,64%
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>124</b>	<b>100%</b>

Tabla 1: Distribución de la muestra por año de nacimiento

## PESO

La comparación del peso se encontró que el peso promedio de los casos fue de 1.115 g y el de los controles de 1.238 g, observándose una diferencia promedio de 123 gr entre los dos grupos, presentándose un peso mayor en los controles que en los casos. Se aplicó la prueba de shapiro wilk que determino una distribución normal de la muestra, por lo tanto se aplicó una prueba T student para determinar varianzas iguales, encontrando que aunque los controles tienden a pesar más que los casos, no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (ver gráfico 2 y Tabla 2).

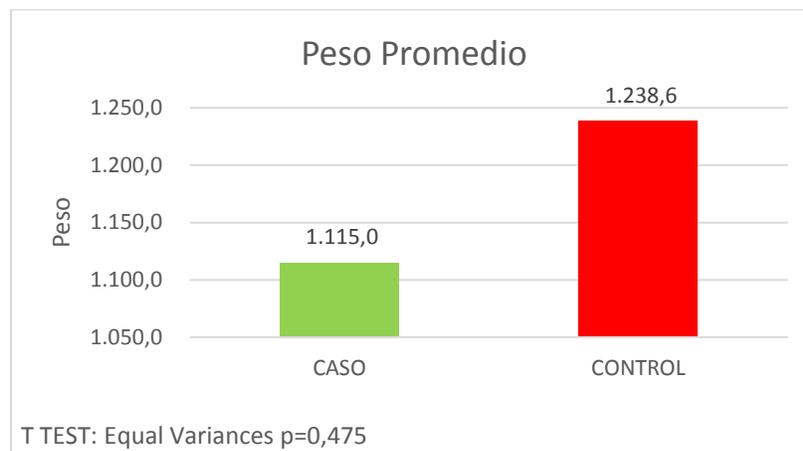


Grafico 2- Peso promedio

		n	Mean	Standard Error	Median	Shapiro-Wilk Test p-value	Levene's Tests	Comparison	Test
Peso	CASO	31	1,141.7	85.51	1155.00	0.407	0.808	0.475	T TEST: Equal Variances
	CONTROL	93	1,149.2	80.68	1200.89	0.564			

Tabla 2: Relación de asociación del peso

## PARACLÍNICOS

Los valores normales tenidos en cuenta para el análisis de los resultados fueron los siguientes: recuento de plaquetas 150000 a 450000 plaquetas/L, volumen medio plaquetario 7 a 9 fl, hemoglobina 13.5 a 17.5 g/dL, hematocrito 42 a 54%. El promedio de los valores en los paraclínicos recolectados fueron los siguientes: hemoglobina 16.6 g/dL, hematocrito 47.2%, recuento plaquetario 198,629 plaquetas/L y volumen medio plaquetario 10,6 fL, parámetros que se encuentran dentro de la normalidad a excepción del Volumen medio plaquetario, cuyo promedio se encuentra por encima del valor normal establecido.

Factor	n	Mean	Median
HB (Hemoglobina)	124	16.6	17.0
HTO (Hematocrito)	124	47.2	48.2
RECUENTO PLAQUETARIO	124	198629.0	189000.0
VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO (VPM)	124	10.6	10.5
EG	124	29.9	30.0
PESO	124	1207.7	1222.5

Tabla 3: Parámetros de medias y medianas

### RECUENTO PLAQUETARIO

Respecto al análisis de asociación entre los pacientes con hemorragia intraventricular y los pacientes sanos se encontró un promedio de recuento plaquetario en los casos de 171.742 plaquetas/L y en los controles un promedio de 207.591 plaquetas/L, presentando una diferencia promedio de 35.849 plaquetas/L entre los dos grupos, observándose valores mayores en los controles que en los casos, sin embargo, se encontró una independencia en el recuento plaquetario normal o anormal, lo que significa que cualquier niño sea caso o control puede presentar una cantidad similar de plaquetas. Se aplicó la prueba de Mann Whitney debido a que los datos eran no paramétricos, encontrándose que aunque los controles tienen mayor recuento plaquetario, no hay diferencia estadísticamente significativa de recuento de plaquetas entre los casos y los controles (Ver gráfico 3 y Tabla 3).

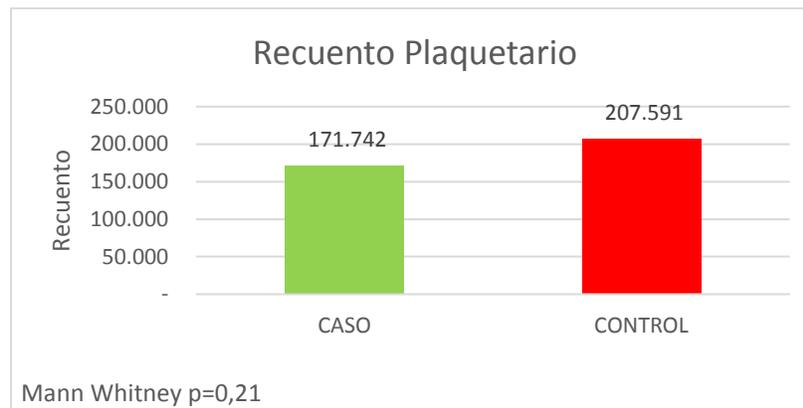


Gráfico 3- Recuento plaquetario

		n	Mean	Standard Error	Median	Shapiro-Wilk Test p-value	Levene's Tests	Comparison	Test
Recuento Plaquetario	CASO	31	173,681.8	19216.20	168666.67	0.019	0.610	0.211	Mann Whitney
	CONTROL	93	184,504.2	12869.34	199287.88	0.046			

Tabla 3: Relación de asociación de Recuento plaquetario

Se procedió a evaluar si hay asociación significativa entre el recuento plaquetario normal o anormal con los casos y los controles, encontrando un OR de 2.5 y una asociación significativa al 10%, es decir existe una probabilidad 2.5 veces mayor de que los neonatos control presenten un recuento plaquetario normal con respecto a los casos (ver tabla 4)

PLAQUETAS	CASO	CONTROL	Total general
ANORMAL	14	21	35
NORMAL	17	72	89
<b>Total general</b>	<b>31</b>	<b>93</b>	<b>124</b>
Fisher Exact Test	0,06		
OR	2.5		

Tabla 4: Comparación recuento plaquetario normal o anormal con respecto a casos y controles

#### VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO

En el análisis de la asociación entre la hemorragia intraventricular y el volumen medio plaquetario se encontró que el promedio de volumen medio plaquetario en los casos es de 11 fL y el de los controles de 10,4 fL, presentando una diferencia promedio de 0,6 fL entre los dos grupos, siendo mayor en los casos que en los controles. Se aplicó la prueba de shapiro wilk encontrando que son independientes, es decir, niños con valores normales o anormales de volumen medio plaquetario pueden presentar o no hemorragia intraventricular, pero la tendencia tanto en casos como en controles fue de presentar un volumen medio plaquetario anormal, llamando la atención que ninguno de los casos presentó un volumen medio plaquetario normal. Se aplicó la prueba T student encontrando una diferencia estadísticamente significativa del volumen medio plaquetario entre los casos y los controles, presentando el grupo de niños con Hemorragia intraventricular un volumen medio plaquetario significativamente superior a los controles (T para varianzas iguales  $P=0.019$ ), con un promedio de 0.6 fL superior en los casos que en los controles. (Ver Gráfico 4 y Tabla 5)

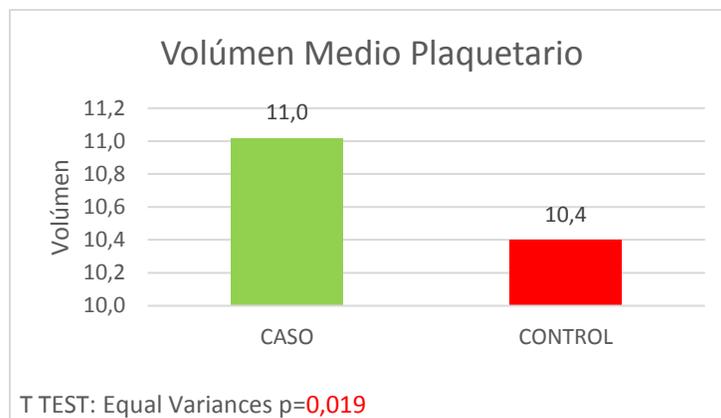


Grafico 4- Volumen medio plaquetario

		n	Mean	Standard Error	Median	Shapiro-Wilk Test p-value	Levene's Tests	Comparison	Test
Volumen medio	CASO	31	11.0	0.21	10.97	0.278	0.280	0.019	T TEST: Equal Variances
	CONTROL	93	10.3	0.18	10.36	0.871			

Tabla 5: Relación de asociación Volumen Medio Plaquetario

Se procedió a evaluar si hay asociación significativa entre el Volumen medio plaquetario normal o anormal con los casos y los controles, sin embargo no fue posible realizar el cálculo del OR debido a que ninguno de los casos presentó un volumen medio plaquetario normal. (Tabla 6)

VPM	CASO	CONTROL	Total genera
ANORMAL	31	86	117
NORMAL	0	7	7
<b>Total general</b>	<b>31</b>	<b>93</b>	<b>124</b>
Fisher Exact Tes	0.19		
OR	N/A		

Tabla 6: Comparación de Volumen medio plaquetario normal o anormal con respecto a casos y controles

## HEMOGLOBINA

Respecto al análisis de asociación entre los pacientes con hemorragia intraventricular y los pacientes sanos se encontró un promedio de hemoglobina en los casos de 15,7 g/dL y en los controles un promedio de 16,8 g/dL, presentando una diferencia promedio de 1,1 g/dL entre los dos grupos, siendo mayor en los controles que en los casos, sin embargo, se encontró una independencia en la hemoglobina normal o anormal, lo que significa que cualquier niño sea caso o control puede presentar unos niveles de hemoglobina similares. Se encontró que ambos grupos tienen una

distribución normal y tienen la misma varianza, se procedió a aplicar una prueba T student para varianzas iguales reportándose que no hay diferencia significativa entre casos y controles. (Gráfico 5 y tabla 7)

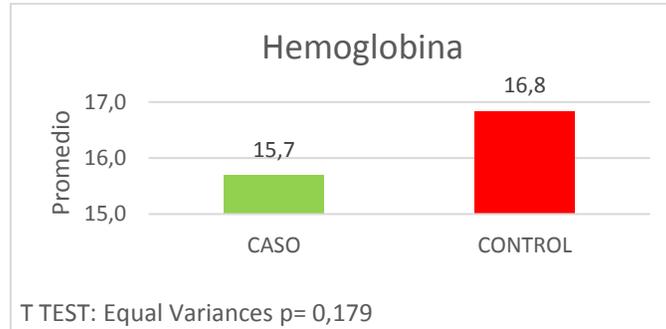


Grafico 5- Hemoglobina

		n	Mean	Standard Error	Median	Shapiro-Wilk Test p-value	Levene's Tests	Comparison	Test
Hemoglobina	CASO	31	16.0	0.66	15.10	0.061	0.289	0.179	T TEST: Equal Variances
	CONTROL	93	17.1	0.46	17.16	0.968			

Tabla 7: Relación de asociación de Hemoglobina

Se procedió a evaluar si hay asociación significativa entre la hemoglobina normal o anormal con los casos y los controles, el OR es 0.52 lo cual indicaría que no hay asociación de la hemoglobina normal o anormal ya sea en los casos o en los controles con el desarrollo de hemorragia intraventricular. (Tabla 8)

HB	CASO	CONTROL	Total general
ANORMAL	12	51	63
NORMAL	19	42	61
<b>Total genera</b>	<b>31</b>	<b>93</b>	<b>124</b>
Fisher Exact	0.12		
OR	0.52		

Tabla 8: Comparación de Hemoglobina normal o anormal con respecto a casos y controles

### HEMATOCRITO

Respecto al análisis de asociación entre los pacientes con hemorragia intraventricular y los pacientes sanos se encontró un promedio de hematocrito en los casos de 45,2% y en los controles un promedio de 47,9%, presentando una diferencia promedio de 2,7% entre los dos grupos, siendo mayor en los controles que en los casos, sin embargo, se encontró una independencia del

hematocrito normal o anormal, lo que significa que cualquier niño sea caso o control puede presentar unos niveles de hematocrito similares. Se aplicó la prueba de Mann Whitney debido a que los datos eran no paramétricos, encontrándose que aunque los controles tienen mayor hematocrito, no hay diferencia estadísticamente significativa del mismo entre los casos y los controles (Gráfico 6 y Tabla 9)

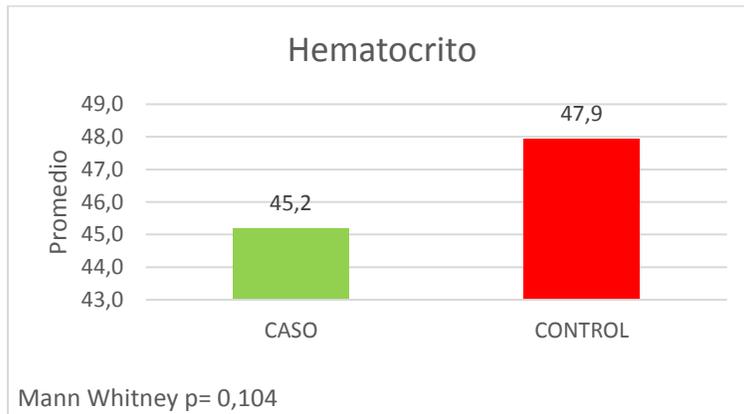


Grafico 6- Hematocrito

		n	Mean	Standard Error	Median	Shapiro-Wilk Test p-value	Levene's Tests	Comparison	Test
Hematocrito	CASO	31	45.6	1.80	43.00	0.027	0.680	0.104	Mann Whitney
	CONTROL	93	50.1	1.77	49.01	0.460			

Tabla 9: Relación de asociación del Hematocrito

Se procedió a evaluar si hay asociación significativa entre el hematocrito normal o anormal con los casos y los controles, el OR es 1.29 (muy cercano a 1) lo cual indicaría que no hay asociación de la hemoglobina normal o anormal ya sea en los casos o en los controles con el desarrollo de hemorragia intraventricular. (Tabla 10)

HTO	CASO	CONTROL	Total genera
ANORMAL	16	42	58
NORMAL	15	51	66
<b>Total genera</b>	<b>31</b>	<b>93</b>	<b>124</b>
Fisher Exact	0.54		
OR	1.29		

Tabla 10: Comparación de Hematocrito normal o anormal con respecto a casos y controles

## DISCUSIÓN

Después de analizar los resultados arrojados por el estudio estadístico de la recolección de datos, se encontró que los valores en la hemoglobina, el hematocrito y recuento plaquetario no presentan asociación con la hemorragia intraventricular en los neonatos pretérmino menores de 32 semanas y con peso menor a 1500 gramos entre los años 2011 al 2015 de la unidad neonatal del Hospital Occidente de Kennedy, es decir, tanto los pacientes sanos como los pacientes con hemorragia intraventricular pueden presentar valores normales o anormales de cualquiera de estos parámetros. Lo anterior se corrobora ya que no hubo asociación entre los pacientes con hemorragia intraventricular y los pacientes con niveles normales o anormales de los factores ya mencionados, pues todas las variables fueron independientes.

Hussein N.F y cols (2) plantearon la hipótesis de que un Volumen medio plaquetario alto podría representar un factor de riesgo para el desarrollo de hemorragia intraventricular en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, para lo cual realizaron un estudio con 134 neonatos de muy bajo peso al nacer encontrando que los recuentos plaquetarios fueron similares en los grupos de hemorragia intraventricular y control, pero el volumen medio plaquetario en la hemorragia intraventricular a las 24-48 horas fue significativamente mayor que el grupo sin hemorragia intraventricular. Lo anterior concuerda con los resultados arrojados en el presente estudio, en el cual se encontró que los pacientes con hemorragia intraventricular presentan un volumen medio plaquetario más alto que los recién nacidos sin esta entidad, presentando en promedio 11 fl de volumen medio plaquetario frente a los pacientes control que tuvieron en promedio 10.4 fl de volumen medio plaquetario, a pesar de no haber asociación entre valores normales o anormales de este parámetro con la hemorragia intraventricular. Esto es consistente con el estudio realizado por Moghaddam B y cols (3) en el que se encontró que el volumen medio plaquetario a las primeras 48 horas de vida fue significativamente mayor en recién nacidos prematuros con hemorragia intraventricular que en el grupo de control y en el estudio realizado por Cekmez F y cols (4) que encontraron que los valores de volumen medio plaquetario fueron más altos en neonatos con una edad gestacional menor a 34 semanas y un peso al nacer menor a 1500 g con hemorragia intraventricular en comparación con el grupo de control en el primer día de vida.

Por otro lado, en el estudio realizado por Hussein N.F y cols (2), los recuentos de plaquetas fueron similares en los grupos de hemorragia intraventricular y control; en contraste, en el presente estudio se encontró que había 2.5 veces más probabilidad de presentar un recuento plaquetario normal en los pacientes control que en los casos, aunque no hubo significancia estadística en este hallazgo.

En general se encontró que los niveles tanto hemoglobina como en el hematocrito tienden a ser mayores en los pacientes sin hemorragia intraventricular (diferencia en hemoglobina de 1,1 g/dL y hematocrito 2,7%), sin embargo no hubo significancia estadística de esta asociación en el presente estudio. Según el estudio de Sola MC y cols (11), la disminución en el hematocrito aumentaría el riesgo de sangrado, concluyendo que en los neonatos de muy bajo peso al nacer, durante su primera semana de vida (el momento en que el riesgo de hemorragia intraventricular es mayor), un hematocrito bajo se asocia con una prolongación significativa en el tiempo de hemorragia, sin embargo, el presente estudio no se enfocó ni tuvo en cuenta el tiempo de sangrado en los pacientes con hemorragia intraventricular.

Con respecto al peso, los pacientes control presentaron 123 g más de peso que los pacientes caso, lo cual concuerda con la bibliografía general en la que menciona una relación inversamente proporcional entre el riesgo de hemorragia intraventricular y el peso, sin embargo, en nuestro estudio no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, muy probablemente debido a la muestra de pacientes seleccionada, correspondiendo todos al grupo de pacientes con mayor riesgo de presentar la hemorragia intraventricular, según lo ha mostrado la evidencia en general.

De acuerdo con nuestros resultados, los recién nacidos prematuros con mayor volumen medio plaquetario en las primeras 24 horas de vida necesitan una atención oportuna para prevenir la hemorragia intraventricular, por otra parte, los niveles de hemoglobina, hematocrito y recuento plaquetario no tienen relación directa con el riesgo aumentado de presentar hemorragia intraventricular. Por lo tanto, en los pacientes con aumento del volumen medio plaquetario puede recomendarse la evaluación de otros factores de riesgo asociados a hemorragia intraventricular que ya han sido establecidos en otros estudios, como son: Evitar la hiperextensión de la cabeza, establecer la ventilación gentil, prevenir la hipoxemia, hipercapnia e hipocarbica, mantener la temperatura del bebé a 36 °C, destete rápido de ventilación mecánica, uso prudente de líquidos

endovenosos, para realizar intervenciones en el momento oportuno mediante y evitar el desarrollo de esta entidad (6).

Las limitaciones de nuestro estudio fueron el pequeño tamaño del grupo de casos y la incapacidad para evaluar otros posibles factores que influyen en la presentación de la hemorragia intraventricular y, finalmente, el no seguimiento de los cambios adicionales de los factores en estudio después de las 24 horas de vida. Sugerimos realizar más estudios con un grupo de recién nacidos más grande, en el cual se incluyan otras instituciones de salud y con un grupo mayor de casos para corroborar los hallazgos del presente estudio. Además recomendamos que en estudios posteriores se realicen mediciones seriales de estos factores después de las 24 horas de vida para evaluar los posibles cambios en los valores con respecto a la evolución clínica del paciente.

## CONCLUSIONES

Se concluye que en neonatos pretérmino de la unidad neonatal del Hospital Occidente de Kennedy entre los años 2011 al 2015 un volumen medio plaquetario mayor de 11 fL en las primeras 24 horas de vida es un factor de riesgo probable para el desarrollo de hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas y/o con un peso menor de 1500 gramos. Sin embargo, los datos indican que las alteraciones en el hematocrito, la hemoglobina y el recuento plaquetario no están asociados con el desarrollo de hemorragia intraventricular en este grupo de pacientes.

El valor de volumen medio plaquetario en las primeras 24 horas de vida podría representar un biomarcador fácil y temprano para detectar los neonatos con mayor riesgo de presentar hemorragia intraventricular de manera que se puedan emplear medidas para el manejo oportuno de los recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas y/o con peso menor a 1500 gramos, por lo que se recomienda realizar estudios futuros ampliando la muestra de pacientes para corroborar este hallazgo.

El presente estudio sirve de base para la realización de estudios posteriores en los cuales, para evitar el sesgo de Berkson, se podría seleccionar toda la población de pacientes con hemorragia intraventricular, sin limitación de edad gestacional o peso, con el fin de evaluar la asociación entre el volumen medio plaquetario y el riesgo de hemorragia intraventricular en la población neonatal en general. Además, se podría realizar un estudio interinstitucional, de forma tal que se incluya la población de neonatos de diferentes hospitales o clínicas, de modo que se evite el sesgo basado en la población hospitalaria y se pueda validar que el aumento del volumen medio plaquetario mayor a 11 fL sea un factor asociado a la hemorragia intraventricular.

Cabe destacar que a pesar los pocos casos encontrados en el presente estudio, el hecho de encontrar una asociación significativa entre el volumen medio plaquetario y la hemorragia intraventricular en este número limitado de pacientes da mayor peso a la hipótesis de la relación entre el aumento de este factor y el desarrollo de la mencionada entidad.

## PRESUPUESTO

Talento humano	Asesoría inicial por Epidemiólogo particular 1 sesión	500.000	
	Investigadores	3.000.000	
	Asesoría por Epidemiólogo Universidad Militar Nueva Granada	0	
			3.500.000
Equipos de uso propio	Computadores	\$ 300.000	
	Impresoras	\$ 50.000	
	Escáner	\$ 50.000	
	Software	\$ 360.000	
			760.000
Materiales y suministros	Papel	\$ 200.000	
	Bolígrafos	\$ 20.000	
	Lápices	\$ 10.000	
	Marcadores	\$ 10.000	
	Tinta para impresión	\$ 350.000	
			590.000
Comunicaciones y transporte	Desplazamiento	\$ 500.000	
			500.000
Impresos y comunicaciones	Adquisición de textos científicos	\$ 420.000	
	Gastos de diseño y edición de artículo	\$ 300.000	
	Impresión de artículo	\$ 200.000	
			920.000
Compra de Software	Compra de Software	\$ 1.500.000	
			1.500.000
<b>TOTAL</b>			<b>7.770.000</b>

Tabla 11- tabla de presupuestos

## POSIBLES SESGOS

Los sesgos inherentes al presente proyecto son:

- **SESGO BASADO EN POBLACIÓN HOSPITALARIA:** Los pacientes seleccionados en nuestro estudio cumplen unos criterios de inclusión presentados previamente, sin embargo, además de su condición de prematuridad y de bajo peso al nacer en algunos casos ingresaban a la unidad por otras patologías de base como potencialmente infectados, dificultad respiratoria, entre otras patologías lo cual podría inducir a un sesgo en el análisis de los datos de nuestro estudio (17), por otro lado, la muestra de los pacientes fue tomada de la unidad Neonatal del Hospital Occidente de Kennedy, siendo representativa de esta institución teniendo en cuenta la incidencia de la enfermedad, pero al no tomar casos de otros hospitales puede inducir a un sesgo (17).
- **SESGO DE BERKSON:** Este sesgo se presenta debido a que los pacientes incluidos en el estudio no son representativos de la población en general de pacientes con hemorragia intraventricular teniendo en cuenta que sólo se incluyen pacientes con edad gestacional menor a 32 semanas y peso al nacer inferior a 1500 gramos. No es posible evitar este sesgo debido a que se generarían otro tipo de sesgos en el presente estudio, por lo cual aclaramos que no aplica para otro tipo de poblaciones con características que difieran de los pacientes incluidos en este estudio.
- **SESGO DE NO RESPUESTA:** Se presenta teniendo en cuenta la limitada cantidad de pacientes diagnosticados con hemorragia intraventricular que han requerido hospitalización en la institución durante el periodo de tiempo en el que se realiza el presente estudio.
- **SESGO DE SELECCIÓN:** Se pueden cometer errores sistemáticos durante la selección o el seguimiento de la población en estudio que pueden propiciar una conclusión equivocada sobre la hipótesis de evaluación, este error de selección puede ser resultado de relaciones complejas en la población de estudio que pudieron no ser evidentes para los investigadores y pasar desapercibidos o si ya los investigadores conocían la condición de exposición y/o enfermedad y este conocimiento influye diferencialmente en la participación del estudio (19). Para evitar este sesgo se establecieron las características de selección de los casos y los controles, se buscaron en las historias clínicas los pacientes que cumplieran con los

criterios de inclusión, independientemente del resultado de interés (presencia o ausencia de hemorragia intraventricular) para posteriormente realizar en análisis de datos.

## TABLA DE VARIABLES

## DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	QUE VA A MEDIR	TIPO DE RESPUESTA A OBTENER	NATURALEZA	TIPO
Identificación	Reconocer o probar que una persona o cosa es la misma que se busca o se supone	Dígitos numéricos de historias clínicas	Identificación de pacientes para análisis estadístico	Identificación	Cualitativa	Nominal
Edad gestacional	Edad gestacional al momento del nacimiento calculado por ecografía de primer trimestre o por fecha de última regla confiable	25 a 32 semanas de edad gestacional	Edad gestacional al nacimiento	Identificación de pacientes en los cuales por sus condiciones biológicas y de desarrollo tienen riesgo de presentar Hemorragia intraventricular	Cuantitativa	Continua
Peso	Fuerza con la cual un cuerpo actúa sobre un punto de apoyo, a causa de la atracción de este cuerpo por la fuerza de la gravedad	Gramos	Peso al nacimiento en gramos	El peso menor a 1500 gramos al nacimiento está relacionado con mayor riesgo de Hemorragia Intraventricular	Cuantitativa	continua
Hematocrito	Porcentaje del volumen total de la sangre compuesta por glóbulos rojos	Porcentaje (%)	Porcentaje del volumen total de la sangre compuesta por glóbulos rojos.	Existe relación entre un valor anormal de Hematocrito y el desarrollo de hemorragia intraventricular	Cuantitativa	continua
Hemoglobina	Proteína presente en los glóbulos rojos cuya	g/dL	Niveles de hemoglobina en sangre	Existe relación entre un valor anormal de Hemoglobina y	Cuantitativa	continua

	función abarca el transporte de oxígeno y CO2			el desarrollo de hemorragia intraventricular		
Recuento plaquetario	Análisis que permite medir la cantidad de plaquetas que hay en la sangre	Plaquetas/L	Establecer recuento de plaquetas en el hemograma de las primeras 24 horas de vida	Existe relación entre un valor anormal de Recuento plaquetario y el desarrollo de hemorragia intraventricular	Cuantitativa	continua
Volumen medio plaquetario	Medida que describe el tamaño medio de las plaquetas en la sangre	Fentolitros (fl)	Establecer Volumen plaquetario medio en el hemograma de las primeras 24 horas de vida	Existe relación entre un valor anormal de Volumen plaquetario medio y el desarrollo de hemorragia intraventricular	Cuantitativa	continua
Ecografía transfontanelar	Método diagnóstico no invasivo en el cual se utiliza un Ecógrafo para evaluar lesiones neurológicas a través de la fontanela de un paciente pediátrico, permitiendo así la identificación de lesiones en sistema nervioso central con patrones ya previamente identificados y así poder establecer la	Clasificación de papile et al de I a IV grados	Establecer presencia o ausencia de Hemorragia intraventricular y así mismo establecer su grado de severidad	Establecer presencia o ausencia de Hemorragia intraventricular y así mismo establecer su grado de severidad	Cuantitativa	continua

	severidad del daño					
--	--------------------	--	--	--	--	--

Tabla 12- tabla de variables operacionales

**VARIABLES DE EXPOSICIÓN:**

- Hematocrito las primeras 24 horas de vida
- Recuento plaquetario las primeras 24 horas de vida
- Volumen medio plaquetario las primeras 24 horas de vida
- Hemoglobina las primeras 24 horas de vida

**VARIABLES DE RESULTADO:**

- Desarrollo de Hemorragia intraventricular.

## ASPECTOS ÉTICOS

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Teniendo en cuenta la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de salud de la República de Colombia, Título II (De la investigación en seres humanos), Capítulo 1 (De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, ARTICULO 11 se clasifica como INVESTIGACIÓN SIN RIESGO a todos los estudios en los cuales se emplean técnicas y métodos documentales retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: Revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta (16). El proyecto de investigación “Factores de riesgo asociados a Hemorragia Intraventricular en neonatos pretérmino de la unidad neonatal del Hospital Occidente de Kennedy, año 2011-2015”, es un proyecto de casos y controles pareados de tipo retrospectivo, en los cuales se recogieron las variables a estudiar de las Historias clínicas antiguas de los neonatos menores de 32 semanas y/o menos 1500 gr de peso al nacer que reposan en el archivo clínico sistematizado del Hospital Occidente de Kennedy, en ningún momento se tomaron muestras a los pacientes, no se realizaron intervenciones terapéuticas, no existió riesgo para la lactancia y no hubo riesgo de causar cese de funciones vitales ya que no se trató de un estudio experimental, además, el presente estudio trata de condiciones que son propias de la etapa neonatal y por lo tanto no requiere estudios previos en personas mayores de edad o en animales de experimentación. Teniendo en cuenta todo lo anterior, según los criterios mencionados previamente en la resolución, éste proyecto se considera una INVESTIGACIÓN SIN RIESGO.

Por otro lado, haciendo referencia a la misma Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de salud de la República de Colombia, Título II (De la investigación en seres humanos), Capítulo 1 (De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, ARTICULO 16, párrafo primero, en caso de proyectos de investigación sin riesgo, el Comité de ética en Investigación de la institución investigadora podrá exonerar al investigador de la obtención de Consentimiento informado para la recolección de datos (16).

Teniendo como bases las orientaciones que nos brindan el proyecto educativo institucional y los lineamientos generales como bases del desarrollo de la investigación en el Hospital Occidente de Kennedy de III nivel de complejidad, se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros:

- Para garantizar la confidencialidad de los individuos en el desarrollo de este proyecto, para la recolección de datos y análisis de los mismos a cada paciente se le designó un número de serie para asignar los datos correspondiente a su número de historia clínica lo cual reposa en una base de datos a cargo del equipo de investigación que se encuentra bajo clave con el fin de proteger su identidad.
- Las historias clínicas fueron solicitadas por medio de carta de presentación y solicitud formal de historias clínicas al Archivo del Hospital Occidente de Kennedy III nivel y por ningún motivo serán utilizados para otras actividades diferentes a las señaladas por este estudio ni se modificarán los datos contenidos en éstas. No se utilizaron datos de identificación personal de los pacientes en la publicación de resultados del estudio.
- Declaramos que nos acogimos a las normas del Código de ética Médica del Hospital Occidente de Kennedy III nivel de complejidad, cumpliendo a cabalidad sus principios y orientaciones.
- Declaramos que la propuesta desarrollada no es producto de plagio o copia y por lo tanto es producto del esfuerzo investigativo e intelectual de los autores.
- Para garantizar todo lo previamente mencionado, se tuvo constante comunicación con el comité de ética del Hospital Occidente de Kennedy de III nivel de complejidad.

### Seguridad

Para el desarrollo de este proyecto, recolección de datos y análisis de los mismos a cada paciente se le asignó un número de serie para consignar los datos y así proteger su identidad, los criterios de estudio fueron tomados de las Historias clínicas que reposan en el archivo clínico sistematizado del Hospital Occidente de Kennedy. Declaramos que la información obtenida es estrictamente confidencial y por ningún motivo serán utilizados para actividades diferentes a las señaladas por este estudio. No existe ningún riesgo para el paciente en el desarrollo de este proyecto, ya que se protegió su identidad y no se realizaron intervenciones clínicas que pudieran afectar su estado de salud ni el curso de su enfermedad.

### Consideraciones ambientales

Durante el desarrollo de este proyecto no se produjo ninguna actividad que implicara algún riesgo ecológico o ambiental.

#### **Descripción de las intervenciones**

En este estudio no se realizaron intervenciones preventivas, terapéuticas, de prueba tamizaje o diagnóstica, de una actividad o de salud pública.

#### **Manejo de sustancias o especímenes biológicos**

En éste proyecto no se realizó manejo de sustancias o especímenes biológicos.

#### **Aseguramiento y control de la calidad**

Para garantizar el control de calidad, todos los procesos que se realizaron durante el presente estudio se llevaron a cabo mediante solicitud escrita a las dependencias encargadas de cada proceso, igualmente se pasó informe durante las fase de pre-estudio, ejecución y cierre a la coordinación académica, comité de ética y centro de investigación del Hospital Occidente de Kennedy III Nivel ESE en las fechas estipuladas por cada comité. Así mismo, se tuvo asesoría constante por Médico especialista en Epidemiología, el cual se encargó de guiar el desarrollo del estudio, orientando a los investigadores durante el montaje del protocolo de investigación, recolección de muestras, análisis de los datos y publicación de resultados.



AÑO 2017												
DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDAD	ENE	FEB	MARZO	ABRIL	MAYO	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT	NOV	DIC
Análisis de datos												
Publicación de resultados												

*Tabla 13-cronograma de actividades*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Towers HM, McMahon MC, Stryjewski GR, et al. Intraventricular Hemorrhage (Case 37). *Pediatrics A Competency-Based Companion*, 2011;78(536-543)
2. Hussein N.F, Helaly N.S, Abdel E.A, et al. Relationship between mean platelet volumen and bronchopulmonary displasia and intraventricular hemorrhage in very low birth weight neonates. *Journal of American Science*. 2012;8(5)
3. Moghaddam B, Zarkesh M, Kammall A, et al. Association of mean platelet volumen and intra ventricular hemorrhage with broncho pulmonary displasia in preterm infants. *Indian Journal of pediatric Hematology Oncology*. 2015
4. Cekmez F, Tanju I.A, Canpolat F.E, et al. Mean platelet volumen in very preterm infants: a predictor of morbidities?. *European review of medical and pharmacological sciences*. 2013;17:134-137
5. Nourripoor S., Tabasizadeh H., Afjehi A., et al. Could mean platelet volumen predict developing of bronchopulmonary displasia in preterm infants with respiratory distress síndrome?. *Iranian Journal of neonatology*. 2013;4(3).
6. Martin JB. Prevention of intraventricular hemorrhages and periventricular leukomalacia in the extremely low birth weight infant. *Newborn & ninfant nursing reviews*. 2011;11(3)
7. Volpe JJ. Intracranial Hemorrhage: Germinal Matrix–Intraventricular Hemorrhage of the Premature Infant. *Neurology of the Newborn*, 2008; 11 (517-588).
8. Bednarek FJ, Bean S, Barnard MR, et al. The platelet hyporeactivity of extremely low birth weight neonates is age-dependent. *Thrombosis research*. 2009;124
9. Kuperman AA, Brenner B, Kenet G. Intraventricular hemorrhage in preterm infants and coagulation – ambivalent perspectives?. *Thrombosis Research*. 2013;131.
10. Del Vecchio A, Motta M, Romagnoli C. Neonatal platelet function. *Clinics in perinatology*. 2015;42
11. Sola MC, del Vecchio A, Edwards, et al. The relationship between hematocrit and bleeding time in very low birth weight infants during the first week of life. *Journal of Perinatology*, September 1, 2001; 21 (6); 368-71
12. McCrea H.J, Ment L.R. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clinics in perinatology*. 2008;35

13. Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular Hemorrhage. Clinics in perinatology. 2014;41:47-67
14. Caldas J.P, Braghini C.A, Mazzola T.N, et al. Peri-intraventricular hemorrhage and oxidative and inflammatory stress markers in very- low birth weight newborns. Jornal de Pediatria. 2015;91(4):373-379.
15. Ayala A.M, Carvajal L.F, Carriosa L, et al. Evaluación de la incidencia y los factores de riesgo para hemorragia intraventricular (HIV) en la cohorte de recién nacidos prematuros atendidos en la unidad neonatal del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín, en el periodo comprendido entre enero de 1999 y diciembre 2004. Revista IATREIA. 2007;20(4)
16. Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de salud de la República de Colombia.
17. Lazcano E, Salazar E, Hernandez M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. Revista Salud pública de Mexico. 2001;43(2):135-150
18. Gomez M, Danglot C, Huerta S. El estudio de casos y controles: su diseño, análisis e interpretación, en investigación clínica. Revista mexicana de pediatría. 2003;70(5):257-263.
19. Hernández M, Garrido F, Salazar E. Sesgos en estudios epidemiológicos. Revista salud pública de México. 2000;42(5):43