

Lesión cerebral en el niño prematuro

Fernando Cabañas y Adelina Pellicer

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz y
Departamento de Pediatría y Neonatología. Hospital Quirón Madrid

La lesión cerebral en el niño prematuro representa un importante problema debido al número creciente que nacen anualmente y a su mayor supervivencia. Cerca del 80-85% de los recién nacidos con peso inferior a 1500 gramos sobreviven¹, oscilando la prevalencia de parálisis cerebral entre un 5-15%. Además hasta un 25-50% sufrirán otras discapacidades menores del neurodesarrollo, que afectan no sólo a aspectos motores sino también a las áreas del conocimiento y de la conducta¹.

Centrándonos en la población más vulnerable, es decir los recién nacidos prematuros extremos (≤ 28 semanas) o los de peso extremadamente bajo al nacer (≤ 1000 gramos), los datos apuntan claramente a una reducción significativa y progresiva de la mortalidad cuando se evalúan diferentes periodos, desde finales de los años setenta a finales de los noventa, sin apreciarse la misma tendencia en las tasas de discapacidad global donde, tras una mejora inicial, se observa una estabilización en la prevalencia².

Las lesiones cerebrales que, en general, se acompañan de déficits motores espásticos, con o sin déficits intelectuales, son la leucomalacia periventricular (LPV) y el infarto hemorrágico periventricular (IHP), éste último considerado como una complicación de la hemorragia de la matriz germinal/intraventricular (HMG/HIV). Aproximadamente un 15% de niños con HMG/HIV presentan un IHP asociado. Además la ventriculomegalia posthemorrá-

gica (VPH), necrosis neuronal selectiva y lesiones cerebrales isquémicas focales, son entidades neuropatológicas observadas en el niño prematuro. Sin embargo, estudios epidemiológicos recientes sobre las poblaciones más vulnerables señalan que otros factores, tales como la infección postnatal, los grados severos de retinopatía, la displasia broncopulmonar y su tratamiento, o las complicaciones quirúrgicas intestinales, tienen un efecto independiente sobre el riesgo de discapacidad²⁻⁶. Por tanto, para tener una visión completa sobre la morbilidad del SNC en el prematuro y eventualmente, del riesgo de discapacidad ulterior, es imprescindible el seguimiento pormenorizado de las intervenciones biomédicas, definiendo en cada niño no sólo los factores de riesgo sino el momento en que acontecen, todo ello conjuntamente con una evaluación seriada por neuroimagen. Es por esto que la ultrasonografía cerebral (USC), siendo probablemente la herramienta que más ha contribuido al desarrollo del conocimiento de muchas de estas secuencias neuropatológicas, siga estando absolutamente en primera línea diagnóstica en la actualidad.

CLASIFICACION DEL DAÑO CEREBRAL EN EL NIÑO PREMATURO

Las diferencias terminológicas usadas en la literatura médica para referirse a la lesión cerebral del prematuro a menudo inducen a

la confusión. Así, se habla de “lesión en sustancia blanca” (LSB) para referirse a la LPV. Sin embargo, la LSB incluye entidades neuropatológicas distintas, con más que probable etiopatogenia diferente, pero con un denominador común: la lesión de la sustancia blanca en desarrollo. Por tanto, la LPV es una forma de LSB. Si hablamos de la lesión hemorrágica, igualmente encontramos heterogeneidad en las definiciones de la literatura. La clasificación más usada de la HMG/HIV en prematuros ha sido la descrita por Papile y cols usando tomografía computarizada y en la que se describen 4 grados de hemorragia. Desafortunadamente, esta clasificación debería abandonarse fundamentalmente porque la hemorragia grado 4 es una LSB cuyo sustrato es un IHP (incluso en ocasiones puede no tener componente hemorrágico) y no una simple extensión de la hemorragia intraventricular.

Una clasificación más acorde con los hallazgos neuropatológicos incluiría tres categorías⁷:

1. Lesión en sustancia blanca (LSB): La LPV y el IHP son las dos entidades de mayor importancia por su trascendencia y serán el foco de este capítulo. Pequeños infartos periventriculares, posiblemente isquémicos, pueden visualizarse en algunos prematuros. La mayoría de las lesiones pueden observarse por ultrasonidos, si bien algunos cambios que han sido observados en estudios neuropatológicos⁸ (hipertrofia de astrocitos, glóbulos anfófilos, rarefacción) se duda que tengan una traducción en la neuroimagen.

Aspectos de importancia a la hora de estudiar la LSB son: a) la influencia que esta lesión tiene sobre el desarrollo de la sustancia gris cortical⁹; b) la correcta valoración de la ventriculomegalia, la cual podría deberse tanto a

la HMG/HIV como a LSB¹⁰; y c) la demostrada asociación entre HMG/HIV y LPV¹⁰

2. Hemorragia (no parenquimatosa): Hemorragia en la matriz germinal y en el plexo coroideo con sus dos lugares de extensión: intraventricular y espacio subaracnoideo. Habitualmente estamos alertados únicamente acerca de la HMG/HIV, si bien tanto la hemorragia en plexo como la subaracnoidea son hallazgos frecuentes en los estudios necrópsicos.

3. Lesiones en otras localizaciones: Otras regiones del cerebro son potenciales focos de lesión en el prematuro, si bien desconocemos su incidencia ya que las técnicas rutinarias de exploración, esencialmente los ultrasonidos, no visualizan correctamente algunas de estas áreas cerebrales. Estudios neuropatológicos nos están alertando sobre una elevada incidencia de otro tipo de lesiones cuya trascendencia en relación al neurodesarrollo desconocemos. Paneth y cols¹¹, en un estudio necrópsico de 74 niños con peso menor a 2000 gramos, encontraron hemorragia cerebelosa en 28%, necrosis en ganglios basales en 17% y lesiones en tallo cerebral en 16% de los pacientes.

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

En este capítulo nos centraremos en el IHP, LPV, HMG/HIV y VPH.

INFARTO HEMORRÁGICO PERIVENTRICULAR

El sustrato neuropatológico es una necrosis hemorrágica de la sustancia blanca periven-

tricular. Generalmente son grandes, unilaterales, y en caso de ser bilaterales, son asimétricos. El IHP se detecta en un 15% de prematuros que presentan una HMG/HIV¹². Se asocia a hemorragias cuantiosas (en un 80%), ocurre en el mismo lado donde la HMG/HIV es mayor, y generalmente se desarrolla y progresa después de la aparición de la HMG/HIV. Estos datos, junto a los hallazgos neuropatológicos, sugieren que la HMG/HIV causaría obstrucción de las venas terminales y congestión venosa periventricular, lo que secundariamente produciría una isquemia periventricular e infarto periventricular hemorrágico¹³.

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

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante ultrasonidos¹⁰. La USC muestra una imagen hiperecogénica, más o menos intensa según el componente hemorrágico y el tiempo de evolución de la lesión. Generalmente es unilateral (si es bilateral, son claramente asimétricos), globulosa, habitualmente de forma triangular o de media luna. Se extiende desde el ángulo externo del ventrículo lateral y puede llegar hasta la región cortico-subcortical en los casos más graves, siendo conveniente realizar proyecciones tangenciales para observar esta región y así delimitar la extensión del infarto. Puede estar localizado en cualquier área periventricular, aunque es más frecuente en la región frontal o parietal, pudiendo abarcar ambas regiones. Evolutivamente, observaremos una progresiva disminución de la ecogenicidad de la lesión, apareciendo áreas hipoeoicas que traducen lesiones destructivas quísticas

que por lo general confluyen en un gran quiste que se comunica con el ventrículo lateral, o cavidad porencefálica. En caso de no producirse dicha comunicación, por no existir una ruptura del epéndimo, el ventrículo lateral adyacente a la lesión presentará una dilatación por afectación de la sustancia blanca. En dicho supuesto, la lesión quística del infarto podría reducirse de tamaño con el tiempo, por cicatrización glial.

Clínica

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

A medio-largo plazo aparecerán hemiplegia espástica, con diplegia o cuadriplegia espástica asimétrica en casos de afectación bilateral, con/sin deficiencias intelectuales. En general, la hemiplegia espástica afecta tanto a las extremidades inferiores como a las superiores, ya que la localización de la lesión periventricular afecta a las fibras descendentes de la corteza motora. Si bien ha sido asociado a una elevada morbilidad, con un 86% de problemas motores mayores y un 64% con afectación cognitiva¹⁴, por afectarse fibras con importante función asociativa y de integración neurosensorial, otros estudios han mostrado sólo déficit motor espástico en el 44% de los niños¹⁵. Hay que tener en cuenta que el pronóstico de cada paciente va a depender de muchos factores relacionados con la localización y extensión

del IHP, de la presencia o no de otras lesiones asociadas, tales como LPV o VPH, así como de factores ambientales (programa de intervención, entre otros).

Prevención

La prevención del IHP consiste en evitar la HMG/HIV y su progresión. En ocasiones el IHP está presente en las primeras horas de vida, por lo que las medidas podrán ir únicamente encaminadas a evitar la progresión (ver más adelante).

LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR

La LPV constituye la necrosis de la sustancia blanca periventricular, dorsal y lateral a los ángulos externos de los ventrículos laterales. Generalmente hay participación de la región adyacente a los trígonos y cuerpo occipital, asta frontal y cuerpo ventricular (*centrum semiovale*).

A nivel histológico, la incidencia de LPV varía ampliamente de un centro a otro (entre un 25-75%). Estas cifras superan notablemente a la prevalencia del diagnóstico de LPV en recién nacidos prematuros vivos¹³. Debemos tener en cuenta que el diagnóstico de LPV podría estar infravalorado en algunos centros si sólo se considera este diagnóstico en los pacientes con LPV quística. Así, la presencia de hipercogenicidad periventricular persistente (más de 15 días) con ensanchamiento ulterior del ventrículo, generalmente de contorno irregular, debe ser igualmente diagnosticada de LPV¹⁰. La asociación de HMG/HIV y LPV^{10,13} es comprensible, dado que aquellas situaciones que conllevan isquemia perinatal (incluyendo

las ocurridas intraútero), lesionarían tanto la matriz germinal, origen de la HMG/HIV, como la sustancia blanca periventricular. Considerando únicamente la forma quística, la incidencia de LPV en menores de 1000 gramos es del 4-10%, cifra muy inferior a la hallada en estudios neuropatológicos. La incidencia de LPV se incrementa según disminuye la edad gestacional. La *Vermont-Oxford Network* muestra una incidencia en prematuros entre 500 y 750 gramos del 6%, a diferencia de la incidencia de un 5, 3 y 2 % en los niños de peso entre 751-1000, 1001-1250 y 1251-1500 gramos, respectivamente.

Neuropatología

Dos formas histológicamente diferenciables de LPV han sido descritas^{8,11,13}: **1) Necrosis focal:** ubicada en el territorio tributario de irrigación por las ramas terminales de las arterias penetrantes largas. Histológicamente, se trata de una necrosis coagulativa de evolución rápida (horas post insulto hipóxico-isquémico), con afectación de todos los elementos celulares. Posteriormente, en un periodo de 10- 20 días, aparecen lesiones destructivas con formación de quistes. **2) Lesión difusa:** Ha sido descrita particularmente en poblaciones con un periodo de supervivencia largo. El distintivo celular de esta variedad son núcleos gliales picnóticos ("lesión glial aguda") y un incremento de astrocitos hipertróficos. Subsecuentemente hay pérdida de oligodendrocitos y alteración en la mielinización, con disminución del volumen de sustancia blanca cerebral, e incremento del tamaño ventricular. En esta forma, el desarrollo de quistes es menos probable, por lo que el diagnóstico no puede basarse en este hallazgo.

Etiopatogenia

En la LPV están implicados varios factores que resumimos a continuación^{12,13,16}:

Factores anatómicos vasculares: Las lesiones focales necróticas de LPV están localizadas en áreas consideradas como territorios de vascularización terminal. Los vasos penetrantes largos discurren desde la superficie pial, hasta la sustancia blanca periventricular profunda. Proviene de la arteria cerebral media, y en menor medida, de las arterias cerebral anterior y posterior. La etiopatogenia de la forma más difusa de LPV se explica en relación con fenómenos isquémicos en áreas de sustancia blanca más periférica, donde existe una precaria vascularización debido a la falta de conexiones entre los vasos penetrantes largos, para la sustancia blanca profunda, y los vasos penetrantes cortos, de la sustancia blanca subcortical.

Regulación vascular cerebral: La pérdida de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral puede darse en situaciones de inestabilidad o gravedad clínica, estableciéndose una perfusión del cerebro dependiente de la presión arterial sistémica (circulación presión-pasiva). Es más, en presencia de una autorregulación cerebrovascular conservada, los factores moduladores del tono vascular cerebral, en particular el CO₂, pueden motivar fluctuaciones importantes del flujo sanguíneo al cerebro, justificando la asociación observada entre la hipocarbia y LPV.

Vulnerabilidad intrínseca de la sustancia blanca periventricular del prematuro: los oligodendrocitos inmaduros de la sustancia blanca periventricular son muy vulnerables, particularmente en relación al desarrollo del componente más difuso de LPV. La inflamación y el estrés oxidativo son factores

determinantes de esta mayor vulnerabilidad respecto a la célula madura.

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

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

DIAGNOSTICO

La USC es la técnica de neuroimagen habitual para el diagnóstico de este tipo de lesión cerebral¹⁰. Los hallazgos ultrasonográficos que sugieren la presencia de LPV son la hiperecogenicidad bilateral, más o menos extensa e intensa, adyacente a los ángulos externos de los ventrículos laterales. Esta hiperecogenicidad puede persistir en el tiempo como tal, o aparecer en su interior lesiones destructivas quísticas (anecoicas) en un periodo variable, entre 10 y 20 días, que en ocasiones pueden confluir.

Como ya hemos señalado, la presencia de hiperecogenicidad periventricular persistente (más de 15 días), habitualmente con ensanchamiento secundario del calibre ventricular, generalmente de contorno irregular, debe ser considerada como una forma de LPV¹⁰. Insistimos en la necesidad de incluir en los diagnósticos ecográficos de LPV estos

Tabla I. Estadíos ultrasonográficos de la leucomalacia periventricular (LPV)

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

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

hallazgos con el fin de no infravalorar la prevalencia de esta patología.

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

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

ha demostrado la aparición de quistes en la región periventricular en prematuros a los 28 días de vida¹⁷.

Clínica

En fase aguda la LPV es asintomática o paucisintomática. Hemos observado en algunos pacientes hiperexcitabilidad y temblores finos anteriores a la aparición de alteraciones manifiestas del tono muscular.

La principal secuela de la LPV es la diplegia espástica. Las extremidades inferiores son las más afectadas, debido a la topografía de las fibras descendentes desde la corteza motora. Cuando es más extensa la lesión, con afectación del *centrum semiovale* y *corona radiata*, existe también afectación de los miembros superiores¹⁸. La presencia de déficits intelectuales podría explicarse por la afectación de la sustancia blanca que contiene fibras encargadas de la asociación de las funciones visual, auditiva y somestésica. La LPV podría ocasionar trastornos de la organización cortical debido a lesión neuronal, a lesión de astrocitos de migración tardía que son importantes en la organización de las capas corticales superficiales, o bien

por lesión de conexiones ascendentes aferentes o descendentes eferentes que podrían tener un impacto importante en la subsiguiente función cognitiva^{9,18}.

En general los resultados de la USC son de gran valor en la predicción de alteraciones en el seguimiento. Así, la detección de hipercogenecidad persistente, quistes y dilatación ventricular de contorno irregular, han sido asociados con trastornos en el neurodesarrollo. En general la LPV quística y la ventriculomegalia secundaria a lesión de la sustancia blanca, tienen un importante valor pronóstico en relación a diplegia espástica y otros déficits neurológicos. Entre un 60 y 90 % de los niños con estos hallazgos tienen déficits neurológicos en el seguimiento^{9,18}.

En una revisión¹⁸ que incluye 12 estudios que reúnen un total de 272 niños con LPV definida ecográficamente, presentaron parálisis cerebral el 58% frente a un 2,6% en los 655 niños cuya USC era normal. El mayor riesgo de parálisis cerebral estuvo asociado a la afectación de la sustancia blanca parieto-occipital. La presencia de quistes extensos se asoció a un cociente intelectual <70.

Prevención

La prevención de la LPV es complicada. De hecho existen prematuros en los que ya al nacimiento observamos una alteración ecográfica en sustancia blanca que traduce una lesión establecida antenatalmente.

1. Infección prenatal: la relación entre la infección materna/corioamnionitis y lesión cerebral ha sido ya comentada. Por tanto, el diagnóstico precoz y el tratamiento antibiótico adecuados podrían ser preventivos de cara al desarrollo de la LPV. Hay que estudiar y valorar cada paciente en particular, pero es posible que el parto prematuro sea en estos casos un escape del feto ante un am-

biente intrauterino hostil. El tratamiento con antibióticos cuando existe una rotura prematura de membranas (sin contracciones) conduce a prolongar el embarazo y a disminuir la morbilidad neonatal, incluida la hemorragia intracraneal¹⁹.

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

3. Mantener una perfusión cerebral adecuada. La relación entre el flujo sanguíneo cerebral actual y el daño cerebral isquémico permanece sin esclarecer, no habiéndose definido todavía un valor de flujo sanguíneo por debajo del cual se produzca daño cerebral isquémico. Se puede deducir, a partir de estudios realizados en prematuros, que el establecimiento de lesión cerebral va a depender más de la capacidad de autorregulación y adaptación a las necesidades metabólicas del SNC, que de valores aislados de flujo sanguíneo cerebral, siendo compatibles valores bajos de éste con la ausencia de lesión estructural cerebral. En estos casos probablemente el bajo flujo se compensa mediante un incremento de la extracción de O₂ para atender a la demanda metabólica.

Un aspecto que tiene gran importancia es la vigilancia y tratamiento adecuado de las pausas de apnea; el soporte ventilatorio, con particular atención al CO₂ (evitar la hipocarbía) deben ser motivo de especial atención.

4. Tratamiento adecuado de la VPH. La VPH podría comprometer la perfusión periventricular a través de los efectos del aumento de la presión en el ventrículo sobre la microcirculación de la sustancia blanca periventricular (ver más adelante).

HEMORRAGIA DE LA MATRIZ GERMINAL / INTRAVENTRICULAR

La HMG/HIV es la lesión cerebral más frecuente del recién nacido prematuro. La incidencia de esta patología entre los prematuros con peso al nacer menor de 1500 gramos es del 20-30%. Existe, sin embargo, un amplio rango de prevalencia interhospitalaria consecuencia de las diferencias asistenciales, tanto en el cuidado perinatal como neonatal, de las características demográficas de la población tratada, así como del grado de inmadurez y tasa de supervivencia. Si bien la incidencia global de HMG/HIV no ha variado en los últimos años, hemos observado una notable disminución de las formas graves de hemorragia (grado III), así como de la lesión parenquimatosa asociada, esto es, el IHP.

La HMG/HIV sigue constituyendo un problema importante ya que la mayoría de lesiones cerebrales que conducen a alteraciones en el neurodesarrollo se asocian con o son consecuencia de ella. Así ocurre con el IHP, la VPH, la LPV o la necrosis neuronal selectiva. Estudios epidemiológicos recientes muestran que existe un incremento en la prevalencia de la VPH²⁰.

Neuropatología y Etiopatogenia

Un 90% de HMG/HIV en el recién nacido prematuro están localizadas en la matriz germinal subependimaria, en el núcleo caudado. Mucho menos frecuentemente, a diferencia de lo que ocurre con el término, el origen de la hemorragia intraventricular se sitúa en el plexo coroideo. Entre un 85-90% de las HMG se abren hacia el sistema ventricular, y el 15 % de prematuros con HMG/HIV asocian un IHP¹².

La HMG/HIV ocurre en la mayoría de los prematuros muy precozmente^{10,20}. Así, en el

20% de los niños está presente en la primera hora de vida, y en un 60-70% de ellos, en las primeras seis horas. Es excepcional que un niño prematuro desarrolle una hemorragia después de los tres primeros días de vida. Existen datos de USC que confirman el origen prenatal de la hemorragia en algunos pacientes.

En la etiopatogenia de la HMG/HIV hay que tener en cuenta una gran variedad de factores que se detallan en la Tabla II.

Diagnóstico y Clínica

En general la HMG/HIV es asintomática, por lo que el diagnóstico deberá realizarse por USC. Únicamente cuando el sangrado es masivo hay una repercusión clínica y/o neurológica, hecho que hace siempre sospechar la progresión del sangrado o un infarto hemorrágico. En este caso puede producirse anemia, signos de shock con vasoconstricción, acidosis metabólica, descenso de la presión arterial y sintomatología neurológica, convulsiones incluidas. La fontanela puede estar llena o a tensión. Esta sintomatología clínica puede establecerse de forma súbita.

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

Los prematuros con HMG/HIV sin otras lesiones cerebrales tienen poco o ningún riesgo añadido de sufrir trastornos del neurodesarrollo. Sin embargo es importante evaluar la

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

FACTORES ANATÓMICOS DE LA MATRIZ GERMINAL SUBPENDIMARIA

Fragilidad capilar debido a sus características histológicas (escaso soporte conectivo)
 Vulnerabilidad a la agresión hipóxico-isquémica (alto requerimiento metabólico ; ubicación en una región limítrofe)
 Aumento de la actividad fibrinolítica

FACTORES HEMODINÁMICOS

Fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral

- *Fluctuaciones rápidas de los gases sanguíneos*
- *Tipo de ventilación mecánica*
- *Aire ectópico (neumotórax, enfisema intersticial)*
- *Convulsiones*
- *Expansiones rápidas de volemia*
- *Fluctuaciones rápidas y amplias de la presión arterial (hipertensión/hipotensión)*
- *Conducto arterioso persistente, hemodinámicamente relevante*
- *Cuidados habituales en el recién nacido inmaduro (procedimientos dolorosos, aspiración de tubo endotraqueal)*
- *Fármacos con efectos directos sobre el flujo sanguíneo cerebral (dexametasona, vasopresores, cafeína)*

Incremento de la Presión venosa cerebral

- Trabajo de parto y parto vaginal
- Situaciones durante ventilación mecánica (sobredistensión pulmonar, desacoplamiento del respirador)
- Obstrucción del retorno venoso yugular (rotación lateral de la cabeza)

ALTERACIONES EN LA COAGULACIÓN

Tabla III. Estadíos ecográficos de la hemorragia intraventricular

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

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

Grado 3**:

A: La sangre ocupa un área mayor del 50%, distendiendo el ventrículo.

B: Cuando existe una hemorragia intraventricular masiva que sobredistende de forma muy importante los ventrículos laterales, y en general, todo el sistema ventricular está ocupado: tercer y cuarto ventrículo y el espacio subaracnoideo de fosa posterior (cisterna magna)

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

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

sustancia blanca periventricular para poder descartar una posible afectación parenquimatosa asociada (IHP o LPV). Ya ha sido discutida anteriormente la asociación entre HMG/HIV y LPV^{10,20}, posiblemente en relación con las situaciones que conllevan isquemia perinatal, además de la infección intrauterina y mediadores de la inflamación, factores asociados a ambas lesiones. La HMG/HIV complicada además incluye el desarrollo de VPH que también se asocia a alteraciones del neurodesarrollo^{10,21}.

Prevención

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

Prenatal

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

Así, la mejor estrategia para prevenir la HMG/HIV y sus complicaciones es la prevención del parto prematuro. Programas de educación maternal, particularmente en embarazos de mujeres jóvenes, pueden ser de ayuda. La administración de tocolíticos puede retrasar el parto, y aunque no consigan en algunos casos frenarlo durante un tiempo prolongado, servirán para aumentar el periodo de latencia para que los corticoides actúen sobre la maduración fetal, con efecto positivo sobre la reducción de la aparición de la HMG/HIV.

La administración antenatal de corticoides, además del efecto bien conocido sobre la maduración pulmonar, podría tener efectos madurativos sobre otros órganos. Existen numerosos estudios controlados que muestran la seguridad y eficacia de esta droga administrada antenatalmente, reduciendo tanto la mortalidad como la gravedad de la HMG/HIV.

Intraparto

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

El trabajo y modo de parto como potenciales factores de riesgo han sido y siguen siendo tema de debate^{12,20}. Aquellas situaciones que pueden provocar una deformación del cráneo del prematuro se asocian a incrementos de la presión venosa cerebral. El parto vaginal, duración del trabajo de parto de más de doce horas, y la existencia de trabajo de parto previo a una cesárea, se asocian a una mayor probabilidad de que el prematuro presente una HMG/HIV.

No existen datos concluyentes hasta la fecha para la recomendación de intervenciones farmacológicas tipo administración de vitamina K a las madres o fenobarbital a los recién nacidos de forma profiláctica.

Postnatal

Ya ha sido comentado que la HMG/HIV en general es muy precoz. Por tanto, en muchos casos la prevención postnatal no va a ser posible, pero sí es posible dirigir los esfuerzos a evitar la progresión de la HMG/HIV hacia un grado mayor.

Las estrategias protectoras postnatales se basan en la corrección o prevención de las alteraciones hemodinámicas y de los trastornos de la coagulación (Tabla II), así como en maniobras encaminadas a la protección de los vasos de la matriz germinal.

Corrección y prevención de alteraciones hemodinámicas: Existen muchas situaciones que conllevan fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral así como elevación de la presión venosa cerebral (Tabla II). Es muy importante evitar o minimizar intervenciones que puedan resultar iatrogénicas, fundamentalmente en los primeros días, tales como las manipulaciones excesivas, uso de drogas que afectan directamente al flujo sanguíneo cerebral^{22,23}, manejo adecuado del soporte ventilatorio y sus complicaciones, vigilancia hemodinámica global, uso juicioso de las expansiones de volemia, evitar maniobras que propicien el aumento de la presión venosa cerebral (rotación forzada de la cabaza hacia uno de los lados²⁴).

En nuestra opinión, tiene particular interés la utilización correcta y cuidadosa de las técnicas de ventilación mecánica, así como la utilización de modalidades de ventilación sincronizada. En este sentido, los fármacos sedantes o analgésicos, capaces de amortiguar las fluctuaciones de la presión sanguínea, podrían tener efectos beneficiosos, si bien se requieren estudios más amplios y randomizados. Aunque se ha relacionado a la ventilación de alta frecuencia con una mayor incidencia de HMG/HIV o con mayor riesgo de producir inestabilidad hemodinámica²³, no hay ningún estudio aleatorizado que aporte datos concluyentes.

Corrección y prevención de las alteraciones de la coagulación: Plasma fresco, ácido tranexámico (agente antifibrinolítico) y etamsilato

(como estabilizador de la membrana capilar, incremento en la adhesividad plaquetaria, inhibidor de la producción de prostaglandinas) han sido utilizados para intentar disminuir la incidencia y severidad de la hemorragia²⁰. No existen datos concluyentes para recomendar su uso rutinario.

Protección vascular: Dada la fragilidad y el alto metabolismo oxidativo de los vasos de la matriz germinal, cabría esperar que intervenciones dirigidas a reducir las complicaciones cardiopulmonares, en concreto, la terapia con surfactante en la membrana hialina, disminuyera la incidencia de HMG/HIV. Sin embargo no han sido demostrado efectos beneficiosos en este sentido.

La indometacina postnatal, además del efecto sobre el cierre del conducto arterioso persistente, tendría otros efectos beneficiosos, reduciendo el flujo sanguíneo cerebral y la producción de radicales libres (por inhibición de la producción de prostaglandinas, vía ciclo-oxigenasa). La consecuencia puede ser la estabilización de los vasos de la matriz germinal y la disminución de la permeabilidad, además de un posible efecto sobre la maduración de dichos vasos²⁰. Los efectos adversos vendrían relacionados con la inhibición de la agregación plaquetaria y por el riesgo de isquemia inherente a la reducción del flujo sanguíneo cerebral. Existen varios ensayos clínicos sobre la administración profiláctica de indometacina en los que se demuestra un efecto beneficioso al reducir la incidencia y la severidad de la HMG/HIV. Sin embargo, los estudios de seguimiento de estas cohortes no ha mostrado efectos beneficiosos sobre el neurodesarrollo de los pacientes, por lo que en la actualidad no puede recomendarse el uso de indometacina profiláctica en el prematuro para prevenir la HMG/HIV.

VENTRICULOMEGALIA POSTHEMORRAGICA

Una vez que se ha producido la HMG/HIV nuestro objetivo será evitar la progresión de la misma así como vigilar las complicaciones, en concreto el desarrollo de VPH. Pasadas las primeras 72-96 horas de vida es muy raro que haya una progresión de la hemorragia. En cambio, la VPH se produce por la alteración de la circulación o de la absorción del LCR, sobre todo en aquellos pacientes con hemorragias más cuantiosas. Por ello, si bien en los niños con HMG/HIV grado III se produce una inmediata distensión de los ventrículos por la sangre, el desarrollo de la VPH se produce en días o semanas. Esta complicación aparecerá en aproximadamente un 35% de los niños con HMG/HIV. Este hecho tiene una importante trascendencia, ya que la VPH se asocia a alteraciones en el neurodesarrollo^{10,21}.

Es muy importante conocer que, si bien existe una correlación entre VPH y la gravedad de la HMG/HIV previa, las lesiones isquémicas de la sustancia blanca conducen igualmente a la dilatación del ventrículo. De hecho, el 50% de niños que desarrollan una ventriculomegalia no han presentado previamente una HMG/HIV¹⁰. La frecuente asociación de la hemorragia y la lesión en sustancia blanca en los recién nacidos inmaduros obliga a descartar un posible componente isquémico en el desarrollo de la dilatación ventricular secundaria a la destrucción o alteración en el desarrollo de la sustancia blanca. Este hecho tiene importantes implicaciones terapéuticas y de cara al pronóstico.

Por tanto, deberemos distinguir entre VPH progresiva y ventriculomegalia exvacuo, si bien en ocasiones es difícil. Existen algunos rasgos diferenciadores, como el momento de

aparición y sus características morfológicas en el estudio USC¹⁰. Mientras se instaura una VPH van apareciendo signos clínicos sugestivos de aumento de presión intracraneal, como la fontanela llena o abombada, dehiscencia de suturas, crecimiento anormal del perímetro cefálico y signos de disfunción del tallo cerebral. Existe un periodo de tiempo variable libre de estos síntomas debido a la distensibilidad del tejido cerebral en el prematuro, más aún si se acompaña de una lesión asociada en la sustancia blanca.

La mayoría de las VPH son comunicantes, y la obstrucción ocurre en las cisternas de la fosa posterior y en los *villis* aracnoideos. Sin embargo, la obstrucción puede estar localizada en el acueducto de Silvio o en el foramen del cuarto ventrículo. Nosotros estudiamos la circulación del LCR por medio de Doppler color para localizar el punto de obstrucción.

Es muy importante conocer la historia natural del proceso que podemos seguir de forma pormenorizada por USC. En el 65% de los niños que inician una VPH de forma lenta y progresiva va a detenerse el crecimiento ventricular con completa o parcial resolución de la ventriculomegalia. En el otro 30%, el tamaño de los ventrículos sigue aumentando lentamente; a veces, incluso después de un periodo inicial de crecimiento lento, se desarrolla un crecimiento más rápido pasadas cuatro semanas. En un 5%, la ventriculomegalia se inicia desde los primeros días siendo rápidamente progresiva, tratándose en general de pacientes con hemorragias cuantiosas. En estos últimos, observamos por USC cómo los ventrículos distendidos por la sangre se dilatan en pocos días y comienza a observarse una zona hipocóica (LCR) que separa el coágulo de la

pared ventricular. Además existe un grupo de pacientes (5%) cuya ventriculomegalia se detuvo o mejoró, ya fuera de forma espontánea o tras intervención (por ejemplo, punciones evacuadoras), y que tardíamente desarrollan una dilatación lenta pero progresiva a lo largo de meses.

Actitud terapéutica de la VPH

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

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

Los niños en los que está indicada la implantación de una DVP son aquéllos con ventriculomegalia progresiva durante más de 4 semanas, VPH rápidamente progresiva, y en la VPH de progresión tardía^{12,21}.

Actitud expectante: Ofrece la oportunidad de que haya una resolución espontánea de la dilatación ventricular. Sin embargo, por el momento no podemos contestar a la cuestión de si el retraso en el comienzo de algu-

na intervención pudiera resultar perjudicial para el cerebro en desarrollo. Así, tanto en estudios clínicos como experimentales, la VPH progresiva está implicada en la génesis de la lesión hipóxico-isquémica de la sustancia blanca o neuronas corticales^{12,21}.

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

Punciones lumbares evacuadoras: No existe evidencia de que el comienzo de las punciones evacuadoras de forma precoz, a pesar de presentar los pacientes una ventriculomegalia severa (índice ventricular de Levene >4mm por encima de P97²⁵) tenga un efecto beneficioso. En el mayor estudio realizado hasta la actualidad no se ha encontrado un efecto positivo sobre el neurodesarrollo en los pacientes en los que se realizó una terapéutica precoz con punciones evacuadoras (media de edad de 19 días) versus aquéllos con tratamiento conservador²⁶. Por tanto, en pacientes sin signos de aumento de presión intracraneal o excesivo aumento del perímetro cefálico, debería mantenerse una estrecha vigilancia durante 4 semanas, tiempo en el que se detiene la progresión de la ventriculomegalia o se resuelve, en aproximadamente un 65% de los casos.

A pesar de la falta de evidencia en estudios randomizados, se debería drenar LCR si existiera un incremento de la presión intracraneal sintomático, diagnosticado bien por existir criterios clínicos de deterioro neurológico con fontanela tensa, disminución de la velocidad diastólica en arterias cerebrales medida por Doppler, presión intracraneal superior a 12 mm Hg por medición directa,

o deterioro de potenciales evocados sensoriales²⁷.

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

Drogas: Diuréticos osmóticos, como el isosorbide y glicerol, tienen limitada eficacia y pueden causar deshidratación. Diuréticos que reducen la formación de LCR, como acetazolamida y furosemina, han sido utilizados durante muchos años, sin embargo, en la actualidad no pueden ser recomendados²⁸.

Estudios que han utilizado agentes fibrinolíticos²¹ como la uroquinasa, estreptoquinasa o el activador tisular del plasminógeno, tampoco han mostrado beneficios.

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

El drenaje ventricular puede realizarse de forma provisional mediante una serie de

procedimientos que permiten la obtención directa de LCR del ventrículo. Esta modalidad terapéutica está indicada en aquellos pacientes que no responden de forma adecuada a las punciones lumbares mientras se espera el momento idóneo para la colocación de una DVP. Las razones que justifican la demora de la DVP definitiva estarían en relación con el peso del paciente (a menor edad menor capacidad de absorción del LCR por el peritoneo), inestabilidad clínica, infección, o riesgo de obstrucción de la derivación por una excesiva cantidad de sangre y proteínas en el LCR. Aunque el objetivo del drenaje ventricular sería resolver de forma provisional el aumento de la presión intracraneal, podría ocurrir que la obstrucción se resolviera espontáneamente en este periodo (8-30%), evitando la instauración de la DVP permanente.

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

Recientemente se han publicado los resultados de la irrigación ventricular con LCR artificial, previa administración de activador tisular de plasminógeno, en los pacientes con VPH, que incorpora la inserción de un reservorio frontal en un ventrículo lateral, y un catéter de extracción posicionado en región posterior del ventrículo contralateral, con recambios isovolumétricos de LCR.

Este protocolo ha sido suspendido por no observarse una reducción en la necesidad de drenaje ventricular o muerte, además de existir mayor riesgo de resangrado y consecuentemente, mayor necesidad de DVP y hemoderivados²⁹.

Derivación ventrículo-peritoneal: En general la DVP definitiva se hace necesaria entre el 30% y el 62% de los pacientes con una VPH.

Ya hemos comentado las principales razones por las que suele demorarse esta terapéutica definitiva, además de la morbilidad clásicamente achacada a las complicaciones de la DVP. Si a esto sumamos el hecho de que una alta proporción de niños con VPH y DVP tienen alteraciones en el neurodesarrollo (60-80%), entendemos que la implantación de una DVP sea una decisión muy meditada. Sin embargo, es difícil obtener conclusiones ya que el principal determinante de la alteración en el neurodesarrollo estaría probablemente relacionado con la lesión parenquimatosa derivada de la HMG/HIV o de insultos isquémicos, entre ellos los que provocaría la propia VPH.

Es importante tener en cuenta que los mejores resultados en el seguimiento a largo plazo de los niños con hidrocefalia secundaria a diferentes causas se obtienen cuando el proceso es controlado precozmente. Así, nuestro sentimiento es que un excesivo retraso en la colocación de una DVP en pacientes con VPH rápidamente progresiva, en la que fracasan otras opciones terapéuticas, podría facilitar el desarrollo de déficits neurológicos. Por tanto, si bien el momento idóneo para la colocación de una DVP no está definido y es controvertido, creemos que el excesivo bajo peso del paciente no debería ser una limitación, ya que en la actualidad existen válvulas de tamaño adecuado para ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hack M, Friedman H, Avroy A, Fanaroff MB. Outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1996;98:931-937
2. Doyle LW. Evaluation of neonatal intensive care for extremely low birthweight infants in Victoria over two decades: I.effectiveness. *Pediatrics* 2004;113:505-9.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I et al, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-65
4. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;115:696-703
5. Mestan KL, Marks JD, Hecox K, et al. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med* 2005;353:23-32
6. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, et al, Trial of Indometacin prophylaxis in preterm (TIPP) investigators. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indometacin prophylaxis in preterms. *JAMA* 2003;289:1124-9
7. Paneth N. Classifying brain damage in preterm infants. *J Pediatr* 1999;134:527-529
8. Gilles FH, Leviton A, Golden JA, Paneth N, Rudelli RD. Groups of histopathologic in brains of very low birthweight infants. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:1026-1034
9. Marin-Padilla M. Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage. 2. White matter lesions on the neocortex. *J Neuropathol Exp Neurol* 56:219-235

10. Pellicer A, Cabañas F, García-Alix A, Pérez-Rodríguez J, Quero J. Natural history of ventricular dilation in preterm infants: prognostic significance. *Pediatr Neurol* 1993;9:108-114.
11. Paneth N, Rudelli R, Kazam E, Monte W. Brain damage in the preterm infant. *Clinics in Developmental Medicine*. No 131. London: MacKeith Press, 1994.
12. Volpe JJ. *Neurology of the newborn* (ed 3) Philadelphia, WB Saunders, 1995.
13. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol* 2000;5:3-16
14. Guzzeta F, Shakelford GD, Volpe S et al. Periventricular intraparenchymal echodensities in the premature newborn: Critical determinant of neurology outcome. *Pediatrics* 1986;78:995-1006
15. Blackman JA, McGuinness GA, Bale JF Jr et al. Large postnatally acquired porencephalic cysts: Unexpected developmental outcomes. *J Child Neurol* 1991;6:58-64.
16. Pellicer A, Valverde E, Galla F, Quero J, Cabañas F. Postnatal adaptation of brain circulation in preterm infants. A study with color Doppler flow imaging and near-infrared spectroscopy. *Pediatric Neurology* 2001;24:103-109
17. de Vries LS, van Haastert IC, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr* 2004; 144:815-820
18. Holling EE, Leviton A. Characteristics of cranial ultrasound white-matter echolucencies that predict disability: a review. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:136-139.
19. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. *JAMA* 1997;278:989-995.
20. Hill A. Intraventricular hemorrhage: Emphasis on prevention. *Semin Pediatr Neurol* 1998;5:152-160.
21. du Plessis AJ. Posthemorrhagic hydrocephalus and brain injury in the preterm infant: Dilemmas in diagnosis and management. *Semin Pediatr Neurol* 1998;5:161-179.
22. Pellicer A, Gayá F, Stiris TA, Quero J, Cabañas F. Cerebral haemodynamics in preterm infants after exposure to dexamethasone. *Arch Dis Child* 1998;79:F123-F128.
23. Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Quero J, Cabañas F. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: A randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics* 2005;115:1501-1512
24. Pellicer A, Gayá F, Madero R, Quero J, Cabañas F. Noninvasive continuous monitoring of the effects of head position on brain hemodynamics in ventilated infants. *Pediatrics* 2002;109:434-440.
25. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real time ultrasound. *Arch Dis Child* 1981;56:900-904
26. Ventriculomegaly Trial Group. Randomized trial of early tapping in neonatal posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child* 1990;65:3-10
27. www.nichd.nih.gov/cochraneneonatal/Whitelaw/Whitelaw.HTM Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage, 1997.
28. International PHVD Drug Trial Group. International randomised controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthaemorrhagic ventricular dilatation in infancy. *Lancet* 1998;352:433-40
29. Whitelaw A, Evans D, Carter M, et al. Randomized trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm infants: Brain washing versus tapping fluid. *Pediatrics* 2007;119:e1070-78

