



Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Recién nacidos extremadamente prematuros: morbilidad inmediata y a medio plazo

Recién nacidos extremadamente prematuros en el año 2015 en el Hospital Universitario Donostia

Autor:
Silvia Bardají Pejenaute

Director:
Prof. Eduardo González Pérez-Yarza

ÍNDICE

GLOSARIO	IV
OBJETIVO.....	1
1. REVISIÓN ACADÉMICA.....	1
1.1. DEFINICIÓN DE RECIÉN NACIDO PREMATURO.....	1
1.2. IMPORTANCIA DE LA PREMATURIDAD.....	2
1.3. EPIDEMIOLOGÍA.....	4
1.4. ETIOLOGÍA.....	5
1.4.1. Factores de riesgo maternos: antecedentes personales y obstétricos	5
1.4.2. Gestaciones múltiples y prematuridad	7
1.4.3. Inducción del parto.....	7
1.5. ASISTENCIA INICIAL AL RECIÉN NACIDO EXTREMADAMENTE PREMATURO.....	8
1.6. MORBILIDAD INMEDIATA	10
1.6.1. Enfermedad de membrana hialina.....	10
1.6.2. Ductus arterioso persistente	11
1.6.3. Sepsis	12
1.6.4. Hemorragia de la matriz germinal – hemorragia intraventricular.....	13
1.6.5. Hemorragia parenquimatosa cerebral	14
1.7. MORBILIDAD A MEDIO PLAZO	14
1.7.1. Displasia broncopulmonar	14
1.7.2. Retinopatía de la prematuridad	15
1.7.3. Enterocolitis necrotizante.....	16
1.7.4. Anemia de la prematuridad	17
1.7.5. Discapacidad motora.....	18
1.7.6. Comunicación interauricular.....	18
1.8. MORTALIDAD.....	19
2. CASUÍSTICA	20
2.1. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
2.1.1. Diseño	20
2.1.2. Ámbito	20
2.1.3. Variables	21

2.1.4. Análisis estadístico.....	21
2.1.5. Consentimiento y confidencialidad de los datos	21
2.2 RESULTADOS	22
2.2.1. Gestantes	22
2.2.1.1. Antecedentes personales y obstétricos	22
2.2.1.2. Tipo de gestación	23
2.2.1.3. Complicaciones desarrolladas durante el embarazo e inducción del parto	24
2.2.2. Tasas de prematuridad, semanas de gestación y sexo.....	25
2.2.3. Valoración inicial y manejo de los recién nacidos	26
2.2.4. Morbilidad.....	28
2.2.4.1. Morbilidad inmediata.....	28
2.2.4.2. Morbilidad a medio plazo	28
2.2.5. Mortalidad.....	29
2.3. DISCUSIÓN	30
2.3.1. Factores maternos y gestacionales que contribuyen a la prematuridad	30
2.3.1.1. Análisis de la edad materna, los hábitos tóxicos, los antecedentes médicos y los antecedentes obstétricos como causas de prematuridad.....	30
2.3.1.2. Gestaciones múltiples como causa de prematuridad.....	30
2.3.1.3. Complicaciones desarrolladas en el embarazo e inducción del parto como causas de prematuridad	31
2.3.2. Análisis y comparación de las tasas de prematuridad	32
2.3.3. Valoración y asistencia inicial a los recién nacidos pretérmino.....	33
2.3.3.1. Test de Apgar	34
2.3.3.2. Análisis del peso, longitud y perímetro cefálico	34
2.3.3.3. Soporte respiratorio.....	34
2.3.4. Morbilidad inmediata.....	35
2.3.4.1. Enfermedad de membrana hialina.....	35
2.3.4.2. Ductus arterioso persistente	35
2.3.4.3. Bacteriemia y sepsis.....	36
2.3.4.4. Hemorragia de la matriz germinal – hemorragia intraventricular	36
2.3.4.5. Hemorragia parenquimatosa cerebral	37
2.3.5. Morbilidad a medio plazo	37
2.3.5.1. Displasia broncopulmonar	37
2.3.5.2. Retinopatía de la prematuridad	38

2.3.5.3. Enterocolitis necrotizante.....	38
2.3.5.4. Anemia de la prematuridad.....	39
2.3.5.5. Discapacidad motora.....	39
2.3.5.6. Comunicación interauricular.....	40
2.3.6. Mortalidad.....	40
2.4. CONCLUSIONES	41
3. BIBLIOGRAFÍA	41
3.1. BIBLIOGRAFÍA CITADA	41
3.2. BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA	45

GLOSARIO

BIPAP	Presión positiva en vía aérea de dos niveles
CEIC	Comité de Ensayos e Investigación
CIA	Comunicación interauricular
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
DAP	Ductus arterioso persistente
DBP	Displasia broncopulmonar
ECN	Enterocolitis necrotizante
EEUU	Estados Unidos de América
EMH	Enfermedad de membrana hialina
FEF ₂₅₋₇₅	Flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada
FEV ₁	Volumen máximo de aire espirado en el primer segundo
FEV ₁ /FVC	Cociente entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo y la capacidad vital forzada
FIV-TE	Fertilización in vitro y transferencia de embriones
HIV	Hemorragia intraventricular
HTA	Hipertensión arterial
HUD	Hospital Universitario Donostia
IMC	Índice de masa corporal
INE	Instituto Nacional de Estadística
ITU	Infección del tracto urinario
LES	Lupus eritematoso sistémico
NAC	Neumonía adquirida en la comunidad
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
PAM	Presión arterial media
PCI	Parálisis cerebral infantil
RN	Recién nacido
ROP	Retinopatía de la prematuridad
RPM	Rotura prematura de membranas
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

VEGF	Factor de crecimiento endotelial
VMI	Ventilación mecánica invasiva
VPH	Ventriculomegalia posthemorrágica
VPPI	Ventilación no invasiva con presión positiva intermitente

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo de fin de grado es realizar una revisión académica de las principales enfermedades desarrolladas por los recién nacidos extremadamente prematuros, desde el nacimiento hasta el año de vida, así como de las tasas de mortalidad y sus causas, comparando estos datos con los obtenidos del análisis de una cohorte de prematuros extremos nacidos en el Hospital Universitario Donostia durante el año 2015.

1. REVISIÓN ACADÉMICA

Se ha realizado una búsqueda sistemática en la literatura científica con el objetivo de localizar los artículos más relevantes relacionados con el tema, para lo cual se han utilizado las principales fuentes y bases de datos biomédicas como son Pubmed, The Cochrane Library y MedLine.

La búsqueda se limitó a artículos publicados en los últimos 15 años, en inglés y español, con los siguientes términos: “preterm birth”, “extremely preterm infants”, “preterm delivery”, “epidemiology preterm”, “respiratory preterm”, “patent ductus”, “sepsis preterm”, “intraventricular hemorrhage preterm”, “germinal matrix hemorrhage preterm”, “bronchopulmonary dysplasia”, “retinopathy prematurity”, “anemia prematurity”, “preterm motor development”, “interauricular communication”, “necrotizing enterocolitis”, “preterm mortality”.

1.1. DEFINICIÓN DE RECIÉN NACIDO PREMATURO

El recién nacido (RN) prematuro o pretérmino es aquel que nace antes de la semana 37 de gestación. Dentro de este grupo, se clasifican en “pretérminos tardíos” si el nacimiento tiene lugar entre las semanas 34 y 37 de gestación, “pretérminos moderados” si se da en las semanas 32 o 33, “muy prematuros” si ocurre entre las semanas 28 y 31, y “extremadamente prematuros”, que es en el que se centra este trabajo, cuando el recién nacido tiene menos de 28 semanas de gestación.

1.2. IMPORTANCIA DE LA PREMATURIDAD

Las complicaciones asociadas a la prematuridad son la principal causa de muerte a nivel mundial durante el periodo neonatal, especialmente en países de ingresos medio-altos, y son, por detrás de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), la segunda causa de muerte a nivel mundial en niños menores de cinco años [1]. En Europa, aproximadamente el 75% de los fallecimientos neonatales y el 60% de los ocurridos durante la infancia se producen en niños nacidos pretérmino.

La prematuridad, además de ser la causa directa de un millón aproximado de muertes por año, aumenta el riesgo de éxitus por otras morbilidades, especialmente las infecciones neonatales [1], debido, principalmente, a la aplicación de procedimientos e intervenciones invasivas sobre neonatos con un sistema inmune poco desarrollado.

Así mismo, la prematuridad está relacionada con repercusiones en múltiples niveles del organismo, siendo responsable de aproximadamente el 50% de las discapacidades de la infancia. Así, los RN prematuros presentan mayor incidencia de problemas visuales y auditivos, enfermedad pulmonar crónica (displasia broncopulmonar) o alteraciones cardiovasculares. Por otro lado, es frecuente que presenten alteraciones del desarrollo neurológico, como son la discapacidad intelectual o motora, o incluso parálisis cerebral, además de peor rendimiento académico secundario a dificultades de aprendizaje o problemas de atención (**Tabla 1**) [1]. Por todo ello, se considera la prematuridad como uno de los principales problemas de salud pública en la población infantil.

Tabla 1: Morbilidad a largo plazo en los recién nacidos prematuros (modificado de the Born Too Soon Preterm Birth Action Group, 2013).

Morbilidad a largo plazo		Ejemplos	Frecuencia en supervivientes
Alteraciones físicas	Déficit visual	- Ceguera o miopía magna tras retinopatía de la prematuridad - Mayor incidencia de hipermetropía y miopía	25% de los extremadamente prematuros y riesgo aumentado en pretérminos moderados si

			mal control de terapia de oxígeno
	Déficit auditivo		Hasta un 5-10% de los extremadamente prematuros
	Enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad (displasia broncopulmonar)	<ul style="list-style-type: none"> - Desde menor tolerancia al ejercicio físico hasta necesidad de oxígeno domiciliario - Mayor número de ingresos por infecciones del tracto respiratorio inferior 	Hasta un 40% de los extremadamente prematuros
	Problemas cardiovasculares a largo plazo y enfermedades no contagiosas	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión arterial - Función pulmonar disminuida - Mayor incidencia de asma - Problemas de crecimiento en la infancia; incremento rápido de peso en la adolescencia 	No se conoce con exactitud su frecuencia
Alteraciones del desarrollo neurológico y del comportamiento	Trastornos leves de la función ejecutiva	- Dificultades de aprendizaje, dislexia, peor rendimiento académico	
	Retraso moderado a severo del desarrollo	<ul style="list-style-type: none"> - Discapacidad cognitiva moderada/severa - Discapacidad motora - Parálisis cerebral 	Dependiente de la edad gestacional y de los cuidados neonatales
	Secuelas psiquiátricas y del comportamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Trastorno por déficit de atención e hiperactividad - Mayor incidencia de ansiedad y depresión 	
Impacto familiar, económico y social	<ul style="list-style-type: none"> - Impacto en la familia - Impacto en el 	- A nivel psicosocial, emocional y económico	Dependiente de factores de riesgo médicos,

	Sistema de Salud - Intergeneracional	- Costes de los cuidados tanto inmediatos como venideros - Riesgo incrementado de nacimientos prematuros en la descendencia	discapacidad y nivel socioeconómico
--	---	--	-------------------------------------

1.3. EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de RN pretérmino ha aumentado a nivel mundial en los últimos 20 años. En el año 2010 nacieron en el mundo 15 millones de niños prematuros, lo que supone uno de cada 10 nacimientos, de los cuales un millón fallecieron por complicaciones asociadas a la prematuridad [1]. La tasa de nacimientos prematuros varía a lo largo del planeta, siendo más alta en los países subdesarrollados (11,8%) frente a los países desarrollados, donde se sitúa en torno al 9% (**Figura 1**) [1]. Entre los factores que contribuyen a este aumento de la prematuridad, destacan el mayor acceso a las técnicas de reproducción asistida (que incrementan el número de gestaciones múltiples), el constante aumento de la edad materna y el incremento de las indicaciones obstétricas para finalizar la gestación antes del término, bien por problemas maternos o fetales [2].

La mayor parte de los RN prematuros, alrededor del 84%, son prematuros tardíos o moderados, es decir, de entre 32 y 37 semanas de gestación, siendo solo un 16% los que nacen por debajo de 32 semanas de gestación. Dentro de este grupo, son los RN extremadamente prematuros (inferiores a 28 semanas de gestación) los que presentan la mayor tasa de mortalidad y de morbilidad, sobre todo en los países no desarrollados, donde carecen de cuidados neonatales adecuados.

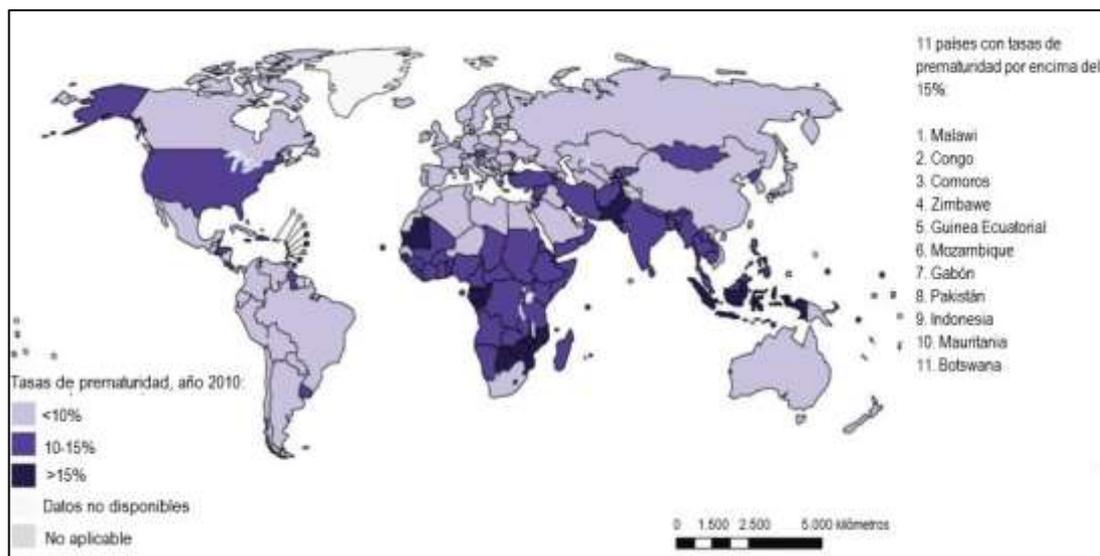


Figura 1: Tasa de prematuridad en el año 2010 en el mundo (modificado de the Born Too Soon Preterm Birth Action Group, 2013).

1.4. ETIOLOGÍA

1.4.1. Factores de riesgo maternos: antecedentes personales y obstétricos

No se conoce con exactitud la etiología del parto prematuro espontáneo, aunque se han identificado ciertos factores de riesgo que podrían contribuir al inicio de las contracciones uterinas antes de la semana 37 de gestación (**Tabla 2**) [1]. La edad materna, el índice de masa corporal (IMC), el nivel socioeconómico, ciertas enfermedades crónicas y algunos hábitos de vida como el tabaquismo, el consumo de alcohol, el estrés psicológico, la actividad física intensa o el sedentarismo, son algunos de los factores que aumentan el riesgo de partos pretérmino.

En lo que a la edad materna se refiere, diversos estudios han demostrado que las tasas de nacimientos prematuros son más altas entre las madres adolescentes y las mayores de 35 años, en comparación con aquellas de entre 25-35 años. Se cree que la inmadurez fisiológica, en el caso de las madres adolescentes, y la presencia de patologías crónicas, en las madres añosas, junto con otros factores de riesgo comunes, son las causas del mayor número de nacimientos prematuros en estos grupos [3].

Así mismo, el IMC es un factor que también contribuye a la prematuridad, pues se ha visto que las gestantes con un IMC en el límite alto o bajo tienen más frecuencia de partos pretérmino. En cuanto al nivel socioeconómico, estudios recientes han demostrado que un nivel socioeconómico y educacional bajo aumenta el riesgo de prematuridad [4].

En lo que a los hábitos se refiere, diversos trabajos han investigado la relación entre el consumo de tóxicos y otros hábitos maternos con la prematuridad. Una revisión sistemática publicada en 2010 concluyó que, a excepción del tabaco, que sí presenta una asociación consistente aunque débil con los nacimientos prematuros, la relación del resto de factores (actividad física intensa, estrés) con la prematuridad era muy baja. Así mismo, un estudio reciente ha demostrado que el consumo de cannabis también es un factor de riesgo, aunque solamente un 1% de las madres admitió consumirlo durante la gestación [4].

Las enfermedades presentes en la gestante antes del embarazo desempeñan un papel importante en la prematuridad, pues incrementan el riesgo de complicaciones y pueden hacer necesario inducir el parto antes de la semana 37 de gestación. Entre ellas destaca la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes mellitus, que aumentan el riesgo de preeclampsia, desprendimiento placentario, rotura uterina o colestasis, que son las principales causas de cesárea y parto pretérmino inducido, además de las complicaciones fetales, como son el sufrimiento fetal agudo y la restricción del crecimiento intrauterino [1].

Por último, en cuanto a los antecedentes obstétricos, se ha visto que el haber tenido un parto prematuro en una gestación anterior aumenta el riesgo de volver a presentarlo en un nuevo embarazo. Una revisión sistemática, publicada en el año 2014, estableció que la recurrencia de partos prematuros estaba significativamente incrementada en todos los tipos de embarazo, pero eran las mujeres con un embarazo gemelar y antecedentes de parto prematuro de feto único las que presentaban mayor riesgo [5]. Además, se ha visto que un intervalo corto entre gestaciones también aumenta el riesgo de parto prematuro.

1.4.2. Gestaciones múltiples y prematuridad

Las gestaciones múltiples, que han experimentado un notable ascenso en los últimos años, incrementan por diez el riesgo de partos prematuros, siendo uno de los principales contribuyentes al aumento de la tasa de prematuridad. Este aumento se ha relacionado con la mayor proporción de madres añosas, que tienen mayor incidencia de embarazos múltiples espontáneos, y con la mayor demanda de técnicas reproducción asistida. Estas técnicas han provocado en la última década un aumento notable de embarazos múltiples desde las empresas privadas, ya que, para conseguir mejores tasas de embarazo, implantaban en la madre varios embriones a la vez. Por ello, en los últimos años se ha abogado desde las instituciones públicas por transferir solamente un embrión cada vez con el objetivo de disminuir estas tasas [6].

1.4.3. Inducción del parto

Por último, el número cada vez mayor de partos inducidos antes de llegar a término, bien por problemas fetales o maternos, es otro de los factores que explica el aumento de las tasas de prematuridad en los países desarrollados.

Tabla 2: Etiología del parto prematuro espontaneo e inducido (modificado de the Born Too Soon Preterm Birth Action Group, 2013).

	Factores de riesgo	Ejemplos
Parto pretérmino espontáneo	Edad materna e intervalo entre gestaciones	Embarazo en la adolescencia, a edades avanzadas, o intervalo corto entre embarazos
	Gestaciones múltiples	Incremento del riesgo de embarazos múltiples por las técnicas de reproducción asistida
	Infecciones	Infecciones del tracto urinario, bacteriuria asintomática, malaria, VIH, sífilis, corioamnionitis, vaginitis bacteriana
	Enfermedades maternas subyacentes	Diabetes mellitus, hipertensión arterial, anemia, asma, enfermedad tiroidea
	Nutricionales	Nutrición inadecuada, déficit de nutrientes
	Hábitos de vida	Tabaquismo, alcoholismo, consumo de drogas, actividad física intensa

	Alteraciones de salud mental	Depresión, violencia de género
	Genética y otros	Predisposición genética, insuficiencia cervical, restricción del crecimiento intrauterino, anomalías congénitas fetales
Parto pretérmino inducido	Parto vaginal inducido o cesárea por indicación obstétrica o fetal	Cesárea previa, placenta ácreta

1.5. ASISTENCIA INICIAL AL RECIÉN NACIDO EXTREMADAMENTE PREMATURO

Los cuidados neonatales inmediatos en los RN prematuros, especialmente en los extremadamente prematuros y los de muy bajo peso, son vitales, ya que determinan el pronóstico y la supervivencia de estos niños. La toma de decisiones respecto a la asistencia es compleja, debido a la gran variabilidad individual de cada gestación y a los múltiples factores involucrados.

En España y en nuestro medio (Comunidad Autónoma del País Vasco), el límite de viabilidad fetal, definido como el grado mínimo de madurez fetal que asegura unas probabilidades razonables de supervivencia sin discapacidad fuera del útero materno, se sitúa en las semanas 23-24 de gestación [7]. Así, se considera obligado realizar tratamiento activo en los RN de 25 semanas o más, mientras que en los extremadamente prematuros de menos de 23 semanas no se realizan medidas de soporte vital, ya que se considera que no serán beneficiosas para el paciente. Existe una zona de incertidumbre en los RN de 23 y 24 semanas de gestación, donde la decisión de ofrecer cuidados tanto obstétricos como neonatales es compleja, y requiere una decisión conjunta y compartida entre el equipo sanitario (obstetras y pediatras) y la familia (**Figura 2**) [7].



Figura 2: Aproximación al manejo del recién nacido menor a 26 semanas de gestación.

La asistencia a los RN extremadamente prematuros comienza ya en la sala de partos, donde los objetivos principales son minimizar la pérdida de calor, establecer la respiración espontánea, y mantener una buena perfusión y gasto cardiaco. La hipotermia debe ser especialmente vigilada, ya que el prematuro extremo tiene más riesgo de sufrirla debido a una baja reserva grasa, al aumento de la superficie cutánea relativa y al deficiente control vasomotor [8]. El objetivo es mantener la temperatura entre $36,1-37^{\circ}\text{C}$, para lo que se utilizan cunas de calor radial con colchones de gel precalentados, toallas calientes y gorro [9]. Así mismo, los extremadamente prematuros tienen la función pulmonar comprometida debido a la debilidad de la musculatura respiratoria y a unos pulmones poco desarrollados y con déficit de surfactante [8], por lo que es necesario proporcionar soporte respiratorio. Las recomendaciones actuales apoyan el uso de CPAP (presión positiva continua en la vía aérea) profiláctico nada más nacer, reservando la intubación para cuando ésta es ineficaz. Además, el uso de CPAP se relaciona con menor necesidad de surfactante exógeno y de esteroides postnatales [9].

Es muy importante evitar la hiperoxia, ya que se asocia a patologías severas, como son la displasia broncopulmonar (DBP) o la retinopatía de la prematuridad (ROP), por lo que la concentración de oxígeno debe estar dirigida a alcanzar saturaciones truncutáneas de oxígeno en torno al 85-90% [9].

Por otro lado, el prematuro extremo tiende a la hipotensión arterial, debido a la incapacidad del sistema nervioso autónomo para mantener un adecuado tono vascular, asociado a otros factores como hipovolemia, sepsis o disfunción cardíaca, por lo que puede ser necesario utilizar drogas vasoactivas inotrópicas (dopamina, dobutamina, noradrenalina) y suero fisiológico (en caso de hipovolemia o falta de respuesta a los mismos), siempre con indicaciones muy restrictivas. El objetivo es conseguir una presión arterial media (PAM) óptima, igual o superior a la edad gestacional [9].

Tras la asistencia en la sala de partos, deben ser trasladados e ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Durante su hospitalización, se debe aportar soporte respiratorio, controlar la estabilidad hemodinámica y la temperatura, monitorizar las alteraciones cerebrales mediante eco-Doppler y registro electroencefalográfico continuo, conseguir un balance hidroelectrolítico adecuado, comenzar con alimentación enteral y soportes nutricionales parenterales y controlar la infección, puesto que estos neonatos son más vulnerables a la sepsis [9].

1.6. MORBILIDAD INMEDIATA

A pesar de los múltiples avances y la espectacular mejoría en la asistencia perinatal a estos RN prematuros extremos, la mayoría de ellos desarrollarán complicaciones en la primera semana de vida (morbilidad inmediata) relacionadas con la gran prematuridad. Entre ellas destacan: enfermedad de membrana hialina, ductus arterioso persistente, sepsis, hemorragia intraventricular y hemorragia parenquimatosa cerebral.

1.6.1. Enfermedad de membrana hialina

La EMH, que afecta prácticamente a la totalidad de los RN extremadamente prematuros, es una patología pulmonar debida al déficit de surfactante y a la falta de maduración pulmonar [10].

La función del surfactante, que comienza a sintetizarse entre las semanas 24 y 28 de gestación, es reducir la tensión superficial de la interfase aire-líquido alveolar, por lo que su déficit produce colapso alveolar, con pérdida de la capacidad residual funcional, y alteraciones de la ventilación-perfusión. Esto se manifiesta en los

neonatos como dificultad respiratoria progresiva, que se hace más marcada entre las 24-48 horas de vida [11].

El pilar del tratamiento de esta enfermedad consiste en la utilización de CPAP y de surfactante [11]. La administración prenatal de corticoides, que estimulan la maduración pulmonar y la síntesis de surfactante, en las gestantes con amenaza de parto prematuro, es el tratamiento profiláctico de elección en esta enfermedad [12].

1.6.2. Ductus arterioso persistente

El DAP es una patología común entre los RN prematuros, producido por la falta de cierre espontáneo del ductus arterioso tras el nacimiento, lo que provoca paso de sangre desde la circulación sistémica a la pulmonar [13].

El signo clínico más característico es la presencia de un soplo continuo en la región infraclavicular izquierda. La sintomatología va a depender de la repercusión hemodinámica del *shunt*, que a su vez depende del tamaño del ductus y de las diferencias de presión entre ambas circulaciones. Cuando el paso de sangre de un sistema a otro es mínimo, el paciente estará asintomático, mientras que si existe repercusión importante, el neonato presentará problemas respiratorios, acidosis metabólica e hipertensión pulmonar [13].

Además, el DAP sintomático se ha relacionado con mayor riesgo de complicaciones tales como la hemorragia intraventricular (HIV), la enterocolitis necrotizante (ECN), la displasia broncopulmonar (DBP) y el éxitus [13].

El tratamiento farmacológico del DAP asociado a la prematuridad se realiza con inhibidores de la ciclooxigenasa, como son el ibuprofeno o la indometacina, con el objetivo de disminuir los niveles de prostaglandinas (que son las que mantienen abierto el ductus). El ibuprofeno se utiliza como fármaco de primera elección por su mejor perfil de seguridad, ya que se ha visto que produce menos problemas gastrointestinales y renales en comparación con la indometacina. Sin embargo, ambas medicaciones no están exentas de complicaciones, por lo que se están realizando estudios para valorar la eficacia del paracetamol, que presenta menos

efectos adversos, como alternativa para el tratamiento farmacológico clásico del DAP [14].

1.6.3. Sepsis

Las infecciones son una de las complicaciones más graves y letales que pueden desarrollar los neonatos de baja edad gestacional durante su ingreso. Los patógenos responsables de estas infecciones son diferentes en la sepsis precoz (antes de las 72 horas de vida) y la tardía (después de las 72 horas). Mientras que en la sepsis precoz destacan *Escherichia coli* y estreptococos del grupo B, en la sepsis tardía predominan estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus* y *Candida Albicans*. A pesar de que la mayoría de infecciones en los RN prematuros extremos son por gram positivos, aquellas producidas por gram negativos y *Candida* son los que se asocian a mayor mortalidad [10].

Los factores de riesgo para desarrollar una sepsis son la prematuridad, el bajo peso al nacimiento (inferior a 1.000 g), el sexo masculino y la inmadurez en la inmunidad (como la hipogammaglobulinemia), además de factores maternos como la ruptura prematura de membranas, la colonización vaginal por *Streptococcus agalactiae*, la fiebre intraparto y la corioamnionitis. Así mismo, algunas actividades terapéuticas como el uso de catéteres venosos centrales, la alimentación parenteral, el uso de corticoides (que disminuyen la secreción ácida gástrica) y la ventilación mecánica prolongada, son estrategias que suponen un mayor riesgo para el desarrollo de sepsis [15].

En algunos neonatos, esta situación se complica y la sepsis evoluciona hacia un shock séptico, caracterizado por fallo multiórgano, con una mortalidad que puede llegar al 71%. Los factores que implican un peor pronóstico son el shock refractario, el desarrollo de insuficiencia renal aguda y la presencia de neutropenia, tiempo de protrombina alargado, sangrado excesivo, acidosis metabólica e hipotermia [15].

Los RN prematuros que desarrollan sepsis, además de una mortalidad aumentada, tienen mayor riesgo a largo plazo de enfermedad pulmonar crónica (DBP), alteraciones del desarrollo neurológico (parálisis cerebral, retraso mental y

psicomotor), déficit visual y auditivo. Por lo tanto, es una complicación grave que debe tratarse precozmente para evitar la mortalidad y las secuelas a largo plazo [15].

1.6.4. Hemorragia de la matriz germinal – hemorragia intraventricular

La hemorragia de la matriz germinal - intraventricular (HIV) es la lesión cerebral más común en los RN prematuros. Se han propuesto varios mecanismos responsables de la misma, aunque muchos de ellos solo son hipótesis. En primer lugar, se cree que la hipotensión y el bajo gasto cardiaco que experimentan los RN prematuros al nacimiento pueden provocar una disminución del flujo sanguíneo cerebral, que, sumado a la inmadurez de los mecanismos de autorregulación del flujo, pueden provocar la aparición de HIV. Además, algunas comorbilidades como el DAP se han asociado a un riesgo mayor de HIV. En segundo lugar, parece que ciertas enfermedades desarrolladas antes del nacimiento como la corioamnionitis materna incrementan el riesgo de HIV; no obstante, no se conoce el mecanismo por el cual se produce [16].

Aproximadamente un tercio de los RN desarrollan, tras la HIV, ventriculomegalia posthemorrágica (VPH) debida a fibrosis de las granulaciones aracnoideas, fibrosis meníngea y gliosis subependimaria, que conlleva una alteración en la absorción y circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) y produce dilatación ventricular. En la mayoría de las ocasiones, la HIV suele ser asintomática y se detecta mediante ecografía craneal, mientras que la VPH, por su parte, se presenta con síntomas de hidrocefalia como aumento del perímetro craneal, abombamiento de la fontanela y separación de las suturas [16].

La HIV no requiere tratamiento, por lo que sólo se tratan aquellos casos que evolucionan a hidrocefalia. En muchos casos, los síntomas derivados de la hidrocefalia son transitorios y se tratan con punciones lumbares repetidas. En otros casos, este tratamiento no es suficiente y es necesario realizar una intervención quirúrgica. Se prefieren los tratamientos temporales, como el reservorio ventricular y el shunt ventrículo-subgaleal, hasta que el neonato alcance más edad y mejor estado inmunitario. Aquellos que, tras el tratamiento temporal, presenten síntomas de

hidrocefalia, serán candidatos a un tratamiento definitivo mediante derivación ventrículo-peritoneal o ventriculostomía del tercer ventrículo [16].

1.6.5. Hemorragia parenquimatosa cerebral

La hemorragia parenquimatosa cerebral ocurre aproximadamente en 3,5 de cada 1.000 nacimientos, con una incidencia mayor a menor edad gestacional (1% en los niños nacidos entre 38-42 semanas y 50% en los nacidos entre 24-30 semanas) [17].

Los factores relacionados incluyen, entre otros, el parto por vía vaginal, puntuaciones bajas en el test de Apgar, la enfermedad de membrana hialina, la hipoxia, la persistencia del ductus arterioso, la trombocitopenia o la hiper-hipotensión. El factor pronóstico más importante que determina la morbimortalidad de esta enfermedad es la extensión del sangrado: los grados 1-2 se asocian con alteraciones del desarrollo, mientras que los grados 3 y 4 están asociados a retraso mental y parálisis cerebral. En última instancia, hasta el 85% de los RN que sobreviven a la hemorragia cerebral neonatal presentarán disfunción cognitiva, muchos de ellos con necesidades educacionales especiales [17].

Además, en muchos casos se desarrolla hidrocefalia post-hemorrágica, que causa expansión del sistema ventricular con la consecuente compresión del tejido cerebral, lo que se ha relacionado con el desarrollo a largo plazo de epilepsia, parálisis cerebral y dificultades de aprendizaje [17].

1.7. MORBILIDAD A MEDIO PLAZO

Gracias al mejor conocimiento y manejo de las patologías que desarrollan estos RN extremadamente prematuros al nacimiento, en los últimos años las tasas de supervivencia han mejorado notablemente; no obstante, es frecuente que estos neonatos desarrollen complicaciones a medio plazo entre las que destacan: displasia broncopulmonar, retinopatía de la prematuridad, enterocolitis necrotizante, anemia de la prematuridad, discapacidad motora y comunicación interauricular.

1.7.1. Displasia broncopulmonar

La DBP es una enfermedad pulmonar crónica secundaria a múltiples factores, que, añadidos a la inmadurez fisiológica del prematuro, provocan una disminución del

crecimiento pulmonar, tanto de la vía aérea como de los vasos sanguíneos, produciendo una limitación de la función respiratoria de grado variable.

El término displasia broncopulmonar fue acuñado por primera vez en 1967 para describir la secuela final del distrés respiratorio del RN tratado con ventilación mecánica. A esta primera descripción se la conoce hoy en día como “antigua DBP”. Actualmente, debido a la mayor supervivencia de RN extremadamente prematuros, se está viendo otra forma de enfermedad pulmonar, llamada “nueva DBP”, secundaria a la interrupción del crecimiento pulmonar distal y que se manifiesta como limitación funcional al ejercicio, hipertensión pulmonar y pobre tolerancia a las infecciones respiratorias [18].

En los primeros años de vida, los niños diagnosticados de DBP muestran signos importantes de obstrucción al flujo aéreo, lo que se diagnostica mediante espirometría por la obtención de valores anormales (FEV_1 , FEF_{25-75} y FEV_1/FVC menos 1,5 zeta-score), y mayor incidencia de episodios de sibilancias y/o asma [29]. Estas alteraciones no experimentan una mejoría a lo largo del tiempo y tienden a persistir hasta la edad adulta. Por ello, los adultos que fueron extremadamente prematuros y desarrollaron DBP, presentan una función pulmonar anormal comparada con los adultos que también fueron prematuros extremos pero no desarrollaron DBP [19].

Para prevenir su aparición, se debe intentar estabilizar al RN tras el nacimiento con el menor soporte respiratorio y oxígeno posible. No obstante, se ha demostrado que la mortalidad aumenta con concentraciones menores de oxígeno, por lo que hay que valorar con cautela cuáles son las concentraciones óptimas de oxígeno a administrar.

1.7.2. Retinopatía de la prematuridad

La ROP es una patología vasculoproliferativa de la retina que ocurre en los RN prematuros expuestos a concentraciones elevadas de oxígeno. Por ello, la principal medida para evitar su aparición consiste en limitar la administración de oxígeno, proporcionándolo solo en aquellos casos que sea realmente necesario, lo que se ha visto que reduce la incidencia de esta enfermedad [20].

Se han descrito dos fases en la ROP: una primera fase (vasoconstrictiva) donde la hiperoxia provoca una supresión del desarrollo de los vasos retinianos y una vasoconstricción de los existentes, debido a inhibición del factor de crecimiento endotelial (VEGF), y una segunda fase (vasoproliferativa) que tiene lugar al empezar a recibir oxígeno ambiente, y que se caracteriza por vasodilatación y vasoproliferación de vasos en el vítreo, debido a elevaciones en el VEGF.

Con el objetivo de detectar precozmente su aparición y establecer un tratamiento inmediato, está indicado la realización de cribado de ROP en los prematuros de menos 30 semanas y menores de 1.500 g, según las guías de la Academia Americana de Pediatría, mediante la exploración con oftalmoscopio del fondo de ojo [20].

Una vez instaurada la retinopatía, existen varios tratamientos para evitar su progresión. Los dos que se han utilizado clásicamente son la crioterapia y la fotocoagulación con láser. La crioterapia actualmente está en desuso, mientras que la fotocoagulación con láser, que tiene como objetivo coagular retina periférica para disminuir la proliferación de nuevos vasos, es la técnica ideal desde hace muchos años. No obstante, ambos tratamientos causan destrucción de la retina, lo que conlleva una pérdida importante del campo visual. Por ello, se están probando nuevos tratamientos como la administración intravítrea de bevacizumab, que al inhibir el VEGF, puede reducir el desarrollo de esta enfermedad [20].

1.7.3. Enterocolitis necrotizante

La ECN es la complicación gastrointestinal más grave de los RN extremadamente prematuros, afectando a aproximadamente 1 de cada 1.000, siendo mayor su incidencia cuanto menor es la edad gestacional y más bajo el peso al nacer [10].

La etiología de la ECN no se conoce con exactitud, pero se cree que existen ciertos factores que, unidos a la prematuridad, favorecen el desarrollo de esta enfermedad: colonización bacteriana intestinal anormal, barrera intestinal poco desarrollada, alteraciones del flujo sanguíneo intestinal y uso de alimentación enteral. El resultado final es la necrosis del intestino, con o sin perforación asociada [10].

La forma clásica de presentación incluye síntomas digestivos, como retraso en el vaciado gástrico, distensión abdominal y sangre en heces, junto con signos sistémicos como aspecto séptico, apneas y alteraciones hemodinámicas. El curso suele ser de empeoramiento progresivo, con abdomen cada vez más distendido y doloroso a la palpación [21]. En ocasiones, el tiempo desde que aparecen los síntomas hasta que se desarrolla una necrosis intestinal extensa es corto, limitando la capacidad para realizar cualquier intervención terapéutica. Por ello, la mortalidad de la ECN es alta, en torno al 30-40%. Además, en aquellos que sobreviven a la enfermedad, suelen darse complicaciones a largo plazo tales como retraso del crecimiento, síndrome de intestino corto y déficits neurológicos [10].

Dado que no se conoce la etiología de la enfermedad, es difícil establecer protocolos de prevención con evidencia científica. No obstante, diversos estudios han sugerido que la lactancia materna y el uso de una leche humana exclusivamente reducen significativamente el riesgo de ECN. Otras estrategias sugieren el uso de probióticos, los cuales han sido ampliamente estudiados y han demostrado reducir el riesgo de ECN. No obstante, la falta de información sobre las dosis adecuadas, la inexistencia de un preparado aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) y el riesgo de sepsis inducida por probióticos han limitado su uso. Así mismo, se cree que reduciendo el uso de antibioticoterapia empírica y de inhibidores de bomba de protones puede verse una reducción del riesgo de ECN [10].

1.7.4. Anemia de la prematuridad

La anemia es una patología de etiología multifactorial muy prevalente entre los RN prematuros. Por un lado, el hecho de que se produzca el nacimiento antes de finalizar el 3º trimestre de gestación provoca que estos RN no reciban el suficiente aporte de hierro desde la placenta y que no puedan finalizar la eritropoyesis fetal de forma correcta. Por otro lado, la incapacidad de la médula ósea para satisfacer las necesidades cada vez mayores de hematíes (debidas al gran crecimiento que experimentan estos neonatos durante los primeros meses de vida), es otra de las causas de anemia. Además, estos RN presentan niveles inadecuados de eritropoyetina debido a que su síntesis tiene lugar en el hígado, órgano que, en comparación con el riñón, es menos sensible a los niveles de bajos de hemoglobina y

a las situaciones de hipoxia. Por último, la necesidad de realizar extracciones de sangre durante el ingreso es otra causa de anemia, siendo además más frecuentes en los RN más prematuros, que son los que tienen menores niveles de hematíes circulantes [22].

Para intentar aumentar los niveles de hemoglobina, el único tratamiento útil son las transfusiones de hematíes [22].

1.7.5. Discapacidad motora

Las alteraciones del desarrollo motor son una consecuencia frecuente derivada del nacimiento prematuro, siendo la parálisis cerebral infantil (PCI) la forma más grave, aunque hay un porcentaje de niños con déficits motores que no presentan PCI.

Se estima que aproximadamente un 8-9% de los nacidos entre 22-32 semanas y un 14% de los nacidos entre 22-25 semanas desarrollan PCI, presentándose en la mayor parte de los RN extremadamente prematuros como parálisis espástica bilateral [10]. Por otro lado, entre los niños que presentan alteraciones motoras sin PCI, la prevalencia es de 40,5/100 para la discapacidad leve y de 19/100 para la moderada, en comparación con una prevalencia de 1-5/100 en el resto de niños [23].

No se conoce la causa exacta por la que la prematuridad contribuye de forma tan notable a las discapacidades motoras, aunque un estudio realizado por la NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) destacó que la presencia de leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular (HIV) grados 3 y 4, la administración postnatal de corticoides y el género masculino eran factores de riesgo para el desarrollo de PCI, mientras que la administración prenatal de corticoides disminuía el riesgo [19].

Estos déficits motores, además de afectar a la esfera motora, tienen consecuencias a nivel social, educacional y del comportamiento, y en muchas ocasiones, no llegan a recuperarse nunca, manteniéndose durante la adolescencia y la edad adulta [23].

1.7.6. Comunicación interauricular

Los defectos septales auriculares representan el 10-15% de todas las cardiopatías congénitas. La comunicación auricular (CIA) pone en contacto la aurícula izquierda

con la derecha; sin embargo, si son defectos pequeños (definidos como aquellos que tienen $Q_p/Q_s < 2/1$), no tienen repercusión sobre la hemodinámica cardíaca. Por su parte, los defectos medianos y grandes, a pesar de que no suelen provocar síntomas hasta la edad adulta, producen una sobrecarga de volumen en las cavidades derechas, lo que en la infancia puede presentarse como infecciones respiratorias de repetición. En el adulto, la CIA puede producir síntomas de insuficiencia cardíaca, habitualmente en los pacientes en la cuarta década de la vida, taquiarritmias supraventriculares, por el progresivo aumento de tamaño de la aurícula derecha, y en un 5-10% de los pacientes puede aparecer hipertensión pulmonar [24].

La CIA más prevalente es la tipo ostium secundum, que representa el 70% de todos los defectos interauriculares. En segundo lugar, la CIA ostium primum representa el 20% de los casos, mientras que los defectos del seno venoso (10%) y los del seno coronario (1%) son menos frecuentes [24].

El cierre de los defectos septales interauriculares está indicado en niños siempre que exista un *shunt* significativo. La edad óptima para proceder a su cierre son los 3-5 años. La cirugía de la CIA es una técnica segura y eficaz en un centro con experiencia, con una mortalidad quirúrgica que tiende a cero. Sin embargo, en los últimos años, el tratamiento de las CIA mediante cierre percutáneo por radiología intervencionista es el electivo [24].

1.8. MORTALIDAD

En lo que a la mortalidad de los RN extremadamente prematuros se refiere, se ha observado una tendencia a la baja en las últimas décadas en la mayor parte de los países desarrollados, llegando a alcanzar cifras de supervivencia de alrededor del 74%, gracias a los continuos avances en el manejo perinatal y neonatal de estos pacientes [10]. No obstante, estas cifras varían en función del grado de prematuridad, el sexo (varones) y el peso para la edad gestacional.

Identificar la etiología de las muertes en estos casos es una tarea de gran importancia pero compleja, ya que generalmente estos RN presentan múltiples comorbilidades y es difícil establecer cuál constituye la causa final de la muerte. Algunos estudios

sugieren que la gran inmadurez, la cual afecta a todos los niveles del organismo, es la responsable de la mayor parte de las muertes; encontrándose en segundo lugar las patologías pulmonares, principalmente el síndrome de distrés respiratorio y la DBP. Además, algunos estudios han observado que en los últimos años la ECN está siendo una de las principales causas de muerte, particularmente en los nacidos entre las semanas 26 y 27 [10].

Un estudio retrospectivo publicado este año 2017 ha estudiado algunos factores perinatales y maternos que contribuyen a la mortalidad de los RN extremadamente prematuros [25]. Así, se ha visto que la corioamnionitis materna es un factor de riesgo de muerte por sepsis, y que la administración de corticoides antenatales puede disminuir las muertes por HIV, problemas respiratorios y asfixia. Además, se estudió la asociación de la edad materna con la mortalidad, observándose que no había diferencias significativas entre los neonatos que fallecieron y los que sobrevivieron. No obstante, se conoce que el riesgo de desarrollar algunas patologías que pueden llevar a la muerte es mayor dependiendo de la edad materna. Así, la ECN se da en madres más jóvenes mientras que la asfixia perinatal es más frecuente en madres añosas. En cuanto al momento del fallecimiento, en caso de enfermedades respiratorias y HIV, los RN mueren por lo general en las dos-tres primeras semanas de vida, mientras que en el caso de la sepsis lo hacen mucho antes [25].

2. CASUÍSTICA

2.1. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1.1. Diseño

Estudio retrospectivo, observacional, por revisión de historias clínicas de los RN extremadamente prematuros, definidos como aquellos RN vivos con una edad gestacional inferior a 28 semanas.

2.1.2. Ámbito

Hospitalizados en la Sección de Neonatología del Hospital Universitario Donostia (HUD) desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 2015.

2.1.3. Variables

Los datos se han obtenido de la base de datos de los RN prematuros extremos de la Sección de Neonatología del HUD. Además, se ha consultado otra base de datos, específica de los RN de menos de 1.500 gramos, de las consultas de seguimiento longitudinal pertenecientes al Programa Nacional SEN-1500, para evitar posibles pérdidas.

Las variables analizadas han sido las siguientes: edad materna, patologías maternas previas, consumo de tóxicos, antecedentes obstétricos, antecedentes de aborto, tipo de gestación, gestación espontánea o artificial, complicaciones de la gestación, finalización de la gestación, vía del parto, tasa de nacimientos extremadamente prematuros, semanas de gestación, sexo, puntuación Apgar, manejo inicial, peso, longitud, perímetro cefálico, morbilidad inmediata, morbilidad a medio plazo, tasa de mortalidad y causas.

2.1.4. Análisis estadístico

Se diseñó una base de datos en Excell® para la recogida de las variables. Se depuró la base de datos para eliminar incongruencias (fuera de rango lógico). Con la base de datos definitiva, se ha realizado un análisis estadístico descriptivo (medias, medianas, rangos y frecuencias).

2.1.5. Consentimiento y confidencialidad de los datos

Una vez establecido el tema del TFG a desarrollar, se realizó un informe que se remitió al Comité de Ensayos e Investigación (CEIC) del HUD. El CEIC informó favorablemente el proyecto de investigación (TFG) (se adjunta como anexo), de acuerdo con la normativa actual, no precisando consentimiento informado.

Se han seguido todas las instrucciones de confidencialidad en el manejo de las historias clínicas, base de datos y memoria científica.

2.2 RESULTADOS

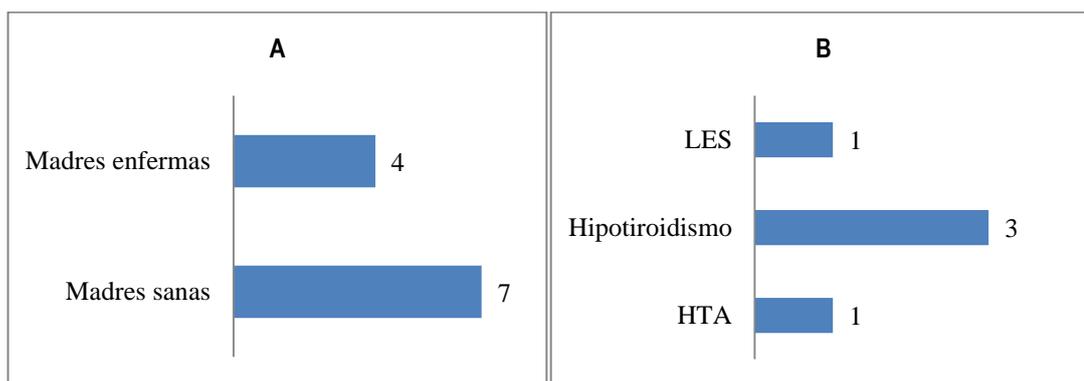
2.2.1. Gestantes

2.2.1.1. Antecedentes personales y obstétricos

Se analizaron la edad de las gestantes, la presencia de patologías médicas previas al embarazo, los hábitos tóxicos y los antecedentes obstétricos.

La edad media de las gestantes fue de 33,5 años, con un rango de 26-43 años. Siete de ellas eran mujeres sanas (sin ninguna patología subyacente importante), mientras que cuatro presentaban alguna enfermedad, observándose tres casos de hipotiroidismo, uno de hipertensión arterial (HTA) y otro de lupus eritematoso sistémico (LES) (**Figuras 3a y 3b**). No constaban los antecedentes médicos en la historia clínica de una de las gestantes.

Respecto a los hábitos tóxicos, una de las gestantes era fumadora y otra consumidora de cannabis (**Figura 4**). Por último, en cuanto a los antecedentes obstétricos, siete gestantes eran nulíparas y tres multíparas, habiendo tenido una de ellas un parto pretérmino, y seis de las gestantes habían sufrido abortos previos (**Figuras 5a y 5b**). No se pudieron obtener los antecedentes obstétricos de una de las gestantes.



Figuras 3a y 3b: antecedentes patológicos de las gestantes. A: proporción de madres sanas y enfermas. B: número de casos de cada enfermedad. LES: lupus eritematoso sistémico; HTA: hipertensión arterial

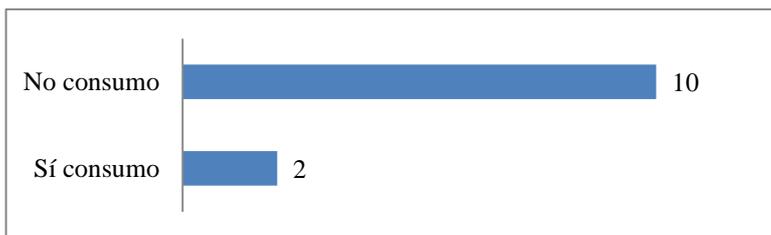


Figura 4: distribución de las gestantes según consumo de tóxicos (tabaco, alcohol, u otras drogas).

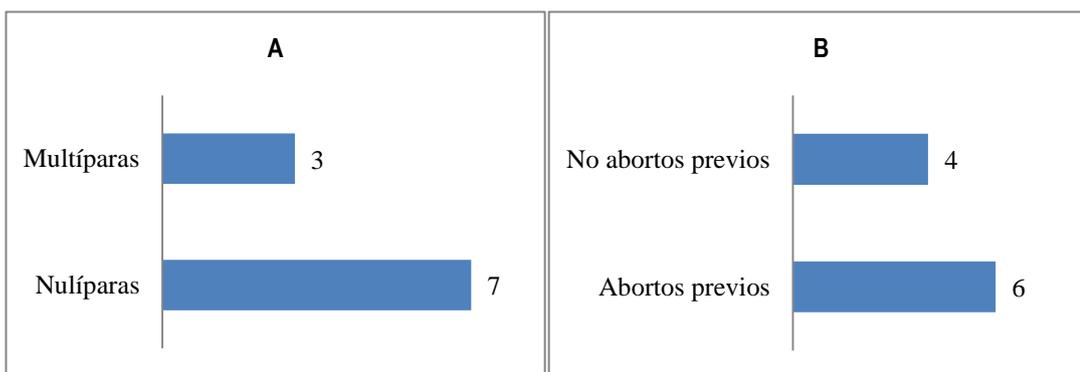
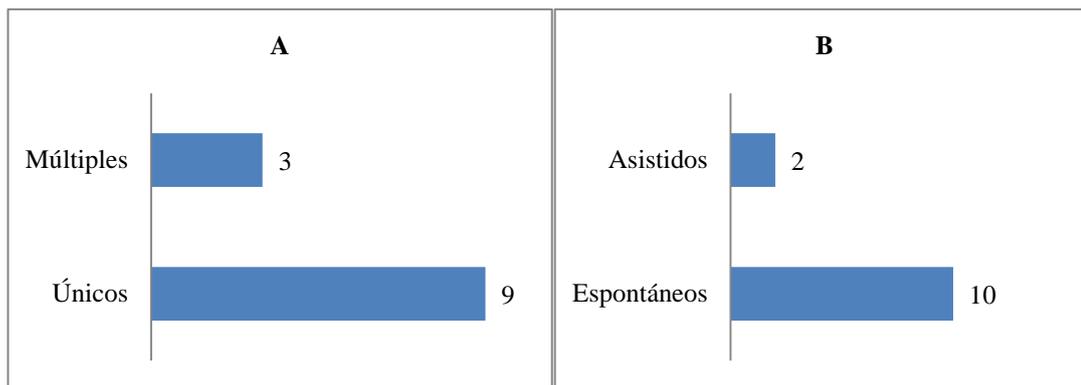


Figura 5a y 5b: distribución de las gestantes por antecedentes obstétricos. A: proporción de nulíparas y múltiparas; B: proporción de gestantes con antecedentes de abortos previos.

2.2.1.2. Tipo de gestación

Se distribuyen en nueve embarazos únicos y tres múltiples (dos gemelares y uno triple) tal y como se muestra en la **Figura 6a**. De las doce gestaciones, dos (16%) fueron por técnicas de reproducción asistida, una por estimulación ovárica y otra por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIV-TE), que dieron lugar a dos de los tres embarazos múltiples. Las restantes 10 gestaciones (84%) fueron conseguidas de forma espontánea (**Figura 6b**). Todas las gestantes, a excepción de una, siguieron de forma adecuada las consultas y los controles de embarazo.

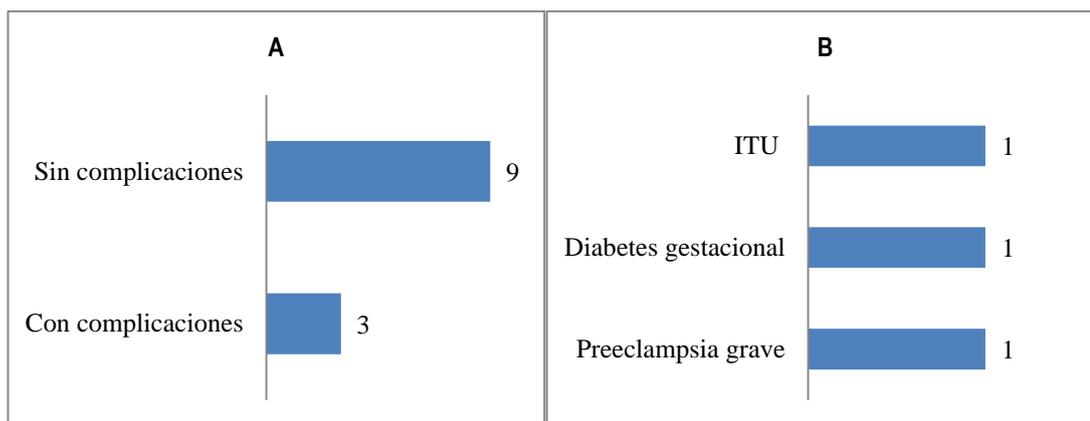


Figuras 6a y 6b: A: número de embarazos múltiples y únicos; B: número de embarazos conseguidos de forma espontánea y por técnicas de reproducción asistida.

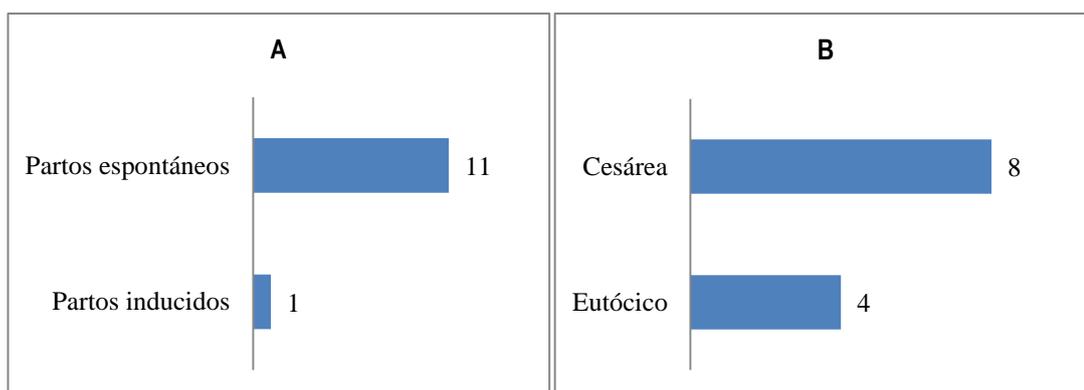
2.2.1.3. Complicaciones desarrolladas durante el embarazo e inducción del parto

Durante el embarazo, nueve de las gestantes no desarrollaron ninguna complicación, mientras que tres presentaron preeclampsia grave (1 caso), diabetes gestacional (1 caso) e infección del tracto urinario (ITU) (1 caso), como se expone en las **Figuras 7a y 7b**. En la gestante que desarrolló preeclampsia grave fue necesario inducir el parto por presentar registro cardiotocográfico anómalo, mientras que en el resto de gestantes el comienzo del parto fue espontáneo, presentando dinámica de parto y rotura prematura de membranas antes de la semana 28 de gestación (**Figura 8a**).

En ocho casos el embarazo se finalizó mediante cesárea, mientras que en cuatro el parto fue eutócico (**Figura 8b**). Las razones de finalizar el parto mediante cesárea fueron: desarrollo de preeclampsia (1 caso), sospecha de corioamnionitis (2 casos), presentación transversa (1 caso), de pies (1 caso), de nalgas (2 casos) y embarazo triple (1 caso). Así mismo, de los cuatro partos eutócicos, uno tuvo que ser instrumentado mediante espátulas.



Figuras 7a y 7b: distribución de las gestantes según el desarrollo de complicaciones durante el embarazo. A: número de embarazos sin complicaciones frente a embarazos complicados. B: complicaciones sufridas y número de casos de cada una de ellas. ITU: infección del tracto urinario



Figuras 8a y 8b: finalización de la gestación. A: partos inducidos frente a partos de comienzo espontáneo; B: vía de finalización de la gestación (cesárea o eutócico)

2.2.2. Tasas de prematuridad, semanas de gestación y sexo

De los 6.389 nacimientos, datos del Instituto Vasco de Estadística (Eustat), que se produjeron en los hospitales de Gipuzkoa durante el año 2015, 460 fueron partos prematuros, lo que supone un 7% de los nacimientos. De ellos, 16 nacieron antes de la semana 28 de gestación, todos ellos en el HUD, lo que equivale a 3,6% de los nacimientos pretérmino y un 0,25% sobre el total (**Figuras 9a y 9b**).

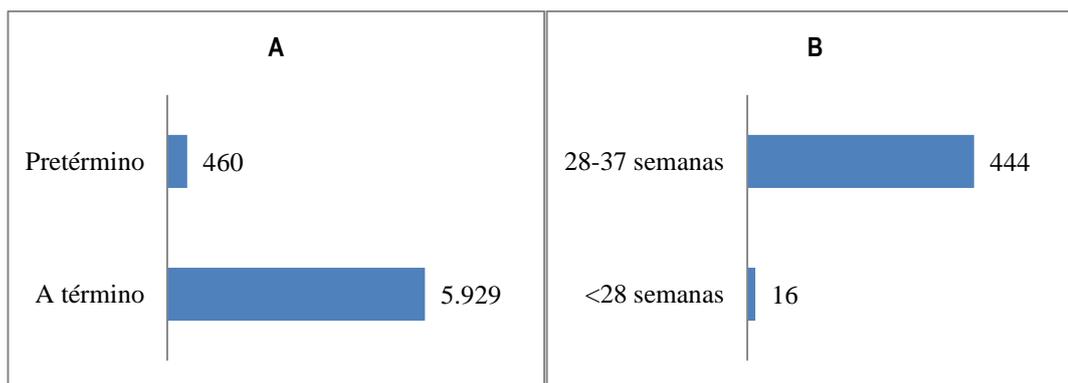
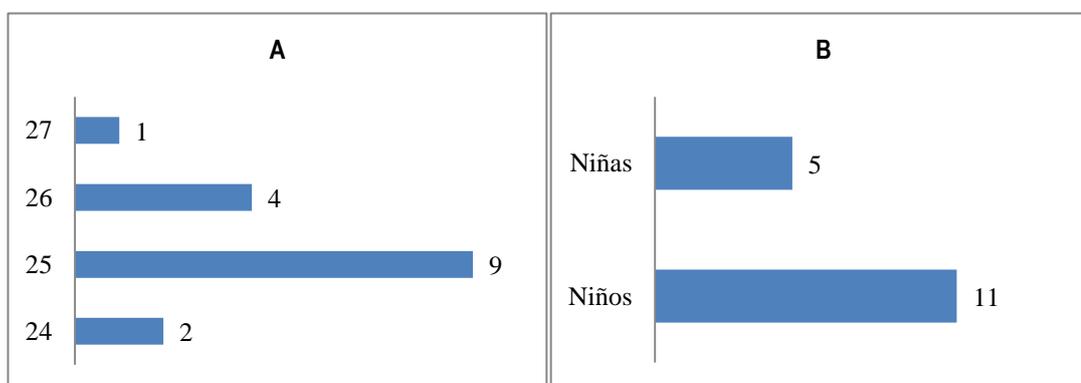


Figura 9: distribución de los nacimientos producidos en Gipuzkoa en el año 2015. A: número de nacimientos a término frente a nacimientos pretérmino; B: número de nacimientos extremadamente prematuros (<28 semanas) sobre el total de pretérminos.

De ellos, nueve (56%), nacieron en la semana 25 de gestación. El resto de RN extremadamente prematuros fueron, por orden de frecuencia: cuatro en la semana 26, (25%), dos en la semana 24 (13%) y uno en la semana 27 (6%) (**Figura 10a**). En cuanto al sexo, once fueron niños (69%) y cinco niñas (31%) (**Figura 10b**).



Figuras 10a y 10b: distribución de los nacimientos extremadamente prematuros. A: por semanas de gestación; B: por sexo.

2.2.3. Valoración inicial y manejo de los recién nacidos

Todos los RN fueron asistidos por un pediatra en la sala de partos, realizándose test de Apgar y reanimación neonatal. Las puntuaciones obtenidas en dicho test (al

primer minuto y a los cinco minutos de vida), fueron de 5 al primer minuto (rango: 3-9) y de 8 a los cinco minutos (rango: 6-10) (**Figura 11**).

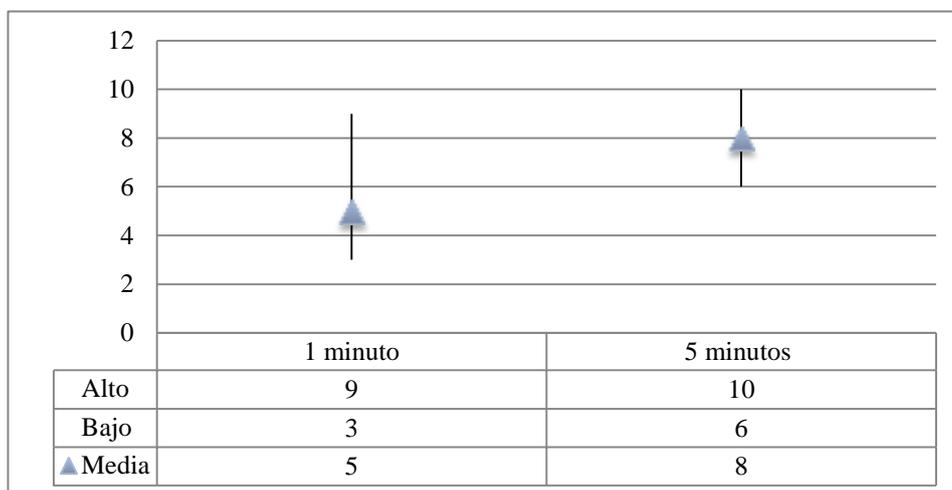


Figura 11: puntuaciones medias y rangos obtenido en el Test de Apgar al primer minuto y a los cinco minutos de vida.

Así mismo, se analizaron el peso, la longitud y el perímetro cefálico: peso medio, 788 g; longitud media, 33 cm; y perímetro cefálico medio, 23 cm (**Tabla 3**).

Tabla 3: media y rangos de peso, longitud y perímetro cefálico.

	Media	Rango
Peso (g)	788	625-990
Longitud (cm)	33	30-40
Perímetro cefálico (cm)	23	21-26

Todos los RN precisaron reanimación neonatal, realizándose aspiración de secreciones, medidas para evitar la pérdida de calor y proporcionando soporte respiratorio. En 10 de los 16 neonatos se logró la estabilización mediante ventilación no invasiva con presión positiva intermitente (VPPI), mientras que en seis fue necesaria ventilación mecánica con intubación orotraqueal. Todos los casos fueron trasladados tras su estabilización a la UCIN.

2.2.4. Morbilidad

2.2.4.1. Morbilidad inmediata

Las enfermedades desarrolladas durante los siete primeros días del nacimiento, definidas como morbilidad inmediata, fueron, por orden de mayor a menor frecuencia, las siguientes: enfermedad de membrana hialina (EMH) (15 casos), ductus arterioso persistente (DAP) (11 casos), sepsis (9 casos), hemorragia intraventricular (HIV) (7 casos) y hemorragia parenquimatosa cerebral (4 casos) (**Figura 12**).

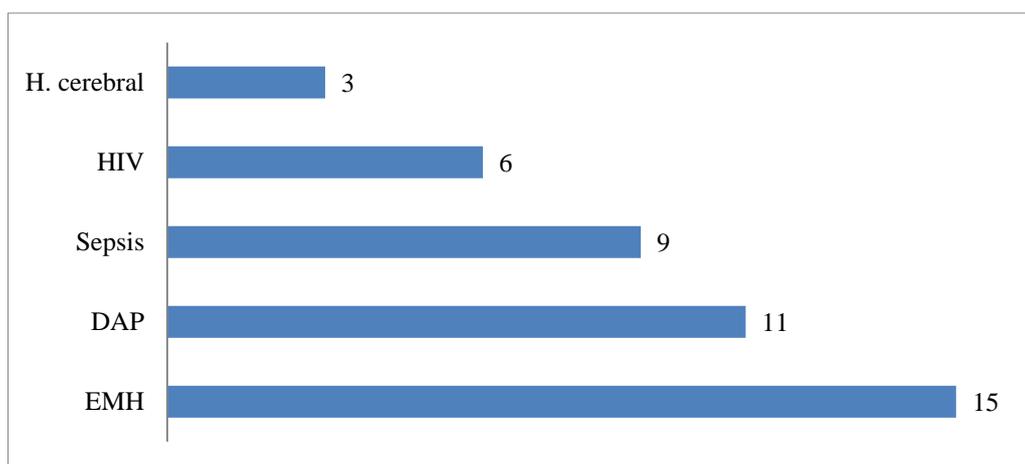


Figura 12: enfermedades desarrolladas por los recién nacidos extremadamente prematuros en los primeros días del nacimiento de menor a mayor frecuencia y nº de casos por cada enfermedad. H. cerebral: Hemorragia cerebral; HIV: Hemorragia intraventricular; DAP: ductus arterioso persistente; EMH: enfermedad de membrana hialina.

2.2.4.2. Morbilidad a medio plazo

Se realizó un seguimiento en las consultas de Neonatología, Neumología y Neurología Pediátrica para valorar la morbilidad a medio plazo, definida como aquellas aparecida entre los 7 primeros días de vida y los 12 meses, obteniéndose los siguientes resultados: anemia de la prematuridad (13 casos), DPB (8 casos), ROP (7 casos), CIA (5 casos), discapacidad motora (2 casos) y enterocolitis necrotizante (ECN) (1 caso) (**Figura 13**).

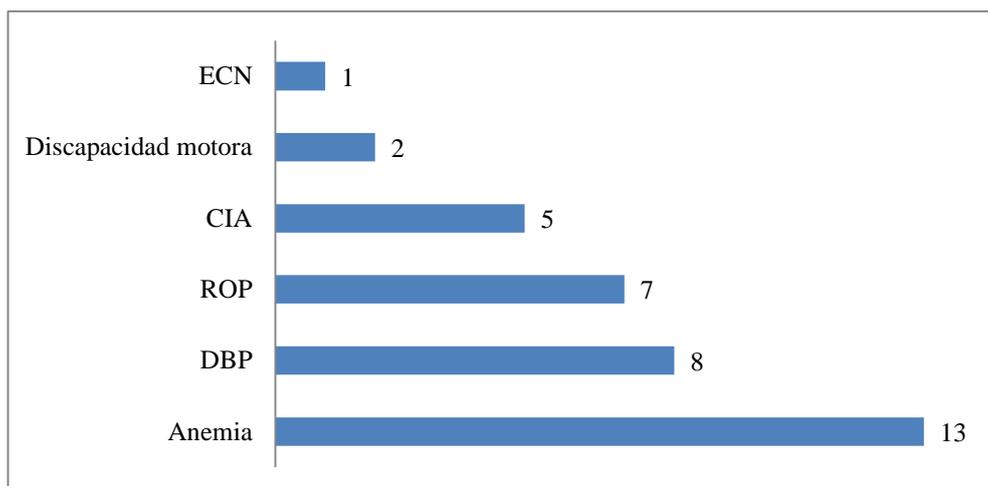


Figura 13: enfermedades desarrolladas a medio plazo por los recién nacidos extremadamente prematuros.
 ECN: enterocolitis necrotizante; CIA: comunicación interauricular; ROP: retinopatía de la prematuridad; DBP: displasia broncopulmonar.

2.2.5. Mortalidad

Durante su ingreso, cuatro (25%) de los RN presentaron complicaciones graves que tuvieron un desenlace fatal, finalizando en parada cardiorrespiratoria y éxitus. Las causas de estos fallecimientos fueron: shock hemorrágico (2 casos), shock séptico (1 caso) y fallo respiratorio agudo secundario a hemorragia pulmonar grave (1 caso). Atendiendo a las semanas de gestación, tres de los cuatro fallecidos habían nacido en la semana 25, mientras que uno lo hizo en la semana 26 (**Tabla 4**).

Tabla 4: número de fallecimientos de RN extremadamente prematuros según semanas de gestación y causas.

Semanas de gestación	Nº nacimientos	Fallecimientos	Causas
24	2	0	-
25	9	3	- Shock hemorrágico (2 casos) - Shock séptico (1 caso)
26	4	1	Hemorragia pulmonar grave
27	1	0	-

2.3. DISCUSIÓN

2.3.1. Factores maternos y gestacionales que contribuyen a la prematuridad

2.3.1.1. Análisis de la edad materna, los hábitos tóxicos, los antecedentes médicos y los antecedentes obstétricos como causas de prematuridad

La edad materna, los hábitos tóxicos, determinadas patologías médicas previas al embarazo y los antecedentes de parto prematuro son factores que aumentan el riesgo de nacimientos pretérmino, por lo que se han analizado estas variables en las gestantes del estudio.

En primer lugar, analizando la edad de las gestantes, se vio que ninguna madre era adolescente y sólo cuatro eran añosas, grupos en los que se sabe que los partos prematuros están incrementados, por lo que, al tratarse de pocos casos, no se pudo analizar la importancia de la edad materna en los partos pretérmino. Lo mismo ocurre con los hábitos tóxicos, pues solo una gestante era fumadora y otra consumidora de cannabis, lo que también constituye una muestra pequeña y no representativa. En cuanto a la presencia de enfermedades maternas crónicas, cuatro gestantes presentaban alguna enfermedad, siendo la más frecuente el hipotiroidismo (tres casos), que se sabe que puede afectar al feto provocando nacimientos prematuros y/o de bajo peso [26].

En cuanto a los antecedentes obstétricos, varios estudios han demostrado que el haber presentado un parto prematuro previo aumenta el riesgo de volver a tenerlo en un nuevo embarazo. En nuestra serie, tres de las gestantes eran multíparas y sólo una de ellas tuvo un parto prematuro previo, por lo que no es posible valorar su relación con la prematuridad. Por último, se observó que la mitad de las gestantes habían tenido abortos espontáneos previos; sin embargo, no se ha podido estudiar la causa de los mismos, y por tanto su implicación con la prematuridad, por no disponer de la historia ginecológica completa de las gestantes.

2.3.1.2. Gestaciones múltiples como causa de prematuridad

Las gestaciones múltiples se ha visto que son uno de los principales factores de riesgo para sufrir partos pretérminos. En este TFG, tres embarazos fueron múltiples

(dos gemelares y uno triple). Si analizamos a los RN por separado, se observa que siete de los prematuros extremos, es decir, casi la mitad, fueron fruto de gestaciones múltiples, lo que implica que este tipo de embarazos aumenta el riesgo de partos pretérminos, de acuerdo con la bibliografía revisada.

A nivel mundial, una de las principales causas del incremento de estos embarazos es el uso cada vez mayor de técnicas de reproducción asistida, lo que a su vez aumenta el número de nacimientos pretérminos. Este hecho también se ha podido observar en nuestro estudio, ya que de los tres embarazos múltiples, dos fueron con estas técnicas.

2.3.1.3. Complicaciones desarrolladas en el embarazo e inducción del parto como causas de prematuridad

Durante el embarazo, la mayoría de las gestantes no desarrollaron ninguna complicación, a excepción de tres de ellas (preeclampsia grave, diabetes gestacional e infección del tracto urinario). No obstante, solamente en la preeclampsia grave fue necesario inducir el parto.

La preeclampsia se asocia a un incremento en la morbimortalidad tanto materna como fetal y es una de las principales causas de inducción del parto antes del término. En caso de desarrollar preeclampsia grave junto con deterioro del estado fetal, como es este caso, se debe proceder a la finalización inmediata de la gestación [27].

Por su parte, las infecciones del tracto urinario también se han asociado con los partos prematuros. Se cree que las citoquinas y prostaglandinas producidas en respuesta a la colonización de los microorganismos pueden inducir las contracciones uterinas y el inicio del parto antes del término [28]. Por último, algunos estudios han sugerido que el riesgo de nacimientos pretérmino está incrementando en las madres que desarrollan diabetes gestacional, existiendo una relación entre los niveles elevados de glucosa y el nacimiento prematuro [29]. En cualquiera de estos dos últimos casos, al tratarse de un caso aislado por cada enfermedad, no podemos establecer su implicación en los partos pretérmino.

2.3.2. Análisis y comparación de las tasas de prematuridad

Se ha comparado la tasa de prematuridad observada en este trabajo con datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), del Instituto Vasco de Estadística (Eustat) y con datos de Estados Unidos (EEUU), recogiendo de forma gráfica dichos datos en la **Figura 14**.

Según el INE, durante el año 2015 se produjeron en España 420.290 nacimientos, de los cuales 26.935 (6,4%) fueron pretérmino, y de ellos 1.015 (3,7% de los pretérmino y 0,24% del total de nacimientos) fueron extremadamente prematuros [30].

Según los datos de Eustat, en la Comunidad Autónoma Vasca hubo 18.936 nacimientos durante el año 2015, con 1.327 partos de menos de 37 semanas, lo que equivale a un 7% de todos los nacimientos [31]. No se ha podido recoger la tasa de extremadamente prematuros por no publicar Eustat estadísticas sobre los nacidos menores a 28 semanas.

Por último, los datos del año 2015 sobre la incidencia de nacimientos prematuros en EEUU muestran una tasa de prematuridad del 9,63% y de extremadamente prematuros de un 0,68% sobre un total de 3.978.497 nacimientos [32].

Si se comparan estos datos con los observados en este TFG, se puede concluir que las tasas son muy similares, ya que el porcentaje de pretérminos que se obtuvo fue de un 7%, con una proporción de extremos prematuros de un 3,6% sobre los pretérmino y de un 0,25% sobre el total de los nacimientos.

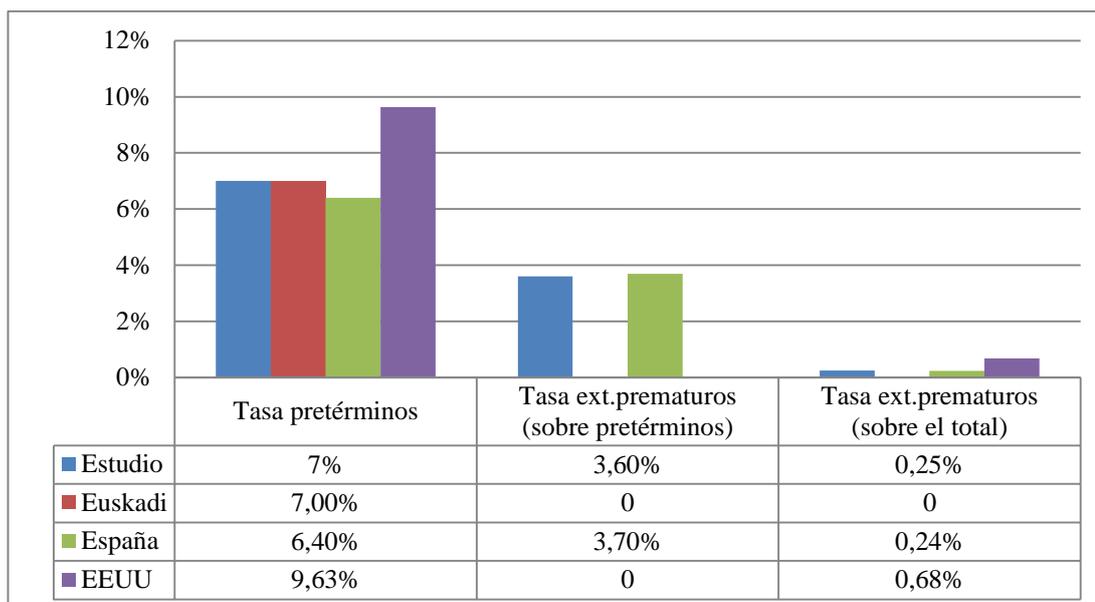


Figura 14: comparación de tasas de pretérminos y extremadamente pretérminos obtenidos en el estudio con las tasas de Euskadi, España y Estados Unidos (EEUU).

Otros de los aspectos analizados fueron las semanas de gestación en las que se produjo el nacimiento y el sexo. Llama la atención que más de la mitad de los RN (56%) nacieron en la semana 25 y que el 70% de ellos eran niños. En relación al sexo, varios estudios epidemiológicos han observado que existe una incidencia mayor de nacimientos pretérmino en los embarazos de fetos masculinos, lo que, según un estudio publicado en 2013 [33] puede ser debido a que el trofoblasto, en presencia de un feto masculino, genera un ambiente más proinflamatorio que favorece los partos pretérmino espontáneos.

2.3.3. Valoración y asistencia inicial a los recién nacidos pretérmino

La asistencia precoz a los RN prematuros, comenzando ya en la sala de partos, tiene una gran importancia en el pronóstico de estos pacientes. No obstante, a pesar de los avances en este ámbito, los prematuros extremos (<28 semanas) y los de extremado bajo peso (<1.000 g) presentan un riesgo elevado de muerte y de discapacidad (20-50%).

2.3.3.1. Test de Apgar

La puntuación obtenida en el test de Apgar realizado al primer minuto del nacimiento es uno de los aspectos más importantes a tener en cuenta para decidir el manejo del RN, ya que, cuando la puntuación es baja, hay indicación de iniciar medidas de reanimación neonatal [34]. En este TFG se obtuvo una puntuación media al primer minuto de cinco puntos, siendo necesario en todos los RN iniciar medidas de reanimación neonatal. A su vez, el test debe repetirse a los cinco minutos, lo que indica si las medidas de reanimación realizadas están siendo efectivas, obteniéndose en este caso una puntuación media de ocho puntos.

Varios estudios han investigado la asociación entre mortalidad y puntuaciones bajas en el test de Apgar, estableciéndose que, a pesar de que la mortalidad suele ser mayor en aquellos neonatos con puntuaciones menores, éstas también pueden ser debidas a la inmadurez fisiológica de los prematuros, por lo que los valores obtenidos deben interpretarse con cautela a la hora de predecir la mortalidad [35]. En nuestra cohorte, los RN que fallecieron tenían una puntuación media al primer minuto de 4,6 puntos y de 7,6 a los cinco minutos, lo que no difiere mucho de las obtenidas por los neonatos que sobrevivieron, que fue de 5,41 y 7,6.

Por otro lado, algunos estudios han sugerido que los valores bajos en el test de Apgar pueden asociarse con la presencia de discapacidad neurológica a largo plazo [34], hecho que no se ha podido valorar en este trabajo por disponer de un seguimiento máximo de 12 meses.

2.3.3.2. Análisis del peso, longitud y perímetro cefálico

Tras el nacimiento se valoraron el peso, la longitud y el perímetro craneal, siendo todas las medidas adecuadas en relación a la edad gestacional, según las tablas de crecimiento fetal de Fenton [36]. Todos tuvieron un peso adecuado a la edad de gestación, no habiendo ningún caso catalogado como retraso de crecimiento intrauterino.

2.3.3.3. Soporte respiratorio

Todos los RN extremadamente prematuros van a precisar en el momento del nacimiento de soporte respiratorio. Para evitar el daño producido por la ventilación

mecánica invasiva, que es un factor de riesgo para patologías como la DBP, cada vez se utilizan más métodos de ventilación no invasiva, como la CPAP (presión positiva continua en la vía aérea) o la VPPI (ventilación con presión positiva intermitente). En nuestro estudio, todos los neonatos requirieron de soporte respiratorio con VPPI como primera medida terapéutica. No obstante, en seis de los neonatos no se consiguió la estabilización, por lo que fue necesario proceder a ventilación invasiva.

2.3.4. Morbilidad inmediata

2.3.4.1. Enfermedad de membrana hialina

La EMH es una patología pulmonar típica de la prematuridad secundaria al déficit de surfactante y a la falta de maduración pulmonar. Según algunas series, afecta al 86-95% de los prematuros, siendo mayor su incidencia a menor edad gestacional [10]. En este TFG, 15 de los 16 recién nacidos (93%), presentaron esta enfermedad, siendo el único neonato que no la presentó el de mayor edad gestacional del estudio (27 semanas), lo que evidencia la importante asociación de esta enfermedad con la inmadurez.

El tratamiento consiste en ofrecer soporte respiratorio y administrar precozmente surfactante [10]. Así, a todos los neonatos diagnosticados de EMH del estudio se realizó intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva (VMI), y se les administró una o dos dosis de surfactante endotraqueal. Una vez estabilizada la situación, se sustituyó en todos los casos la VMI por ventilación mecánica no invasiva con BIPAP (presión positiva en vía aérea de dos niveles) y, posteriormente, CPAP, hasta conseguir retirar definitivamente el soporte respiratorio.

2.3.4.2. Ductus arterioso persistente

El DAP es otra de las patologías asociadas a la prematuridad, que se presenta en un 32-60% de los RN entre 22-28 semanas de gestación, porcentaje que es mayor a menor edad gestacional y peso neonatal [10]. En nuestro estudio, 11 casos (68%) lo presentaron, tasa algo superior a lo descrito.

La forma de presentación varió entre unos neonatos y otros. En algunos, se presentó como un soplo sistólico continuo sin sintomatología asociada, mientras que en otros

casos se manifestó con repercusión hemodinámica. El diagnóstico en cualquiera de los casos se confirmó mediante ecocardiograma.

Todos los neonatos, una vez diagnosticado el DAP, se trataron con ibuprofeno endovenoso, que es el tratamiento de elección por su mejor perfil de seguridad [14]. No obstante, en tres casos se produjeron hemorragias digestivas por lo que se sustituyó el ibuprofeno por paracetamol, consiguiéndose el cierre del ductus en todos los casos.

2.3.4.3. Bacteriemia y sepsis

La sepsis es una de las complicaciones más graves con prevalencia variable (desde un 1% a un 35%) [15]. En nuestro estudio, 9 casos (56%) desarrollaron bacteriemia y tres de ellos evolucionaron a sepsis, siendo además la causa de muerte de uno de los neonatos fallecidos.

Se sabe que algunos factores de riesgo para la sepsis, además de la prematuridad, son el sexo masculino y las complicaciones maternas como la corioamnionitis, la rotura prematura de membranas (RPM) y la colonización por *Streptococcus agalactiae*, por lo que se analizó la presencia de estos factores en los neonatos que sufrieron sepsis durante su ingreso.

En primer lugar, se vio que hubo más casos de bacteriemia-sepsis en niños que en niñas (cinco frente a cuatro), aunque al tratarse de una mínima diferencia, no podemos decir que el sexo masculino sea un factor de riesgo de sepsis. Por otro lado, en cuatro de los casos la madre había sufrido RPM y en dos de ellas hubo sospecha de corioamnionitis, pero no hubo ningún caso de estreptococo positivo en los niños que desarrollaron sepsis. Por tanto, sí que existe cierta asociación, pero se trata de una muestra pequeña para poder afirmarlo en nuestra serie.

2.3.4.4. Hemorragia de la matriz germinal – hemorragia intraventricular

La hemorragia de la matriz germinal-intraventricular (HIV) se desarrolla aproximadamente en un 15%-20% de los RN con peso inferior a 1.500 g [16]. En nuestro estudio, seis neonatos (37%) la presentaron. En todos los casos, esta hemorragia se detectó mediante ecografía craneal de control y solamente en uno de

los casos se desarrolló ventriculomegalia, evolucionando hacia la resolución espontánea en el resto de casos. En cuanto a los factores de riesgo, se ha visto que los neonatos que presentan DAP tienen más riesgo de HIV [16]. En este TFG, todos los neonatos con HIV habían presentado DAP. También la corioamnionitis materna se cree que puede incrementar el riesgo [16], hecho que confirmamos en dos casos.

2.3.4.5. Hemorragia parenquimatosa cerebral

La incidencia de hemorragia parenquimatosa cerebral, la cual se ha mantenido estable en las dos últimas décadas, es del 15% en los RN pretérmino según algunas series [17]. En nuestro estudio, tres casos la presentaron, lo que equivale a un 18% del total, cifras muy similares a las publicadas.

Se cree que las puntuaciones bajas en el test de Apgar pueden estar relacionadas con el desarrollo de esta enfermedad. En nuestra serie, dos de los neonatos tenían una puntuación al primer minuto de tres puntos (no se dispone de las puntuaciones Apgar del tercero) y de cinco y seis a los cinco minutos, lo que, aun tratándose de una muestra pequeña, sí demuestra cierta asociación.

También se ha comunicado que la presencia de EMH y de DAP son factores de riesgo; en nuestro estudio, los tres neonatos presentaban EMH y dos presentaban DAP, lo que confirma esta relación. Por último, se cree que la hemorragia cerebral predispone a sufrir disfunción cognitiva a largo plazo [17]; no obstante, no se ha podido analizar este hecho al disponer de un seguimiento máximo de 12 meses.

2.3.5. Morbilidad a medio plazo

2.3.5.1. Displasia broncopulmonar

Es la patología respiratoria crónica más común a medio plazo entre los RN prematuros y constituye una de las causas principales de morbimortalidad. En nuestro estudio, ocho casos (50%) desarrollaron DBP que, aunque siendo pequeño el tamaño muestral, es muy buen resultado asistencial.

Dependiendo de las necesidades de oxígeno, la DBP se clasifica en tres grados (leve, moderada o severa). Así, se definen las forma leves como aquellas que tras 28 días de oxígeno suplementario, este ya no es necesario a las 36 semanas de edad

posmenstrual; las formas moderadas como aquellas en las que se necesita oxígeno suplementario más allá de las 36 semanas posmenstruales pero a una FiO_2 inferior 30%; y las formas graves cuando en esa misma situación, se necesita un $FiO_2 > 30\%$ y/o presión positiva continua (CPAP nasal o ventilación mecánica). En nuestro estudio, hubo cuatro casos de DBP leve, un caso de DBP moderada y tres casos de DBP severa. Igualmente, se ha visto que las formas severas suelen ocurrir en los RN de menor edad gestacional, hecho que también hemos comprobado en nuestra serie, con dos RN en la semana 24 y 25, respectivamente.

Durante el ingreso, todos los RN fueron tratados con diuréticos orales (hidroclorotiazida y espironolactona), además de soporte respiratorio. A su vez, durante el seguimiento, tres casos no precisaron un tratamiento de base, mientras que el resto estaban tratados con budesonida inhalada de mantenimiento.

2.3.5.2. Retinopatía de la prematuridad

La ROP es una patología vasculoproliferativa de la retina que ocurre en los RN prematuros expuestos a concentraciones elevadas de oxígeno. Con el fin de detectar a tiempo su aparición, a todos aquellos prematuros de menos de 30 semanas de gestación y menos de 1.500 g de peso se les realiza un cribado mediante la exploración de fondo de ojo [20]. Así, a siete de los dieciséis recién nacidos del estudio se les detectó esta enfermedad, dándose tres casos de ROP grado I, tres casos de ROP grado II y un caso de ROP sin especificar grado.

El tratamiento más utilizado actualmente en los distintos centros hospitalarios para tratar la retinopatía es la fotocoagulación con láser [20], que es el procedimiento que se ha realizado en los tres casos de RN con ROP grado II. Además, hubo un caso de ROP grado I que se solucionó de forma espontánea.

Las consecuencias a largo plazo sobre la visión en estos niños no se han podido valorar por disponer de un seguimiento máximo de 12 meses.

2.3.5.3. Enterocolitis necrotizante

Hubo un caso de ECN entre los RN prematuros extremos, complicación que es muy grave y que puede tener un desenlace fatal, con una mortalidad en torno al 30-40%.

En este caso, la paciente debutó con un cuadro de abdomen distendido y doloroso con eritema periumbilical, y tras no presentar mejoría, se realizó intervención quirúrgica. La evolución fue desfavorable, teniendo que reintervenir en dos ocasiones más.

Los RN que desarrollan ECN pueden presentar retraso del crecimiento, síndrome de intestino corto y déficits neurológicos [10]. En este caso, debido a las sucesivas resecciones intestinales a las que fue sometida la paciente, ha desarrollado como secuela un síndrome de intestino corto que condiciona una malabsorción intestinal y un fallo de medro.

2.3.5.4. Anemia de la prematuridad

La anemia de la prematuridad es una complicación muy frecuente entre los RN extremadamente prematuros, principalmente en aquellos de peso inferior a 1.000 g. En nuestro estudio, 13 de los 16 niños (81%) desarrollaron anemia, como está descrito.

El 90% de los RN extremadamente prematuros necesitan al menos una transfusión en las primeras semanas de vida [22]. En nuestro estudio, se necesitaron de media cuatro transfusiones por niño para poder aumentar la hemoglobina a niveles adecuados.

2.3.5.5. Discapacidad motora

Se estima, según algunas series, que la prevalencia de alteraciones motoras entre los prematuros es de 40,5% para la discapacidad leve y de 19% para la moderada [23]. En nuestro estudio, solo dos niños presentaron alteraciones motoras durante el seguimiento, con un caso de hemiparesia derecha y otro caso de paresia de extremidad superior derecha.

Se ha sugerido que algunos factores de riesgo para desarrollar discapacidad motora son la hemorragia intraventricular y el sexo masculino [19]. En nuestro estudio, los dos prematuros extremos que desarrollaron alteraciones motoras habían sufrido previamente hemorragia intraventricular y hubo un caso por cada sexo, por lo que no se puede demostrar ninguna asociación al ser la muestra muy pequeña.

2.3.5.6. Comunicación interauricular

El foramen oval permeable, también llamado comunicación interauricular (CIA), se produce por una falta de cierre del tabique interauricular tras el nacimiento. La CIA más prevalente es la de tipo ostium secundum, y en segundo lugar la CIA ostium primum. En nuestro estudio, cuatro de los cinco casos que presentaban este defecto tenían una CIA ostium secundum, frente a un caso de ostium primum. En ninguno de los casos, este defecto ocasionó repercusión hemodinámica y todas ellas se solucionaron espontáneamente sin necesidad de realizar tratamiento alguno.

2.3.6. Mortalidad

Está ampliamente demostrado que la mortalidad de los RN extremadamente prematuros es mayor a menor edad gestacional, menor peso al nacimiento y en el sexo masculino. Este hecho se ha puesto en evidencia también en nuestro estudio, en el que tres de los cuatro éxitos habían nacido en la semana 24 de gestación, con un peso medio de 737 g y siendo todos varones.

En cuanto a los éxitos, numerosos estudios han investigado las causas de muerte más frecuentes entre los RN extremadamente prematuros, aunque es difícil establecer cual constituye la causa fundamental de la misma, ya que estos RN presentan múltiples comorbilidades. Un estudio publicado este año 2017 [37] ha comparado las causas de mortalidad en dos periodos diferentes de tiempo, 2001-2005 (periodo I) y 2006-2011 (periodo II), estableciendo que la causa más frecuente de muerte durante el primer periodo fue la sepsis, seguido de síndrome de escape aéreo y la DBP, mientras que en el segundo periodo fue la HIV, seguido de la DBP.

Otro estudio retrospectivo, publicado también este año 2017, señala que, a pesar de que la principal causa de muerte fueron las enfermedades respiratorias, existía una incidencia mayor de HIV como causa de mortalidad, sobre todo en los RN de más edad gestacional [25].

En nuestra serie las muertes se produjeron por shock hemorrágico en dos de los neonatos, shock séptico en uno de ellos e insuficiencia respiratoria grave por daño alveolar difuso en otro de los neonatos.

2.4. CONCLUSIONES

En esta cohorte de recién nacidos extremadamente prematuros de HUD, los datos epidemiológicos, clínicos y evolutivos son similares a otras publicaciones nacionales e internacionales actuales, teniendo como importante limitación el reducido tamaño muestral analizado.

3. BIBLIOGRAFÍA

3.1. BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born Too Soon. The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013; 10 (Suppl 1): S2.
2. Pallás Alonso CR, Grupo PrevInfad/PAPPS Infancia y Adolescencia. Actividades preventivas en los recién nacidos prematuros. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2012; 14: 153-166.
3. Ferré C, Callaghan W, Olson C, Sharma A, Barfield W. Effects of Maternal Age and Age-Specific Preterm Birth Rates on Overall Preterm Birth Rates- United States, 2007 and 2014. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2016; 65: 1181-1184.
4. Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015; 27: 133–142.
5. Kazemier BM, Buijs PE, Mignini L, Limpens J, de Groot CJ, Mol BW; EBM CONNECT. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. *BJOG*. 2014; 121: 1197-208.
6. Scholten I, Chambers GM, van Loendersloot L, van der Veen F, Repping S, Gianotten J, et al. Impact of assisted reproductive technology on the incidence of multiple-gestation infants: a population perspective. *Fertil Steril*. 2015; 103: 179–83.

7. García-Muñoz Rodrigo F. Aspectos éticos en la asistencia al recién nacido extremadamente prematuro: límites de viabilidad. *An Pediatr Contin.* 2013; 11: 232-236.
8. Rellan Rodríguez S, García de Ribera C, Aragón García MP. El recién nacido prematuro. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP. Neonatología.* 2008. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia>
9. Sota I. Aspectos relevantes del cuidado y tratamiento del RN de muy bajo peso durante los primeros días de vida en la Unidad Neonatal. *S Vasco-Nav Pediatr.* 2013; 45: 29-31.
10. Patel RM. Short and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2016; 33: 318–328.
11. López de Heredia Goya J, Valls i Soler A. Síndrome de dificultad respiratoria. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP. Neonatología.* Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia>
12. Freeman CI, Hezelgrave NL, Shennan AH. Antenatal steroids for fetal lung maturity: Time to target more frequent doses to fewer women? *Obstet Med.* 2015; 8: 172–176.
13. Ruiz González MD, Gómez Guzmán E, Párraga Quiles MJ, Tejero MA, Guzmán Cabañas JA. Ductus arterioso persistente. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría.* 2008. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia>
14. Oncel MY, Erdevi O. Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus. *World J Clin Pediatr.* 2016; 5: 75-81.
15. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and Treatment of Septic Shock in Neonates. *Clin Perinatol.* 2010; 37: 439–479.
16. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts: a review. *J Neurosurg Pediatr.* 2012; 9: 242-58.

17. Lekic T, Klebe D, Poblete R, Krafft PR, Rolland WB, Tang J, et al. Neonatal Brain Hemorrhage (NBH) of Prematurity: Translational Mechanisms of the Vascular-Neural Network. *Curr Med Chem*. 2015; 22: 1214–1238.
18. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79: 262.
19. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ .Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 2015;120: 1337-1351.
20. Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr*. 2016; 5: 35-46.
21. Demestre Guasch X, Raspall Torrent F. Enterocolitis necrosante. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría*. 2008. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia>
22. Strauss RG. Anaemia of Prematurity: Pathophysiology & Treatment. *Blood Rev*. 2010; 24: 221–225.
23. Williams J, Lee KJ, Anderson PJ. Prevalence of motor-skill impairment in preterm children who do not develop cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52: 232-7.
24. Conejo Muñoz L, Zabala Argüelles JI. Defectos septales auriculares. *Protocolos de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPC)*. Disponible en: www.secardioped.org
25. Schindler T, Koller-Smith L, Lui K, Bajuk B, Bolisetty S. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2017; 17: 59.
26. Alemu A, Terefe B, Abebe M, Biadgo B. Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: A review. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2016; 14: 677–686.

27. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Trastornos hipertensivos del embarazo. *Prog Obstet Ginecol*. 2007; 50: 446-55
28. Cram LF, Zapata MI, Toy EC, Baker B. Genitourinary Infections and Their Association with Preterm Labor. *Am Fam Physician*. 2002; 65: 241-248.
29. Mitanchez D, Yzydorczyk C, Simeoni U. What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? *World J Diabetes*. 2015; 6: 734–743.
30. INE (Instituto Nacional de Estadística). 2015. Instituto Nacional de estadística [sitio web]. [Consulta: 15 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
31. Eustat (Euskal Estatistika Erakundea - Instituto Vasco de Estadística). 2015. Eustat. [Consulta: 15 febrero 2017]. Disponible en: www.eustat.eus
32. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Mathews TJ, Division of Vital Statistics. Births: Final Data for 2015. *National Vital Statistics Report*. 2017; vol. 66 (1).
33. Challis J, Newnham J, Petraglia F, Yeganegi M, Bocking A. Fetal sex and preterm birth. *Placenta*. 2013; 34: 95-99.
34. Ehrenstein V. Association of Apgar scores with death and neurologic disability. *Clin Epidemiol*. 2009; 1: 45-53.
35. Chong Lee H, Subeh M, Gould JB. Low Apgar Score and Mortality in Extremely Preterm Neonates Born in the United States. *Acta Paediatr*. 2010; 99: 1785–1789.
36. Fenton R Tanis, Kim H Jae. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2013, 13: 59.
37. Park JH, Chang YS, Sung S, Ahn SY, Park WS. Trends in Overall Mortality, and Timing and Cause of Death among Extremely Preterm Infants near the Limit of Viability. *PLoS One*. 2017; 12: e0170220.

3.2. BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Tratado de Pediatría. 18 ed. Barcelona: Elsevier, 2008.
2. Cruz M. Tratado de Pediatría. 10 ed. Madrid: Ergon, 2010.
3. Asociación Española de Pediatría. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Disponibles en: <http://www.aeped.es/protocolos>
4. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. JAMA. 2015; 314: 1039-51
5. Creel LM, Gregory S, McNeal CJ, Beeram MR, Krauss DR. Multicenter neonatal databases: Trends in research uses. BMC Res Notes. 2017;10: 42.
6. Maitre NL, Ballard RA, Ellenberg JH, Davis SD, Greenberg JM, Hamvas A, et al. Respiratory consequences of prematurity: evolution of a diagnosis and development of a comprehensive approach. J Perinatol. 2015; 35: 313-21
7. Tsimis ME, Abu Al-Hamayel N, Germaine H, Burd I. Prematurity: present and future. Minerva Ginecol. 2015; 67: 35-46.
8. Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, Stock SJ. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. J Reprod Immunol. 2017; 119: 62-66.
9. Von Kohorn I, Ehrenkranz, RA. Anemia in the preterm infant: Erythropoietin versus erythrocyte transfusion — It's not that simple. Clin Perinatol. 2009; 36: 111-123.
10. Cabañas F, Pellicer A. Lesión cerebral en el niño prematuro. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría. 2008. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia>

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. José Ignacio Emparanza Knörr, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Gipuzkoa,

CERTIFICA:

Que este Comité, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, ha recibido trabajos de Fin de Grado titulados:

- ***“Recién nacido extremadamente prematuro: morbilidad precoz y tardía”***. Silvia Bardají

Y se decide dar el visto bueno para que puedan comenzar a realizar el desarrollo del estudio, ya que el garante de esta información será su tutor

Lo que firmo en San Sebastián, a 18 de Octubre de 2016



Fdo.: Jose Ignacio Emparanza