



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

Morbi-mortalidad en recién
nacidos con edad gestacional
igual o inferior a 26 semanas:
Estudio de los límites de
viabilidad en nuestro medio.

Fermín García-Muñoz Rodrigo

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO INSULAR MATERNO-INFANTIL DE CANARIAS

Morbi-mortalidad en recién nacidos con edad gestacional igual o inferior a 26 semanas: Estudio de los límites de viabilidad en nuestro medio.

Fermín García-Muñoz Rodrigo

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO INSULAR MATERNO-INFANTIL DE CANARIAS

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

TESIS DOCTORAL

**Morbimortalidad en recién nacidos con edad gestacional igual o inferior a 26 semanas:
Estudio de los límites de viabilidad en
nuestro medio.**

FERMIN GARCIA-MUÑOZ RODRIGO

LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

2013

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS

**CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA**

**SERVICIO DE NEONATOLOGÍA
SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

HOSPITAL UNIVERSITARIO MATERNO INFANTIL DE CANARIAS

PROGRAMA DE DOCTORADO

“Avances en pediatría”

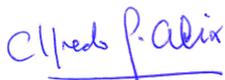
TITULO DE LA TESIS

**Morbimortalidad en recién nacidos con edad
gestacional igual o inferior a 26 semanas:
Estudio de los límites de viabilidad en nuestro medio.**

DOCTORADO EN MEDICINA

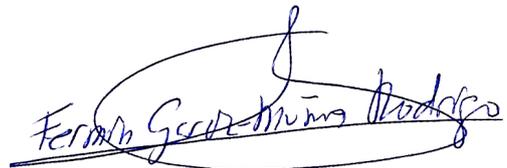
Tesis doctoral presentada por D. Fermin García-Muñoz Rodrigo.
Dirigida por los Drs. D. Alfredo García-Alix Pérez y D. José Ángel García Hernández

Fdo. Los Directores


Alfredo P. Alix



Fdo. El Doctorando


Fermin García-Muñoz Rodrigo

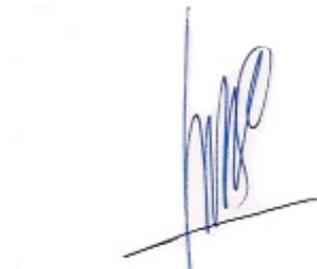
Las Palmas de Gran Canaria, Octubre de 2013

D. JOSÉ ÁNGEL GARCÍA HERNÁNDEZ, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Obstetricia y Ginecología. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno Infantil del Complejo Hospitalario de las de Las Palmas de Gran Canaria. Catedrático de Universidad del Área de Conocimiento de Obstetricia y Ginecología.

CERTIFICA :

Que D. Fermin García-Muñoz Rodrigo, licenciado en Medicina y Cirugía General, ha realizado bajo mi dirección y supervisión el trabajo de Tesis Doctoral titulado : “Morbimortalidad en recién nacidos con Edad Gestacional igual o inferior a 26 semanas: Estudio de los límites de viabilidad en nuestro medio”. La aportación más relevante de dicho trabajo es su contribución al conocimiento de la morbilidad del gran inmaduro y los límites inferiores de viabilidad reales en nuestro medio, así como el establecimiento de unas guías orientativas acerca del pronóstico en función de la gravedad al ingreso, lo que permitirá una mayor uniformidad en las actuaciones perinatales y una mayor objetividad en la información suministrada a los padres.

Dado que la presente memoria reúne las condiciones para ser defendida como Tesis Doctoral ante tribunal y, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firmo el presente certificado en Las Palmas a 24 de junio de 2013.



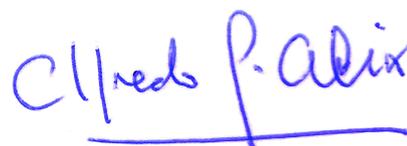
Fdo.: José Ángel García Hernández

D. ALFREDO GARCÍA-ALIX PÉREZ, Doctor en Medicina y Cirugía, Facultativo Especialista de Área en Pediatría. Médico Adjunto en el Servicio de Neonatología del Hospital Sant Joan de Déu. Coordinador de investigación en neonatología. Profesor Asociado de Pediatría curso 2010-2011. Universidad de Barcelona

CERTIFICA :

Que Don Fermin García-Muñoz Rodrigo, licenciado en Medicina y Cirugía General, ha realizado bajo mi dirección y supervisión el trabajo de Tesis Doctoral titulado : “Morbimortalidad en recién nacidos con Edad Gestacional igual o inferior a 26 semanas: Estudio de los límites de viabilidad en nuestro medio”. La aportación más relevante de dicho trabajo es su contribución al conocimiento de la morbilidad del gran inmaduro y los límites inferiores de viabilidad reales en nuestro medio, así como el establecimiento de unas guías orientativas acerca del pronóstico en función de la gravedad al ingreso, lo que permitirá una mayor uniformidad en las actuaciones perinatales y una mayor objetividad en la información suministrada a los padres.

Dado que la presente memoria reúne las condiciones para ser defendida como Tesis Doctoral ante tribunal y, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firmo el presente certificado en Las Palmas a 24 de junio de 2013.



Fdo.: Alfredo García-Alix Pérez

A mis padres.

*A Merche, María y Dani,
por su amor, apoyo e infinita paciencia...*

*A nuestros pequeños pacientes y sus familias,
estímulo continuo y fuente de nuestros conocimientos.*

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. D. Alfredo García-Alix Pérez**, por la enorme ilusión y el desbordante entusiasmo que pone en cada tarea que emprende y que es capaz de transmitirnos a todos los que con él colaboramos. Asimismo, por su apoyo continuo, por sus inteligentes consejos y por la sabia dirección del presente trabajo. Finalmente, pero no menos importante, por su sincera amistad y por la magnífica sintonía humana que hacen de él una de esas personas que a uno siempre le gustaría tener como compañero y amigo.

Al **Dr. D. José Angel García Hernández**, por su seriedad y saber hacer en los distintos campos y facetas que conforman nuestra profesión, así como por sus infatigables esfuerzos de renovación y modernización de una disciplina tan directamente relacionada con la nuestra. Mi agradecimiento especial por la cesión desinteresada de gran parte de los datos demográficos obstétricos que se incluyen en la primera parte de este trabajo.

A **todos los compañeros y residentes** de pediatría y obstetricia, que con sus opiniones, sugerencias, críticas, y participación en general en la vida de la unidad, contribuyen al desarrollo profesional y humano de sus miembros, así como, en definitiva, a mejorar la calidad de los servicios que podemos ofrecer a la comunidad.

A todo el grupo de **Enfermería y Auxiliares**, por su abnegada dedicación a la atención directa de los pacientes, por su calor humano y por su contribución a mejorar el ambiente en que los niños se desarrollan durante sus primeros y críticos días, así como la calidad global de los cuidados que les proporcionan.

A todos los **centros colaboradores de la base de datos SEN1500 y sus investigadores**, por su participación activa en la recogida de datos, así como al grupo de trabajo y sus coordinadores, por la autorización para la realización de la parte poblacional del presente estudio y la cesión desinteresada de la base de datos.

Tabla de Contenidos.

Tabla de Contenidos.	I
Índice de Tablas.	V
Índice de Figuras.	IX
Lista de Abreviaturas.	XI
Introducción.	1
Antecedentes y magnitud del problema.	1
Concepto de prematuridad e incidencia.	2
Factores de riesgo.	8
Cálculo de la EG y el PRN.	9
Mortalidad.	10
Morbilidad en el periodo neonatal.	14
Hemorragia Intraventricular – de la Matriz Germinal (HIV-MG).	15
Leucomalacia periventricular.	18
Displasia broncopulmonar (DBP).	22
Retinopatía de la Prematuridad (ROP).	24
Enterocolitis Necrosante (NEC).	27
Infecciones bacterianas y fúngicas.	31
Morbimortalidad y Límites de Viabilidad.	33
Hipótesis.	41
Objetivos.	43
Pacientes y Métodos.	45
Ámbito del estudio.	45
Definiciones operativas.	46

Análisis Estadístico.	50
Resultados.	51
Datos generales.	51
Datos demográficos y sociales maternos.	54
Datos obstétricos y perinatales.	57
Resumen de datos demográficos maternos y perinatales.	62
Resultados Neonatales. Primera parte: Resultados locales (HUMIC)	63
Características demográficas y somatométricas.	63
Situación al nacimiento, reanimación e ingreso en UCIN.	65
Morbilidad respiratoria y Ductus Arterioso Permeable.	68
Morbilidad neurológica.	74
Retinopatía de la Prematuridad (ROP).	77
Infecciones bacterianas y fúngicas.	78
Enterocolitis necrosante y aspectos nutricionales.	79
Mortalidad, Supervivencia y Estancia hospitalaria.	84
Análisis de factores de riesgo.	97
1. Valoración de la capacidad predictiva de factores de riesgo conocidos prenatalmente.	97
2. Valoración de la capacidad predictiva de factores de riesgo conocidos postnatalmente, en las primeras 24 horas de vida.	101
Resultados Neonatales. Segunda parte: Resultados poblacionales.	103
Características demográficas y somatométricas (SEN1500).	103
Situación al nacimiento, reanimación e ingreso en UCIN (SEN1500).	105
Morbilidad respiratoria y Ductus Arterioso Permeable (SEN1500).	109
Morbilidad neurológica (SEN1500).	112
Retinopatía de la Prematuridad (ROP) (SEN1500).	114
Infecciones bacterianas y fúngicas (SEN1500).	115
Enterocolitis necrosante y aspectos nutricionales (SEN1500).	116

Mortalidad, Supervivencia y Estancia hospitalaria (SEN1500).	117
Análisis de factores de riesgo (SEN1500).	127
1. Valoración de la capacidad predictiva de factores de riesgo conocidos prenatalmente.	127
2. Valoración de la capacidad predictiva de factores de riesgo conocidos postnatalmente, en las primeras 24 horas de vida.	131
Discusión.	133
Aspectos generales y datos socio-demográficos maternos.	133
Manejo perinatal.	135
Discusión de los resultados neonatales.	140
Termorregulación.	141
Índice de riesgo clínico al ingreso (CRIB).	145
Morbilidad respiratoria.	148
Ductus Arterioso Permeable.	152
Lesión cerebral.	154
Retinopatía de la Prematuridad (ROP).	156
Infecciones bacterianas y fúngicas.	158
Enterocolitis Necrosante y aspectos nutricionales.	159
Estancia hospitalaria.	162
Mortalidad.	163
Supervivencia y supervivencia sin morbilidad.	165
Aspectos Éticos.	171
Conclusiones.	179
Principales.	179
Secundarias.	180
Referencias.	183
Anexos.	211

Anexo I.	211
Anexo II.	217

Índice de Tablas.

Tabla 1.	Distribución de subgrupos de RNPT, en el mundo.....	3
Tabla 2.	Natalidad en España y Tasas de Prematuridad (2004 – 2010).....	5
Tabla 3.	Distribución de RNMBP y RNEP, incluyendo los nacimientos al límite de viabilidad (22-26 semanas) en España.....	6
Tabla 4.	Tasas de mortalidad por año y PRN en niños de 501 a 1500 g (VON).....	12
Tabla 5.	Mortalidad en RNMBP (SEN1500, 2010).....	12
Tabla 6.	Mortalidad específica por EG, 2005 – 2010 (SEN 1500).....	13
Tabla 7.	HIV-MG grados 3 y 4 en RNPT menores de 26 semanas de EG (%).....	17
Tabla 8.	LPVq en RNPT menores de 25 semanas de EG (%).....	20
Tabla 9.	DBP en RNPT \leq 25 semanas de EG (%).....	23
Tabla 10.	Incidencia de ROP severa en menores de 25 semanas de EG (%).....	25
Tabla 11.	NEC grave en RNPT \leq 25 semanas de EG (%).....	28
Tabla 12.	Clasificación de Bell para la NEC.....	29
Tabla 13.	Neurodesarrollo en pacientes con NEC (Rees CM, 2007).....	30
Tabla 14.	Supervivencia en \leq 25 semanas de EG (%).....	34
Tabla 15.	Supervivencia en \leq 25 semanas de EG, por regiones (%).....	35
Tabla 16.	Supervivencia sin morbilidad en \leq 25 semanas de EG (%).....	36
Tabla 17.	Neurodesarrollo en supervivientes de \leq 25 semanas de EG.....	38
Tabla 18.	Distribución de los partos totales, RNPT y menores de 1.500 g.....	51
Tabla 19.	Distribución de pacientes por EG y lugar de nacimiento.....	53
Tabla 20.	Edad materna.....	54
Tabla 21.	Pareja estable.....	55
Tabla 22.	Cuidados prenatales.....	55
Tabla 23.	Proporción de madres primigestas.....	56
Tabla 24.	Abortos previos.....	56
Tabla 25.	Nivel de estudios de las madres y prematuridad extrema.....	57
Tabla 26.	Complicaciones obstétricas.....	57
Tabla 27.	Diabetes.....	58
Tabla 28.	Hipertensión arterial materna.....	58
Tabla 29.	Corioamnionitis.....	58

Tabla 30.	Hemorragia materna anteparto.....	59
Tabla 31.	Esteroides prenatales.....	59
Tabla 32.	RPM mayor de 24 horas.....	60
Tabla 33.	Presentación.....	60
Tabla 34.	Tipo de parto.....	61
Tabla 35.	Resumen de los datos demográficos maternos y perinatales.....	62
Tabla 36.	Características demográficas y somatométricas.....	64
Tabla 37.	Situación al nacimiento y reanimación en sala de partos.....	65
Tabla 38.	Temperatura al ingreso en UCIN.....	66
Tabla 39.	Variables asociadas con la temperatura al ingreso.....	66
Tabla 40.	Índice de riesgo clínico tras el ingreso en UCIN (CRIB).....	67
Tabla 41.	Mortalidad en las primeras 12 horas de vida.....	67
Tabla 42.	Morbilidad respiratoria e indicadores de práctica clínica (1).....	68
Tabla 43.	Morbilidad respiratoria e indicadores de práctica clínica (2).....	70
Tabla 44.	Dependencia de Oxígeno a los 28 días.....	71
Tabla 45.	Dependencia de Oxígeno a las 36 semanas de EPM.....	72
Tabla 46.	Ductus Arterioso Permeable (DAP) y tratamiento recibido.....	73
Tabla 47.	Estudios ecográficos cerebrales realizados.....	74
Tabla 48.	Incidencia y gradación de la HIV - MG.....	74
Tabla 49.	Leucomalacia Periventricular Quística (LPVq).....	76
Tabla 50.	Retinopatía de la Prematuridad (ROP).....	77
Tabla 51.	Incidencia de infecciones por EG.....	78
Tabla 52.	Incidencia de NEC y Perforación gastrointestinal focal (PGIF).....	79
Tabla 53.	NEC y Sepsis Precoz.....	79
Tabla 54.	NEC y Sepsis Tardía.....	80
Tabla 55.	NEC y Mortalidad.....	80
Tabla 56.	NEC con tratamiento quirúrgico y Mortalidad.....	80
Tabla 57.	Nutrición y ganancia ponderal.....	81
Tabla 58.	Proporción de pacientes con peso < p10 a las 36 semanas de EPM.....	84
Tabla 59.	Destino inicial tras el alta desde Neonatología.....	84
Tabla 60.	Edad al Alta inicial desde Neonatología (días).....	85
Tabla 61.	Estancia hospitalaria en los supervivientes y EPM al alta.....	86
Tabla 62.	Datos somatométricos en supervivientes, al alta a domicilio.....	88

Tabla 63.	Datos generales sobre mortalidad total hospitalaria.....	90
Tabla 64.	Ganancia ponderal y PC en pacientes fallecidos.....	92
Tabla 65.	Tasas de supervivencia y supervivencia sin morbilidad.....	93
Tabla 66.	Comparación del PRN entre supervivientes y éxitus.....	97
Tabla 67.	Supervivencia en función del sexo	98
Tabla 68.	Supervivencia en función del número de fetos.....	98
Tabla 69.	Supervivencia en función de la administración de esteroides prenatales.....	99
Tabla 70.	Variables prenatales asociadas a supervivencia.....	99
Tabla 71.	Comparación de pacientes procedentes de gestaciones múltiples frente a gestaciones simples.....	100
Tabla 72.	Mortalidad en las primeras 12 horas y total hospitalaria, en gestaciones múltiples frente a gestaciones simples.....	101
Tabla 73.	Comparación de diversas variables independientes, conocidas tras el nacimiento, entre supervivientes y éxitus.....	101
Tabla 74.	Supervivencia en función del tipo de parto.....	102
Tabla 75.	Supervivencia según Apgar al 1' \leq 3.....	102
Tabla 76.	Supervivencia si Intubado a las 24 horas de vida.....	102
Tabla 77.	Variables postnatales asociadas a mortalidad.....	102
Tabla 78.	Características demográficas y somatométricas (SEN1500).....	104
Tabla 79.	Control gestacional, maduración pulmonar y tipo de parto (SEN1500).....	105
Tabla 80.	Situación al nacimiento y reanimación en sala de partos (SEN1500).....	105
Tabla 81.	Temperatura al ingreso en UCIN (SEN1500).....	106
Tabla 82.	Variables asociadas con la temperatura al ingreso (SEN1500).....	106
Tabla 83.	Índice de riesgo clínico tras el ingreso en UCIN (CRIB) (SEN1500).....	107
Tabla 84.	Mortalidad en las primeras 24 horas de vida (SEN1500).....	108
Tabla 85.	Morbilidad respiratoria e indicadores de práctica clínica (SEN1500).....	109
Tabla 86.	Ductus arterioso permeable y tratamiento recibido (SEN1500).....	111
Tabla 87.	Incidencia y gradación de la HIV-MG (SEN1500).....	112
Tabla 88.	Leucomalacia periventricular quística o ecogénica (SEN1500).....	113
Tabla 89.	Retinopatía de la prematuridad (SEN1500).....	114
Tabla 90.	Incidencia de infecciones por EG (SEN1500).....	115
Tabla 91.	Incidencia de NEC y perforación gastrointestinal focal (SEN1500).....	116
Tabla 92.	Ganancia ponderal (SEN1500).....	116

Tabla 93.	Destino inicial tras el alta de Neonatología (SEN1500).....	117
Tabla 94.	Estancia hospitalaria en los supervivientes y EPM al alta (SEN1500).....	118
Tabla 95.	Peso y PC en los supervivientes al alta a domicilio (SEN1500).....	120
Tabla 96.	Datos generales sobre mortalidad total hospitalaria (SEN1500).....	121
Tabla 97.	Peso y PC en los pacientes fallecidos (SEN1500).....	123
Tabla 98.	Tasas de supervivencia y supervivencia sin morbilidad (SEN1500).....	124
Tabla 99.	Comparación del PRN entre supervivientes y éxitos (SEN1500).....	127
Tabla 100.	Supervivencia en función del sexo fetal (SEN1500)	128
Tabla 101.	Supervivencia en función del número de fetos (SEN1500)	128
Tabla 102.	Supervivencia en función de la administración de esteroides prenatales (SEN1500).....	128
Tabla 103.	Variables prenatales asociadas a supervivencia (SEN1500).....	129
Tabla 104.	Comparación de pacientes procedentes de gestaciones múltiples frente a gestaciones simples (SEN1500).....	130
Tabla 105.	Comparación de diversas variables independientes conocidas tras el nacimiento, entre supervivientes y éxitos (SEN1500).....	131
Tabla 106.	Variables postnatales asociadas a mortalidad (SEN1500).....	132
Tabla 107.	Comparación de pacientes en función del tipo de parto.....	137
Tabla 108.	Supervivencia y morbilidad en cesáreas respecto de partos vaginales.....	138
Tabla 109.	Neumotórax y mortalidad en ≤ 26 semanas de EG (SEN1500).....	149
Tabla 110.	Dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM.....	150
Tabla 111.	Intervención para ROP entre pacientes con examen oftalmológico.....	157
Tabla 112.	Estancia hospitalaria en Supervivientes en función de NEC.....	161
Tabla 113.	Estancia hospitalaria en Éxitos en función de NEC.....	161
Tabla 114.	Limitación del esfuerzo terapéutico.....	164
Tabla 115.	Morbimortalidad en gestaciones múltiples.....	167
Tabla 116.	Morbilidad comparativa en supervivientes.....	168
Tabla 117.	Situaciones previsibles y posibles cursos de acción.....	172
Tabla 118.	Factores a considerar en el establecimiento del Plan de Cuidados.....	173

Índice de Figuras.

Figura 1.	Variación mundial en las tasas de prematuridad.....	2
Figura 2.	Prematuridad en España 1996 - 2010 (INE).....	4
Figura 3.	Mortalidad fetal tardía en España 1996 - 2010 (INE).....	7
Figura 4.	Mortalidad en menores de 1500 g (VON).....	11
Figura 5.	Mortalidad específica por EG, 2005 – 2010 (SEN 1500).....	13
Figura 6.	Incidencia de HIC en RN de 501 - 1500 g (VON).....	16
Figura 7.	Clasificación internacional por afectación de zonas y extensiones horarias (ICROP, Arch Ophthalmol, 2005).....	26
Figura 8.	Nacimientos totales en el HUMIC (2004 - 2010).....	52
Figura 9.	Número de RN prematuros y de muy bajo peso (2004 - 2010).....	52
Figura 10.	Tipo de parto.....	61
Figura 11.	Distribución de pacientes ingresados en UCIN por EG y lugar de nacimiento.....	63
Figura 12.	Índice de CRIB por EG (Mediana, RIQ e Intervalo 95%).....	67
Figura 13.	Administración de Surfactante.....	69
Figura 14.	Soporte respiratorio a las 24 horas de vida.....	69
Figura 15.	Dependencia de Oxígeno a las 36 semanas de EPM.....	72
Figura 16.	Incidencia de DAP y tipo de tratamiento aplicado.....	73
Figura 17.	Incidencia y distribución de la HIV-MG.....	75
Figura 18.	HIV - MG grados 3 y 4 en función de la EG.....	75
Figura 19.	Supervivencia con y sin lesión cerebral mayor.....	76
Figura 20.	ROP \geq 3 y Laserterapia.....	77
Figura 21.	Inicio de Nutrición Enteral Trófica (Mediana, RIQ e IC 95%).....	82
Figura 22.	Nutrición Enteral: 100 ml/kg/d (Mediana, RIQ e IC 95%).....	82
Figura 23.	Duración de la Nutrición Parenteral (Mediana, RIQ e IC 95%).....	83
Figura 24.	Evolución ponderal, en pacientes supervivientes.....	83
Figura 25.	Destino inicial de los supervivientes al Alta de Neonatología.....	85
Figura 26.	Estancia media (\pm DS) al Alta a Domicilio, por EG.....	86
Figura 27.	Estancia y edad postmenstrual al alta a domicilio (en semanas).....	87
Figura 28.	Peso de los pacientes (g) al alta a domicilio (Media \pm DS).....	89
Figura 29.	Ganancia ponderal (Media \pm DS) en supervivientes al alta a domicilio.....	89
Figura 30.	Mortalidad específica por EG.....	90

Figura 31.	Supervivencia en función de la EG.....	91
Figura 32.	Peso de los pacientes al fallecimiento (Media \pm DS).....	92
Figura 33.	Supervivencia específica por EG, al alta hospitalaria.....	93
Figura 34.	Supervivencia con y sin lesión cerebral mayor, ROP y/o DBP (n°).....	94
Figura 35.	Supervivencia con y sin lesión cerebral mayor, ROP y/o DBP (%).....	94
Figura 36.	Supervivencia con y sin LCM, ROP, DBP y/o NEC (n°).....	95
Figura 37.	Supervivencia con y sin LCM, ROP, DBP y/o NEC (%).....	95
Figura 38.	Supervivencia con y sin morbilidad mayor (n°).....	96
Figura 39.	Supervivencia con y sin morbilidad mayor (%).....	96
Figura 40.	Comparación del PRN entre supervivientes y éxitus.....	98
Figura 41.	Función de supervivencia.....	100
Figura 42.	Distribución de pacientes ingresados en UCIN, por EG y lugar de nacimiento (SEN1500).....	103
Figura 43.	Índice de CRIB por EG (mediana, RIQ e intervalo al 95%) (SEN1500).....	107
Figura 44.	Mortalidad en las primeras 24 horas de vida (SEN1500).....	108
Figura 45.	Administración de surfactante (SEN1500).....	110
Figura 46.	Dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM (SEN1500).....	110
Figura 47.	Incidencia de DAP y tipo de tratamiento aplicado (SEN1500).....	111
Figura 48.	HIV-MG grados 3 y 4 en función de la EG (SEN1500).....	112
Figura 49.	Supervivencia (SV) con y sin lesión cerebral “mayor” combinada (HIV-MG grados 3 y 4, y LPV quística o ecogénica) (SEN1500).....	113
Figura 50.	Evolución ponderal en pacientes supervivientes (SEN1500).....	117
Figura 51.	Estancia media (IC95%) al alta a domicilio, por EG (SEN1500).....	118
Figura 52.	Estancia (en semanas) y EPM al alta a domicilio (SEN1500).....	119
Figura 53.	Peso de los pacientes al alta a domicilio (SEN1500).....	120
Figura 54.	Ganancia ponderal de los pacientes durante su estancia hospitalaria (SEN1500).....	121
Figura 55.	Mortalidad específica por EG (SEN1500).....	122
Figura 56.	Supervivencia en función de la EG (SEN1500).....	122
Figura 57.	Peso de los pacientes al fallecimiento (SEN1500).....	123
Figura 58.	Supervivencia específica por EG al alta hospitalaria (SEN1500).....	124
Figura 59.	Supervivencia con y sin LCM, DBP, ROP y/o laserterapia. N° y (%) (SEN1500).....	125
Figura 60.	Supervivencia con y sin LCM, DBP, ROP, laserterapia y/o NEC. N° y	

	(%) (SEN1500).....	125
Figura 61.	Supervivencia específica por EG con y sin morbilidad, nº y (%) (SEN1500).....	126
Figura 62.	Función de supervivencia (Regresión de Cox) (SEN1500).....	129
Figura 63.	Supervivencia y supervivencia sin morbilidad mayor en RN \leq 25 semanas de EG.....	169
Figura 64.	Toma de decisiones al límite de viabilidad.....	174

Lista de abreviaturas.

CIR: Crecimiento Intrauterino Retrasado.
CRIB: Clinical Risk Index for Babies.
DAP: Ductus Arterioso Permeable.
DBP: Displasia Broncopulmonar.
DVPH: Dilatación Ventricular Posthemorrágica.
EC: Edad Corregida.
EG: Edad Gestacional.
EPC: Enfermedad Pulmonar Crónica.
EPM: Edad Postmenstrual.
FSC: Flujo Sanguíneo Cerebral.
FUR: Fecha de la Última Regla.
GPE: Grupo Prematuridad Extrema.
HIC: Hemorragia Intracraneal.
HIV-MG: Hemorragia Intraventricular – de la Matriz Germinal.
INE: Instituto Nacional de Estadística.
MFT: Mortalidad Fetal Tardía.
NEC: Enterocolitis Necrosante.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
PCI: Parálisis Cerebral Infantil.
LCM: Lesión Cerebral Mayor.
LCR: Líquido Cefalorraquídeo.
LPV: Leucomalacia Periventricular.
LPVq: Leucomalacia Periventricular quística.
LSB: Lesión de la sustancia blanca.
MDI: Mental Developmental Index.
NICHD: National institute for Child Health and Development.
PDI: Psychomotor Developmental Index.
PE: Prematuridad Extrema.
PFE: Peso Fetal Estimado.

PG: Población General.

RCP: Reanimación Cardiopulmonar.

RMI: Resonancia Magnética Nuclear.

RNMP: Recién Nacido Muy Prematuro.

RNPE: Recién Nacido Prematuro Extremo.

RNPM: Recién Nacido Prematuro Moderado o tardío.

RNPT: Recién Nacido Prematuro.

RNBP: Recién Nacido de Bajo Peso.

RNEBP: Recién Nacido de Extremado Bajo Peso.

RNMBP: Recién Nacido de Muy Bajo Peso.

RIQ: Rango Intercuartílico.

RPM: Rotura Prematura de Membranas.

ROC: Receiver Operating Characteristic Curve.

ROP: Retinopatía de la Prematuridad.

ROS: Especies Reactivas de Oxígeno.

SBC: Sustancia Blanca Cerebral.

SDR: Síndrome de Distrés Respiratorio.

SEN (SENeo): Sociedad Española de Neonatología.

SNC: Sistema Nervioso Central.

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral - alfa.

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

VON: Vermont-Oxford Network.

Introducción.

Antecedentes y magnitud del problema.

La patología relacionada con la prematuridad ha tenido siempre una gran relevancia y ésta se ha incrementado en las últimas décadas debido tanto al incremento progresivo en el número de niños que nacen prematuramente como, por otra parte, al aumento significativo en la supervivencia de niños extremadamente inmaduros, menores de 28 semanas de Edad Gestacional (EG), gracias a los avances en los cuidados obstétricos y neonatales.

En el momento actual se estima que la prematuridad y sus complicaciones son responsables del 35% de los 3,1 millones de fallecimientos mundiales en el periodo neonatal, constituyendo la segunda causa directa más importante de mortalidad infantil en menores de 5 años, después de la neumonía, o la primera en países de nivel socioeconómico medio-alto (Liu L, 2012). Asimismo, contribuye de manera importante a alteraciones a largo plazo en el neurodesarrollo por aumento del riesgo de parálisis cerebral, alteraciones visuales o auditivas, trastornos del aprendizaje o un aumento del riesgo de enfermedades crónicas en el adulto (Mwaniki MK, 2012). Además, la prematuridad genera altos costes económicos debido a la asistencia intensiva neonatal, a los cuidados durante el seguimiento y a las necesidades educativas especiales de muchos de estos niños, sin olvidar los costes sociales y emocionales para las familias y todo el personal implicado en sus cuidados (Hack M, 2002).

Estos aspectos son fundamentales para una adecuada planificación sanitaria. A modo de ejemplo, en los EEUU se estima que la prematuridad genera un gasto de alrededor de 18 billones de dólares al año, lo que representa aproximadamente la mitad del gasto hospitalario (Eichenwald EC, 2008).

La disminución de la mortalidad sin incrementar la morbilidad y las secuelas de los supervivientes constituye uno de los retos más importantes de la medicina perinatal, sobre todo en el grupo de menor EG, próximo a los límites de viabilidad (22 – 26 semanas).

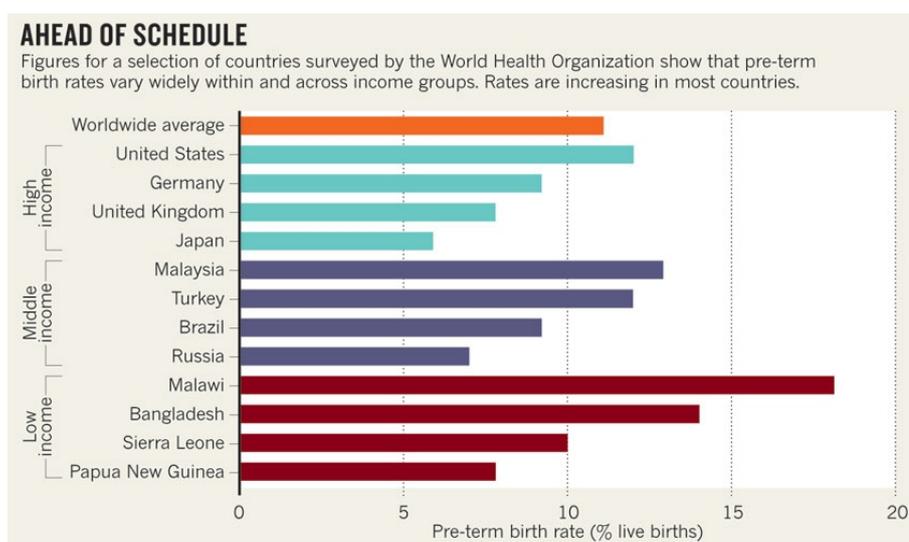
Concepto de Prematuridad e Incidencia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la prematuridad como el nacimiento antes de las 37 semanas completas de gestación, es decir, antes de los 259 días a contar desde el primer día de la fecha de la última regla (FUR) de la madre (WHO, 1977).

Globalmente las tasas de prematuridad están aumentando en todo el mundo, donde se ha pasado del 9,6% (12,9 millones de RNPT) en 2005 (Beck S, 2010) a una estimación, basada en 184 países con datos disponibles y confiables, del 11,1% (14,9 millones) para 2010 (Blencowe H, 2012), con un rango de incertidumbre de 9,1 – 13,4% (12,3 – 18,1 millones). En este estudio, de 65 países con tendencias temporales estimadas, sólo tres, Croacia, Ecuador y Estonia, muestran una reducción en el periodo 1990 – 2010, catorce países se mantienen estables (variaciones anuales inferiores al 0,5%), mientras que en el resto se incrementan de forma significativa.

A pesar de esta tendencia global es de destacar la gran variabilidad existente entre países. Así, las cifras reportadas oscilan entre un 5 – 6% en Japón y algunos países europeos, como Letonia y Suecia (Blencowe H, 2012), hasta un 12,5% en los Estados Unidos (Martin JA, 2009), siendo el 1,5% de estos niños menores de 1500 g., y el 0,7% menores de 1000 g. (Eichenwald, 2008). La incidencia y la variabilidad son aún mayores en países en vías de desarrollo, situándose por encima del 16% en muchos países africanos, como por ejemplo Malawi que llega al 18,1% (Figura 1).

Figura 1. Variación mundial en las tasas de prematuridad.



Reproducido con permiso de Macmillan Publishers Ltd: Nature (Reich ES).
 Pre-term births on the rise. Nature. 2012;485(7396):20. Copyright 2012.

Desde el punto de vista epidemiológico, dado que la morbilidad y los costes generales son mayores a menor EG, es interesante la subdivisión de los RNPT en:

- RN Prematuro Extremo (RNPE): < 28⁰ semanas de EG.
- RN Muy Prematuro (RNMP): 28⁰ – 31⁶ semanas de EG.
- RN Prematuro Moderado o Tardío (RNPM): 32⁰ – 36⁶ semanas de EG.

Una aproximación a la distribución en el mundo de RNPT según estos subgrupos, basada en un meta-análisis de 345 fuentes de 41 países, sobre un total de 131.296.785 de RN vivos, se muestra en la Tabla 1 (Blencowe H, 2012).

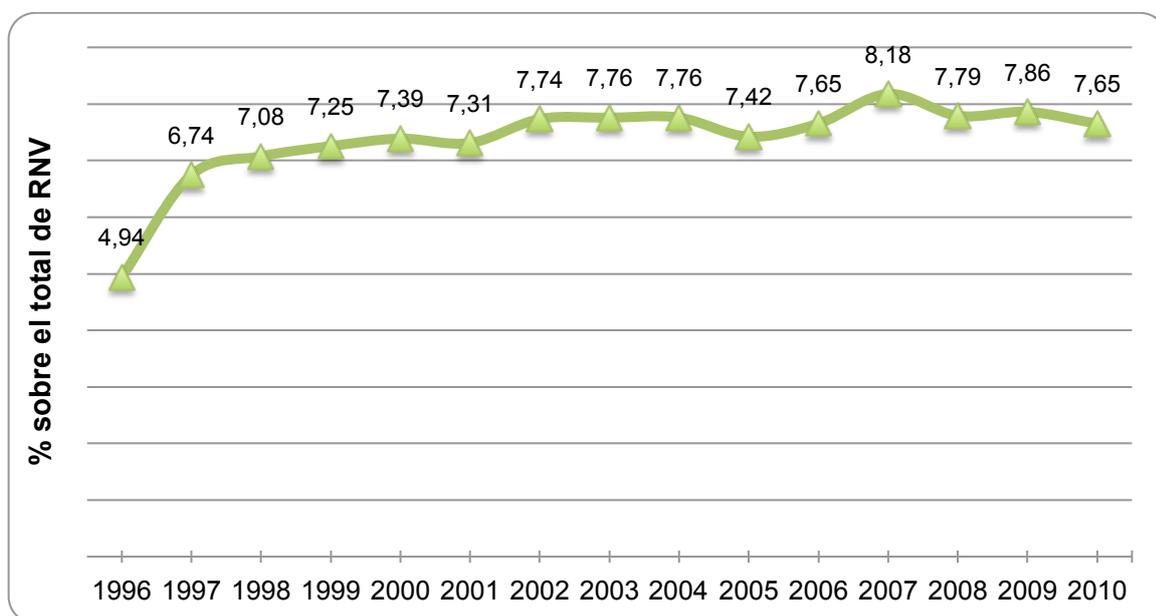
Tabla 1. Distribución de subgrupos de RNPT, en el mundo.

	EG (semanas)	Proporción de todos los < 37 sem EG: % (IC 95%)
RN Prematuro Extremo (RNPE)	< 28 ⁰	5,2% (5,1 – 5,3)
RN Muy Prematuro (RNMP)	28 ⁰ – 31 ⁶	10,4% (10,3 – 10,5)
RNPT Moderado o Tardío (RNPTM)	32 ⁰ - 36 ⁶	84,3% (84,1 – 84,5)

La Clasificación internacional de Enfermedades en su 10ª revisión (CIE-10) recomienda el registro de todos los recién nacidos con algún signo vital como “RN vivo” (WHO, 2004). Sin embargo, para los RNPE las prácticas son variables y están estrechamente ligadas a la percepción de viabilidad y a la frontera para la consideración de un RN como aborto o mortinato, la cual varía entre países y en el tiempo (18 – 28 semanas), lo que dificulta la comparación de los datos publicados y la interpretación de las tendencias en el tiempo (Lawn JE, 2011; Joseph KS, 2012). Por otra parte, algunos estudios excluyen niños con malformaciones y otros las gestaciones múltiples. Todo esto sin contar con la dificultad de establecer de forma precisa la EG (ver más adelante).

En nuestro país, según datos del INE (www.ine.es), aunque la proporción de partos prematuros se ha incrementado ligeramente durante los últimos 15 años (Figura 2), lo cierto es que durante la última mitad de este periodo se ha mantenido relativamente estable, situándose en torno al 7 – 8%.

Figura 2. Prematuridad en España 1996 - 2010 (INE).



El número de nacimientos, así como el índice de natalidad (RNV / mil habitantes) y la proporción de nacimientos prematuros y su distribución por subgrupos para el periodo de estudio (2004 – 2010), se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 2. Natalidad en España y Tasas de Prematuridad (2004 – 2010).

España	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Total RNV	454.591	466.371	482.957	492.527	519.779	494.997	486.575
Índice de Natalidad (‰)	10,61	10,71	10,92	10,94	11,37	10,75	10,53
RNPT (total < 37 sem) N (%)	35.279 (7,76)	34.620 (7,42)	36.966 (7,65)	40.281 (8,18)	40.501 (7,79)	38.915 (7,86)	37.233 (7,65)
RNPT (con EG precisa conocida) N (%)	32.369 (7,12)	31.428 (6,74)	32.971 (6,83)	32.921 (6,68)	34.221 (6,58)	33.221 (6,71)	31.762 (6,53)
< 28 sem N (%)*	910 (2,81)	967 (3,08)	972 (2,95)	1.131 (3,44)	1.205 (3,52)	1.130 (3,40)	1.128 (3,55)
28 - 31 sem N (%)*	2.455 (7,58)	2.527 (8,04)	2.679 (8,13)	2.775 (8,43)	3.257 (9,52)	3.258 (9,81)	3.308 (10,41)
32 - 36 sem N (%)*	29.004 (89,60)	27.934 (88,88)	29.320 (88,93)	29.015 (88,14)	29.759 (86,96)	28.833 (86,79)	27.326 (86,03)
37 - 41 sem	355.633	368.648	371.954	351.957	370.234	358.509	356.050
≥ 42 sem	14.588	15.074	13.700	12.363	12.646	12.000	11.113
No consta	52.001	51.221	64.332	95.286	102.678	91.267	87.650

* Porcentaje sobre el total de RNPT con EG precisa conocida. Fuente INE (www.ine.es).

No disponemos de estadísticas nacionales oficiales relativas a los nacimientos al límite de viabilidad (22 – 26 semanas EG), pero los datos obtenidos de la colaboración SEN1500 (www.se-neonatal.es/), que incluye alrededor del 65% del total nacional, nos da una aproximación a las cifras reales en nuestro país:

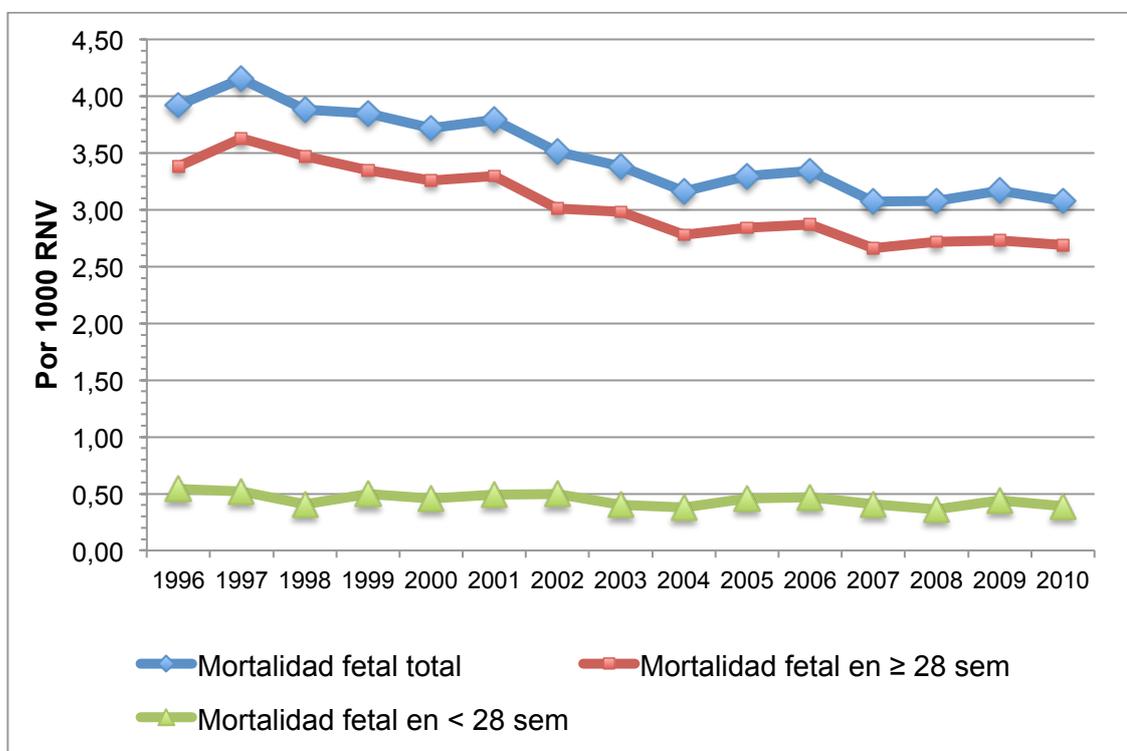
Tabla 3. Distribución de RNMBP y RNEP, incluyendo los nacimientos al límite de viabilidad (22-26 semanas) en España.

SEN 1500	2004*	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nº de Centros participantes	57	59	63	49	53	56	53
Total <1500 SEN	2.429	2.480	2.504	2.639	2.724	2.736	2.461
Total <1500 INE	3.391	3.575	3.610	4.015	4.688	4.557	4.267
% SEN/INE	71,63	69,37	69,36	65,73	58,11	60,04	57,68
<i>Distribución de RN vivos por EG (% sobre el total de menores de 28 semanas). Fuente SEN1500.</i>							
< 24 N (%)	*	46 (6,14)	51 (7,09)	45 (5,54)	45 (5,59)	38 (4,83)	34 (4,59)
24 N (%)	*	88 (11,75)	112 (15,58)	116 (14,29)	119 (14,78)	109 (13,87)	103 (13,92)
25 N (%)	*	190 (25,37)	133 (18,50)	172 (21,18)	160 (19,88)	162 (20,61)	152 (20,54)
26 N (%)	*	172 (22,96)	188 (26,15)	225 (27,71)	228 (28,32)	212 (26,97)	218 (29,46)
27 N (%)	*	253 (33,78)	235 (32,68)	254 (31,28)	253 (31,43)	265 (33,72)	233 (31,49)
Total < 28		749	719	812	805	786	740

* Datos analizados por grupos de peso, no por EG, en 2004.

Un posible factor que ha contribuido al aumento de la prematuridad en los países desarrollados es la disminución de la Mortalidad Fetal Tardía (MFT), entendida como el fallecimiento del producto de la concepción viable, ocurrida antes de su completa expulsión o extracción del cuerpo de la madre. No existe unanimidad a nivel internacional en cuanto al concepto de “viabilidad” y respecto a la EG a partir de la cual notificar los casos. La OMS recomienda declararlos a partir de las 28 semanas, sin embargo algunos países tienen registros desde de las 20 semanas de EG. En España existe la obligatoriedad de notificar la MFT al Registro Civil a partir de los 6 meses (180 días), lo que equivaldría aproximadamente a 26 semanas completas de EG. Según datos del INE, observamos que de forma inversa al incremento de la prematuridad (Figura 2), durante los últimos 15 años se ha producido en España un descenso progresivo en la MFT de alrededor del 25%, sin duda como consecuencia de la mejoría en los cuidados maternos (Figura 3). Dicha reducción se ha producido fundamentalmente en los fetos de ≥ 28 semanas, habiendo permanecido más o menos estable en los de 26 – 27 semanas. No disponemos de datos nacionales sobre mortalidad anteparto en menores de 26 semanas de EG ya que su declaración no es obligatoria en nuestro país.

Figura 3. Mortalidad fetal tardía en España 1996 - 2010 (INE).



Factores de Riesgo.

Actualmente la prematuridad es considerada una condición de origen multifactorial que se puede clasificar en dos grandes grupos: 1) prematuridad espontánea y 2) prematuridad provocada o iatrogénica, la cual incluye todos los nacimientos antes de las 37 semanas inducidos o mediante cesárea electiva, tanto por causa fetal como materna, o por razones no médicas (Goldenberg RL, 2012). Se estima que aproximadamente un 20% de los partos pretérmino se producen por indicación médica debido a problemas maternos o fetales (rotura prematura de membranas, preeclampsia, retraso de crecimiento intrauterino, etc). En otras ocasiones, sin embargo, la indicación es atribuible a “preocupación” del obstetra (hipertensión materna controlada, retraso de crecimiento intrauterino sin pérdida de bienestar fetal, etc.) u otros condicionantes sociales.

La causa concreta del parto prematuro espontáneo permanece sin identificar en hasta casi la mitad de los casos (Menon R, 2008), sin embargo los antecedentes familiares y personales de parto prematuro o abortos previos se consideran un importante factor de riesgo (Plunkett J, 2008). Otros factores son la edad materna (muy joven o de edad avanzada), la pobreza, el bajo nivel educacional, la ausencia de pareja estable, un control gestacional inadecuado, el tabaquismo o el consumo de alcohol, los intervalos cortos entre los embarazos, un bajo índice de masa corporal, las gestaciones múltiples, la hipertensión arterial y las infecciones (Goldenberg RL, 2008; Muglia LJ, 2010). Las madres que, a su vez, fueron prematuras, también tienen una mayor incidencia de prematuridad entre su descendencia, con un Riesgo Relativo (RR) en comparación a las madres nacidas a término de 1,54 (IC 95%: 1,42 - 1,67). En el caso de los padres también se aprecia este fenómeno, aunque más débil, con un RR de 1,12 (IC 95%: 1,01 - 1,25) (Wilcox AJ, 2008).

Entre las causas infecciosas, la corioamnionitis clínica o histológica es una de las más relevantes. Se estima que puede contribuir hasta aproximadamente el 25% de los partos prematuros, con tasas de colonización fetal de hasta el 79% a las 23 semanas de gestación y del 11% a las 31 – 34 semanas (Watts DH, 1992). Sin embargo, en muchas ocasiones la infección no es clínicamente aparente, aunque puede haber evidencias histológicas de inflamación (Romero R, 1989; Goldenberg RL, 2000). Frecuentemente el germen responsable de esta situación no crece en los cultivos habituales, requiriendo medios especiales para su aislamiento, como es el caso de

Mycoplasma y Ureaplasma (Cassell GH, 1993). También se ha planteado la hipótesis de que el parto prematuro se desencadene por una alteración en la colonización vaginal habitual, vaginosis bacteriana, si bien la terapia antimicrobiana en estos casos, a pesar de conseguir erradicar los gérmenes, no ha mostrado eficacia para frenar el parto prematuro (Nygren P, 2008), lo que apoya el origen multifactorial en el desencadenamiento del mismo.

Recientemente se ha postulado un mecanismo de resistencia de los micro-organismos (bacterias y hongos) a los antibióticos, consistente en la creación de biopelículas en las que se encapsulan y se protegen de éstos (Donlan RM, 2002). Este tipo de biopelículas se han descrito, entre otros, en el epitelio urinario y en el líquido amniótico (Romero R, 2008), pero su contribución al desencadenamiento del parto prematuro es desconocida.

En cualquier caso, es importante destacar que las infecciones perinatales, aunque no se aísle el germen, pueden producir en el feto lo que se conoce como Síndrome Inflamatorio Fetal, el cual se ha relacionado con importantes secuelas neurológicas y pulmonares en el niño.

Finalmente, algunos estudios epidemiológicos y de asociaciones genéticas han mostrado la importancia de este tipo de factores, así como posiblemente de las interacciones gen-gen o gen-ambiente, en la mayor o menor incidencia del parto prematuro (Plunkett J, 2008), al igual que algunos polimorfismos genéticos como IL-1b Exon 5 + 3954, TNF-a-308, TLR-4 (Toll-like receptors). Sin embargo, una discusión en profundidad de estos aspectos está fuera de los objetivos de este trabajo.

No obstante todo lo referido hasta ahora, es necesario resaltar que a pesar del conocimiento de todos estos factores de riesgo, ni el intento de controlar los mismos, ni las intervenciones habitualmente llevadas a cabo para prevenir o tratar el parto prematuro (reposo, tocolíticos, antibióticos, cerclaje cervical, etc.) han resultado del todo eficaces para conseguir este objetivo (Smith V, 2009).

Cálculo de la EG y del PRN.

La Clasificación Internacional de Enfermedades (10ª revisión) define la EG como la edad postmenstrual en semanas y días. En el presente trabajo, al igual que en la

mayor parte de la literatura, nos referiremos a las semanas “completas” de EG, es decir:

- 22 semanas de EG = $22^0 - 22^6 = 154 - 160$ días.
- 23 semanas de EG = $23^0 - 23^6 = 161 - 167$ días.
- 24 semanas de EG = $24^0 - 24^6 = 168 - 174$ días.
- 25 semanas de EG = $25^0 - 25^6 = 175 - 181$ días.
- 26 semanas de EG = $22^0 - 22^6 = 182 - 188$ días.

El cálculo de la EG se suele llevar a cabo mediante la determinación ecográfica de la longitud cráneo-rabadilla en fases tempranas de la gestación ($10^0 - 13^6$ semanas), lo que tiene una precisión de ± 4 días (Sabbagha R, 1987; Wisser J, 1994). En otras ocasiones puede determinarse en base a la fecha del primer día de la última regla, lo que da lugar a una mayor imprecisión (de - 6 a + 14 días). En estos casos la EG debe ser revisada clínicamente tras el nacimiento.

De la misma forma, el PRN puede ser estimado ultrasonográficamente antes del nacimiento, con una variabilidad de $\pm 15\%$ con respecto al peso real, lo que podría tener unas implicaciones evidentes de cara al establecimiento prenatal del pronóstico, puesto que se ha estimado que 100 g más de peso podrían equivaler a una semana más intraútero (Tyson JE, 2008).

Por otra parte, es importante enfatizar que puede existir una cierta variabilidad biológica en la madurez a cualquier EG, por lo que niños de la misma edad pueden tener diferentes necesidades asistenciales y diferente pronóstico. Otros factores, determinables de forma antenatal (peso fetal estimado, sexo, multiplicidad o no, corticoides), pueden tener impacto en el pronóstico (Tyson JE, 2008; Bader D, 2010), por lo que deben ser tenidos en cuenta a la hora de la información a los padres y en la toma de decisiones.

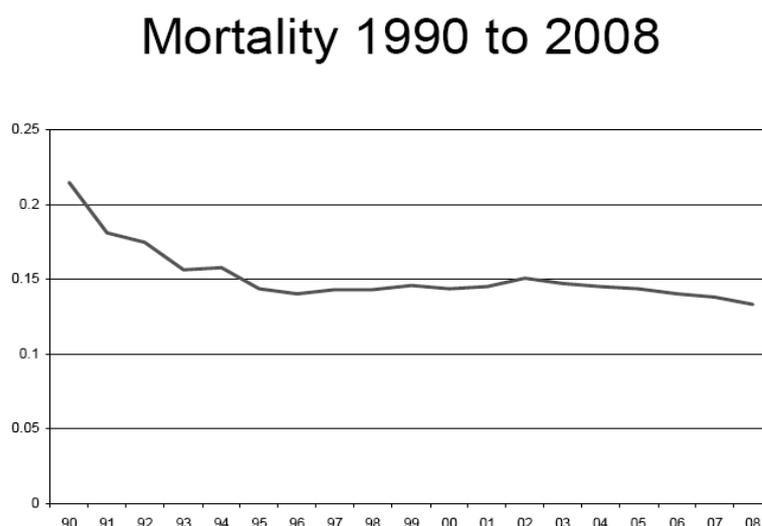
Mortalidad.

Se estima que la prematuridad, globalmente considerada, puede contribuir hasta en un 75 % a la mortalidad perinatal y ser la causa del 50% de la discapacidad en la infancia (Pallás CR, 2008). Tradicionalmente los datos sobre morbimortalidad neonatal han sido referidos por grupos de peso, siendo los objetivos de estudio más habituales:

- Recién Nacidos de Bajo Peso (RNBP): < 2.500 g.
- Recién Nacidos de Muy Bajo Peso (RNMBP): < 1.500 g.
- Recién Nacidos de Extremado Bajo Peso (RNEBP): < 1.000 g.
- Recién Nacido “diminuto” (micropremie): < 750 g.

Con la mejoría de los resultados perinatales en los RNPT de mayor peso, durante las últimas décadas los principales esfuerzos se han centrado en el grupo de RNMBP que, con ligeras variaciones entre países y centros, constituye aproximadamente del 1,5 al 2,0% de todos los RN y, sin embargo, supone más del 50% de la mortalidad infantil (Mathews TJ, 2011). Según datos de la colaboración internacional Vermont Oxford Network (VON) (www.vtoxford.org), la mortalidad en niños de 501 a 1.500 g ha disminuido progresivamente durante las últimas dos décadas (Fig 4).

Figura 4. Mortalidad en menores de 1500 g (VON).



En un estudio reciente, Horbar y cols. (Horbar J, 2012), con datos de 355.806 RN de 501 a 1.500 g de peso al nacimiento, pertenecientes a 669 hospitales norteamericanos colaboradores de la VON, han mostrado: 1) Diferencias evidentes en función del subgrupo de peso al que pertenezca el paciente, oscilando alrededor del 40% en los de 501 a 750 g, y el 3,5% en los de 1.251 a 1.500 g. 2) Una reducción significativa de la mortalidad estandarizada en el periodo 2000 – 2009, bajando ésta del 14,3% al 12,4% (diferencia, -1,9%; IC 95% -2,3% a -1,5%). Sin embargo, como muestra la Tabla 4, la mayor reducción en la mortalidad a lo largo de la primera década del siglo XXI ha tenido lugar en el grupo de 501 a 750 g (-5,1%), mientras que en el resto de los grupos de peso ha sido mucho menor.

Tabla 4. Tasas de mortalidad por año y PRN en niños de 501 a 1.500 g (%) (VON).

Año	2000 %	2001 %	2002 %	2003 %	2004 %	2005 %	2006 %	2007 %	2008 %	2009 %	<i>P</i> ^a
PRN (g)	<i>n</i> = 27.125	<i>n</i> = 27.498	<i>n</i> = 29.352	<i>n</i> = 31.476	<i>n</i> = 34.772	<i>n</i> = 37.227	<i>n</i> = 39.854	<i>n</i> = 41.653	<i>n</i> = 43.283	<i>n</i> = 43.566	
Total	14,1	14,3	15,0	14,4	14,2	14,0	13,9	13,7	12,9	12,5	<0,001
501-750	41,7	43,1	44,0	42,2	43,2	41,2	41,5	39,8	39,2	36,6	<0,001
751-1000	13,0	13,3	13,9	14,5	13,5	13,5	13,4	13,8	12,6	11,7	<0,001
1001-1250	6,3	5,9	5,8	5,9	5,4	6,0	5,4	5,9	5,3	5,7	<0,001
1251-1500	3,5	3,4	3,8	3,6	3,3	3,5	3,9	3,4	3,3	3,5	0,112

^a *P* = test para la tendencia lineal a través de los años, tras ajustar para las características de los niños mediante regresión logística.

La mortalidad en RNMBP en nuestro país, según los datos de la colaboración SEN1500 correspondientes al año 2010, con un total de 53 unidades participantes y un total de 2.461 RNMBP reportados, es del 13,7% (RIQ: 7,0 – 16,2). Los datos desagregados por grupos de peso se resumen en la siguiente Tabla:

Tabla 5. Mortalidad en RNMBP (SEN1500, 2010).

Peso	< 501	501-750	751-1.000	1.001-1.250	1.251-1.500
Mortalidad					
%	70,8	43,3	21,4	7,1	3,2
(RIQ)*	(55,0-100)	(23,8-62,5)	(8,3-31,2)	(0,0-10,0)	(0,0-5,2)

* Rango Intercuartílico.

No obstante, para un mismo peso la madurez individual dependerá de la EG, lo cual es especialmente relevante en el caso de niños con retraso del crecimiento intrauterino (CIR). Además, la toma de decisiones de cara a la actitud obstétrica y neonatal inmediata suele llevarse a cabo antes del nacimiento, momento en el que el peso exacto no es conocido y las estimaciones prenatales tienen un riesgo de error de hasta $\pm 15\%$ o incluso no es infrecuente que en algunas ocasiones no esté disponible. Por este motivo las tasas de mortalidad específica por EG son de gran utilidad en la práctica clínica.

Los datos más amplios disponibles en nuestro país sobre mortalidad específica por

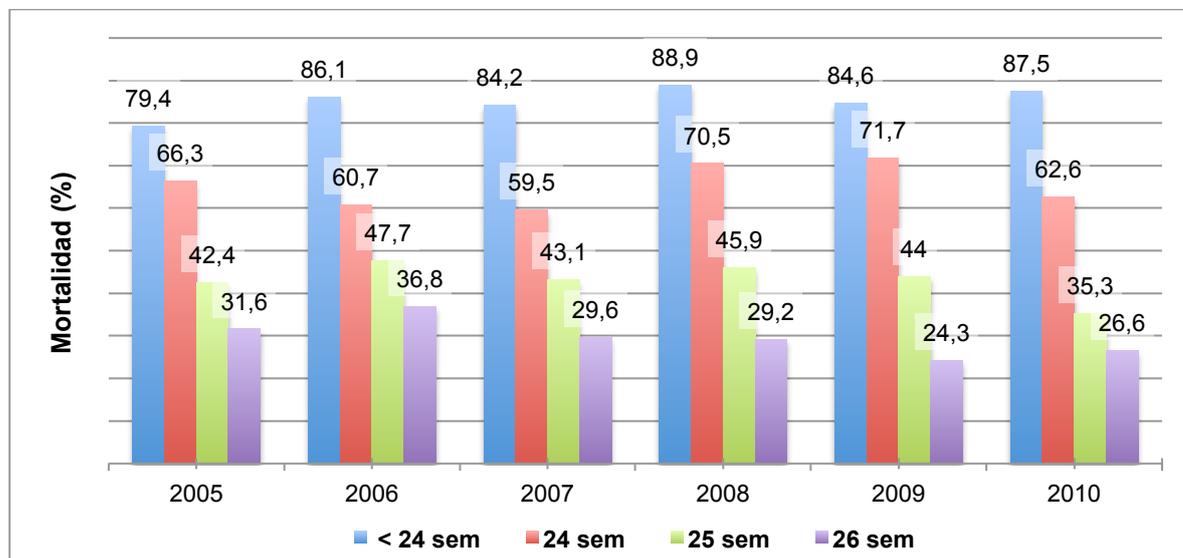
edad gestacional proceden, de nuevo, de la colaboración SEN1500. A continuación se muestran los datos correspondientes al periodo 2005 – 2010 para EG ≤ 26 semanas (Tabla 6 y Figura 5).

Tabla 6. Mortalidad específica por EG, 2005 – 2010 (SEN 1500).

EG		2005	2006	2007	2008	2009	2010
< 24	N	34	36	38	36	26	24
	% éxitus	79,4	86,1	84,2	88,9	84,6	87,5
24	N	83	108	111	112	106	99
	% éxitus	66,3	60,7	59,5	70,5	71,7	62,6
25	N	184	131	167	159	161	150
	% éxitus	42,4	47,7	43,1	45,9	44,0	35,3
26	N	171	187	223	226	211	219
	% éxitus	31,6	36,8	29,6	29,2	24,3	26,6

N = Total de niños ingresados en UCIN (no se tienen en cuenta los fallecidos en sala de partos).

Figura 5. Mortalidad específica por EG, 2005 – 2010 (SEN 1500).



En esta figura se puede apreciar la disminución significativa de la mortalidad neonatal por cada semana adicional de madurez, mientras que las tendencias en el tiempo se mantienen más o menos estables para cada EG durante el periodo de 6 años reflejado en la misma.

Morbilidad en el periodo neonatal.

Como se mencionó anteriormente, además de la mortalidad, la prematuridad supone un riesgo importante de discapacidad en la infancia debido a la potencial afectación de múltiples órganos y sistemas, que es mayor cuanto menor es la EG del paciente. Los niños nacidos al límite de la viabilidad (23-25 semanas de gestación o peso menor de 500 gramos) tienen un riesgo elevado de evolución adversa (Lucey JF, 2004; Costeloe K, 2000). Debido a su gran inmadurez, estos pacientes son susceptibles de daños permanentes en un organismo en desarrollo, incluyendo alteraciones irreversibles del sistema nervioso.

Existe, además, cierta variabilidad biológica interindividual en la maduración y función de los órganos que hace más difícil establecer un pronóstico exacto en casos concretos (Blackmon L, 2003). Asimismo, factores maternos como la patología de base y complicaciones de la gestación, sin duda pueden afectar de manera significativa los resultados a corto y largo plazo.

Entre las complicaciones mayores que pueden presentar los RNMBP durante su hospitalización inicial se encuentran las lesiones cerebrales del tipo de la Hemorragia Intraventricular – de la Matriz Germinal (HIV-MG), con o sin Infarto Hemorrágico Periventricular (IHPV), o la Leucomalacia Periventricular (PVL), la Enfermedad Pulmonar Crónica o Displasia Broncopulmonar (EPC o DBP), la Enterocolitis Necrosante (NEC), la Retinopatía de la Prematuridad (ROP) y las infecciones sistémicas o del SNC. Éstas se asocian con alteraciones posteriores en el neurodesarrollo, incluyendo la Parálisis Cerebral Infantil (PCI), retrasos cognitivos, alteraciones visuales y sordera o hipoacusia (Farooqi A, 2011; Laughon M, 2009; Schulzke SM, 2007; Stoll BJ, 2004; Schmidt B, 2003). Algunas de estas complicaciones (lesión cerebral, DBP y ROP) han mostrado ser predictores independientes de un mal resultado en RNEBP a los 18 meses de EC (muerte o PCI, retraso en el neurodesarrollo, sordera y/o ceguera bilateral). Así, la probabilidad de un resultado adverso en ausencia de las 3 fue del 18% (IC 95%: 14% - 22%), mientras que en presencia de una cualquiera de ellas ascendió al 42% (IC 95%: 37% - 47%), en presencia de dos al 62% (IC 95%: 53% - 70%) y, finalmente, en caso de que las tres estuvieran presentes las probabilidades de resultado adverso fueron del 88% (IC 95%:

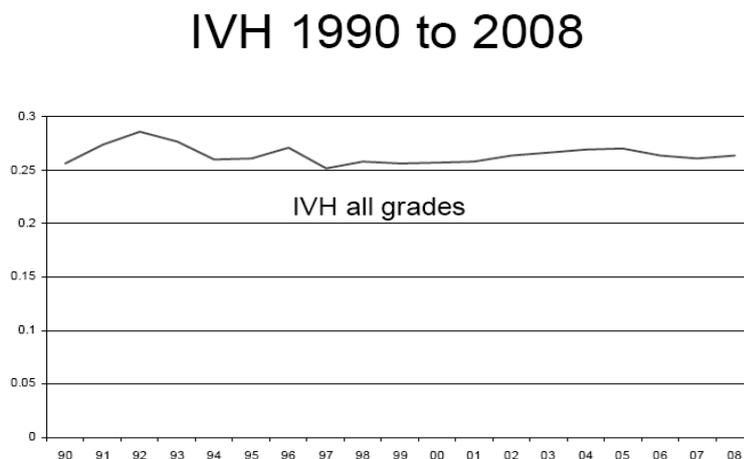
64% - 99%) (Schmidt B, 2003). Es interesante destacar que en este estudio las complicaciones señaladas fueron más frecuentes en menores de 750 g. y en menores de 27 semanas de EG, sin embargo, una vez presentes, el modelo predijo igualmente los resultados adversos independientemente del PRN y la EG. Los autores sugieren que incluso los RN más inmaduros tienen buenas posibilidades de un resultado favorable a largo plazo si sobreviven al periodo neonatal inmediato sin ninguna de estas complicaciones.

En un reciente estudio realizado por Farooqi y cols. (Farooqi A, 2011), en una población de RN < 26 semanas de EG que sobrevivieron a las 36 semanas de EPM y que fueron seguidos hasta los 11 años, el daño cerebral severo, definido ecográficamente como la presencia de HIV grados 3 ó 4, y/o LPVq, y la ROP, pero no la DBP, se correlacionaron independientemente con resultados adversos a esta edad. Estos autores encuentran tasas de evolución adversa algo inferiores en función del número de complicaciones presentes en los pacientes: ninguna: 10%, una cualquiera de las tres: 19%, dos: 58% y las tres: 80%. Previamente, ya Luu y cols. (Luu TM, 2009) habían encontrado que, en pacientes entre 600 y 1.250 g., la lesión cerebral (incluyendo HIV-MG grados 3 y 4, LPV y ventriculomegalia de grado 2 y superior) era el predictor más importante de secuelas cognitivas a los 12 años.

En todo caso, la aparición de cualquiera de estas complicaciones supone la principal preocupación de los padres y de los profesionales que atienden a estos pacientes debido a sus potenciales repercusiones, demostradas o no. Por este motivo son analizadas con más detalle en los siguientes epígrafes.

Hemorragia Intraventricular – de la Matriz Germinal (HIV-MG).

A pesar de la mejoría de los cuidados perinatales y del aumento de la supervivencia de los RNMBP en los últimos años, o tal vez debido a ello, la HIV-MG continua siendo una lesión adquirida relativamente frecuente, con importantes consecuencias adversas a corto y largo plazo para el paciente, que no parece haber disminuido en las últimas dos décadas, como muestran los datos de la VON en la Figura 6 (Horbar JD, 2009) .

Figura 6. Incidencia de HIC en RN de 501 - 1500 g (VON).

La HIV-MG es la forma más frecuente de hemorragia intracraneal (HIC) en este grupo de pacientes. Tradicionalmente la HIV-MG se ha clasificado en cuatro grados, en función de su extensión en estudios mediante Tomografía Computarizada (CT) (Papile LA, 1978):

- Grado I: hemorragia subependimaria aislada.
- Grado II: hemorragia intraventricular sin dilatación ventricular.
- Grado III: hemorragia intraventricular con dilatación ventricular.
- Grado IV: hemorragia intraventricular con extensión parenquimatosa.

Esta clasificación sigue siendo útil desde el punto de vista epidemiológico y para la comparación de los resultados de diferentes estudios, sin embargo, ha sido ampliamente reconocido que el Grado IV no es una extensión directa de la sangre al parénquima cerebral desde el ventrículo, sino un infarto venoso secundario a la obstrucción de la vena terminal (tálamo-estriada) por la HIV, con la consiguiente congestión de las venas medulares que drenan en ella. Se trata, por tanto, de una lesión isquémico-hemorrágica de la SB, que con el tiempo dejará un gran quiste porencefálico en 1 a 3 meses.

Más recientemente, en base a estudios ultrasonográficos, Volpe sugirió la siguiente clasificación (Volpe, 1995):

- Grado 1: HMG sin HIV (o mínima: < 10% del volumen ventricular).
- Grado 2: HIV que ocupa 10 – 50% del área ventricular en un corte parasagital.
- Grado 3: HIV que ocupa > 50% del área ventricular en un corte parasagital, y

que normalmente distiende el VL (en el momento del diagnóstico de la HIV).

En opinión de este autor el infarto hemorrágico periventricular (HIV grado 4) debe clasificarse aparte señalando la localización y extensión. La descripción ecográfica de la HIV-MG debería incluir:

- Presencia o ausencia de sangre en la matriz germinal.
- Lateralidad (o bilateralidad) de la hemorragia.
- Presencia o ausencia de sangre en cada ventrículo, incluyendo el volumen de sangre en relación al tamaño del ventrículo.
- Presencia o ausencia de sangre en el parénquima cerebral, con especificación de la localización.
- Presencia o ausencia de dilatación ventricular, con medidas de los ventrículos cuando estén dilatados.
- Presencia o ausencia de cualquier otra hemorragia (p.e. subaracnoidea) o alteraciones parenquimatosas.

Se estima que en los menores de 750 g la incidencia de HIV-MG llega al 45%, siendo severa (grados 3 y 4) el 35% de ellas (Wilson-Costello D, 2005). La tabla siguiente muestra la incidencia (%) de HIV-MG \geq grado 3 en RN de 22 a 25 semanas de EG supervivientes al periodo neonatal, en varios estudios.

Tabla 7. HIV-MG grados 3 y 4 en RNPT menores de 26 semanas de EG (%).

Estudio	22 sem	23 sem	24 sem	25 sem
Markestad T, 2005.	n/a	11	14	9
EXPRESS Group, 2009.	20*	19	10	12
Stoll BJ, 2010.	38	36	26	21

* \leq 22 semanas.

Aproximadamente, el 50% de las HIV-MG se diagnostican el primer día de vida, y el 90% en los primeros 4 días, si bien es cierto que entre el 20 y el 40% de los niños pueden experimentar una progresión de la misma durante estos primeros días (Volpe, 2008). Con frecuencia la HIV-MG es asintomática, siendo su diagnóstico mediante ecografía cerebral de rutina en el 25 al 50% de los casos. En otras ocasiones la clínica puede variar desde oligosintomática a un síndrome catastrófico, con deterioro de la

alerta, empeoramiento hemodinámico y respiratorio, acidosis, anemización, fontanela abombada, alteraciones en el examen neurológico y convulsiones (Volpe, 2008; Dubowitz LM, 1981).

Algunos autores han encontrado una frecuencia de convulsiones clínicas en el 17% de los pacientes con HIV-MG, y hasta del 40% en los casos de infarto hemorrágico (Strober JB, 1997), por regla general descritas como tónicas generalizadas o sutiles. Sin embargo, en niños con HIV-MG grados 3 y 4 mediante monitorización electroencefalográfica se han llegado a detectar crisis en el 60 al 75% de los pacientes, siendo la mayoría de ellas subclínicas (Hellstrom-Westas L, 2001).

El pronóstico de la HIV-MG de estos pacientes es función del grado de hemorragia y, en el caso de desarrollar un IHPV, de si es uni o bilateral, si desplaza o no la línea media y de su extensión (Bassan H, 2007). El IHPV incrementa significativamente la mortalidad y la incidencia de discapacidad en los supervivientes (Volpe, 2008). La lesión suele ser unilateral y cuando es bilateral claramente asimétrica. Por este motivo, los pacientes habitualmente desarrollan una hemiparesia contralateral al lado de la lesión, que afecta a miembros superiores e inferiores de forma similar, o con predominio de los inferiores. Además, cuando el IHPV es extenso los trastornos cognitivos son también frecuentes, habiéndose encontrado un cociente intelectual inferior al 80% hasta en un 85% de los supervivientes (Volpe, 2008).

Leucomalacia Periventricular (LPV).

Si bien la HIV-MG es la lesión cerebral adquirida diagnosticada con más frecuencia en el RNMBP mediante ecografía, la evaluación al alta con RM ha puesto de manifiesto que la lesión de la sustancia blanca (LSB) cerebral es mucho más frecuente de lo que se pensaba. En algunos estudios se ha referido que está presente en al menos el 50% de los neonatos muy prematuros (Volpe JJ. 2003; Dyet LE, 2006). Esta lesión es probablemente la causa principal de los déficits observados en aproximadamente el 90% de los supervivientes, incluyendo PCI (5 – 10%) y trastornos cognitivos, de la atención y del comportamiento (alrededor del 50%) (Hack M, 2005; Wilson-Costello D, 2005). Aunque pueden existir otras lesiones, como el IHPV, la dilatación posthemorrágica o la lesión cerebelosa, la LSB parece ser la lesión predominante (Khwaja O, 2008).

La LPV consiste básicamente en la necrosis de la SB dorsolateral a los ángulos

externos de los ventrículos laterales, sobre todo en la región del triángulo (radiaciones ópticas) y alrededor del foramen de Monro. Los hallazgos clásicos de la LPV de Banquer y Larroche (Banquer BQ, 1962) son menos evidentes hoy en día, debido fundamentalmente a la mayor inmadurez de los niños asistidos y a una mayor supervivencia antes del estudio patológico en aquellos que fallecen. En el momento actual es posible distinguir tres formas de afectación de la SB. Las formas quística y no-quística de LPV muestran los dos componentes fundamentales de la lesión: una necrosis focal profunda y una lesión difusa caracterizada por pérdida de pre-oligodendrocitos, marcada astrogliosis e infiltración por microglia. En la LPVq, probablemente la forma más grave del espectro, las lesiones focales necróticas son macroscópicas y evolucionan a quistes, mientras que en la forma no-quística las lesiones son microscópicas y evolucionan a cicatrices gliales. La tercera forma consistiría en una gliosis difusa de la SB sin necrosis focal, y podría representar la forma más leve del espectro de la LSB, si bien esta graduación de la gravedad no ha sido definitivamente establecida (Khwaja O, 2008).

Es difícil conocer la incidencia real de las LSB debido a la variabilidad en los criterios utilizados para el diagnóstico, metodología empleada (USC, RM, etc.) y periodicidad de las exploraciones, habiéndose reportado cifras que varían entre el 4 y el 22% en diferentes centros (Fonaroff AA, 1995). Tradicionalmente, la herramienta más utilizada por su versatilidad y menor coste ha sido la USC. Ésta es altamente eficaz para detectar necrosis focal de la SB, pero no es igual de útil para la detección del daño difuso, que puede pasar inadvertido hasta en el 70% de los casos (Rodríguez J, 1990; Maalouf EF, 2001; Roelants-van Rijn AM, 2001). No obstante, ha mostrado una sensibilidad y especificidad superiores al 80% para predecir disfunción motora mayor a los dos años de edad (Prechtl, 1997; Volpe, 2008), siendo el riesgo de discapacidad mayor cuanto mayor es la extensión del daño visible (Holling EE, 1999).

La siguiente tabla muestra la incidencia de LPVq en RNPT < de 25 semanas de EG, diagnosticada mediante ultrasonografía, en varios estudios.

Tabla 8. LPVq en RNPT menores de 25 semanas de EG (%).

Estudio	22 sem	23 sem	24 sem	25 sem
Markestad T, 2005.	n/a	0	14	8
EXPRESS Group, 2009.	0*	9,4	6,2	5,4
Stoll BJ, 2010.	6	4	3	4

*≤ 22 semanas.

En el periodo neonatal las manifestaciones clínicas de la LSB son difíciles de valorar por las alteraciones del estado general del niño, la asociación de otras lesiones (HIV-MG), la utilización de fármacos (sedoanalgesia y relajación muscular), etc. En la experiencia de algunos autores (Volpe, 2008) el hallazgo más frecuente es la debilidad de miembros inferiores durante las primeras semanas de vida, seguido de un disbalance del tono axial con predominio extensor, hiperreflexia y clonus aquileo a la EPM de término y en los primeros meses de vida. Para otros autores la manifestación más frecuente en las siguientes semanas a la agresión es la pérdida de la variabilidad, fluidez y complejidad de los movimientos generales: “cramped-synchronised movements” (Ferrari F, 2002).

Los déficits neurológicos subsiguientes se asocian a las formas quística y no-quística de LPV, aunque actualmente la forma quística es infrecuente (Volpe JJ, 2003; Inder TE, 2005; Dyet LE, 2006). También las hiperecogenicidades persistentes conllevan un riesgo de disfunción motora o PCI posterior, siendo éste mayor cuanto mayor es la duración de aquellas: 5,6 – 10% para las que duran más de 7 días, y 17,5% para las que persisten entre 10 – 32 días (Damman O, 1999). El tipo de PCI observado con mayor frecuencia es la diplejía espástica.

La RM estándar y por difusión (DWMR) permiten un diagnóstico precoz de la LSB, incluyendo las lesiones no quísticas difícilmente detectables mediante USC (Inder T, 1999; Maalouf EF, 2001). Sin embargo, su realización obliga al traslado del paciente al Servicio de Radiología y, habitualmente, a la sedación de aquél, por lo que es una prueba menos generalizada.

La constatación reciente de la afectación de otras estructuras neurales acompañando a la LSB ha dado lugar al término “Encefalopatía del Prematuro”. Dichas estructuras son, fundamentalmente, la corteza cerebral, el tálamo y los ganglios basales, y su afectación se detectó inicialmente mediante RMI volumétrica (Peterson BS, 2000; Inder TE, 2005; Srinivasan L, 2007). En un estudio neuropatológico de 41 RNPT

fallecidos se encontró pérdida neuronal y gliosis en el tálamo en el 40-55% de los niños, en los ganglios basales en el 30-50%, y en la corteza cerebral en el 10-30% (Pierson CR, 2007). Estos hallazgos se dieron predominantemente en niños con LPV no quística. La relación entre ambos tipos de lesiones (SB y sustancia gris) y los mecanismos implicados siguen siendo un campo importante de investigación.

En cuanto a la etiología de la LSB, dos factores son los principalmente implicados: isquemia e infección/inflamación, sumados a la marcada vulnerabilidad de la oligodendroglía al estrés oxidativo. Respecto al primero, las peculiaridades anatómicas de la vascularización cerebral del prematuro, con numerosas zonas terminales, suplidas por arterias penetrantes largas, con escasas anastomosis entre sí (Rorke LB, 1992), donde el riego sanguíneo es más vulnerable a descensos en la TA, junto con una menor capacidad de autorregulación del FSC, hacen que fenómenos relativamente frecuentes en niños críticos, como la hipotensión, el ductus arterioso permeable o la hipocarbia, acaben por lesionar el tejido nervioso suplido por dichos vasos, dando lugar a las lesiones necróticas profundas. Existen también zonas “limfótrofos” entre las arterias penetrantes largas y las penetrantes cortas, que maduran sobre todo en el tercer trimestre y, por lo tanto, hacen más susceptible a un daño isquémico difuso la SB cerebral del gran prematuro (Inage YW, 2000; Ballabh P, 2004). Estas características anatómicas tienen su correlación funcional en el bajo FSC de la SB incluso en prematuros sanos, en comparación con el adulto (1,6 - 3 ml / 100 g / min. frente a 50 ml / 100 g / min., respectivamente) (Altman DI, 1988; Borch K, 1998).

La infección y la inflamación, incluyendo la inflamación inducida por la isquemia, constituyen el otro gran mecanismo de daño o muerte de los precursores oligodendrogiales (Khwaja O, 2008), mediado por citocinas proinflamatorias, sobre todo interferón- γ y TNF- α (Kadhim HJ, 2001) y por la activación de la microglía de la SB inmadura con la consiguiente producción de radicales libres (Haynes RL, 2003).

Algunos estudios epidemiológicos han mostrado la asociación entre la infección materna o fetal y la LPV detectable mediante USC, o con la PCI (Leviton A, 2005). Sin embargo, la corioamnionitis también se asocia fuertemente con el parto prematuro, por lo que al controlar por la EG la asociación con la LPV disminuye o desaparece, habiéndose cuestionado su relación causal (Wu YW, 2002). Además, la mayor parte de los estudios se han referido a la LPVq, la cual se estima que constituye menos del 10% de las LSB en el momento actual. De hecho, un estudio prospectivo reciente en 100 RNPT estudiados a término mediante RMI no encontró asociación entre

corioamnionitis y LSB moderada o severa (Inder TE, 2005).

En cualquier caso, es necesario señalar que los distintos mecanismos productores de LSB no actúan de forma independiente, sino que con frecuencia interaccionan entre ellos. La propia hipoxia-isquemia puede dar lugar a elevación de citocinas en ausencia de infección (Cheránov SY, 2006), si bien los niveles de éstas son mayores cuando la infección está presente (Kadhim HJ, 2001). La potenciación de ambos mecanismos (infección / inflamación e isquemia) ha sido puesta de relieve en experimentación animal (Ando M, 1988; Eklind S, 2001).

Finalmente, hemos de enfatizar que todos estos factores pueden contribuir al daño de la SB antenatalmente, en el momento del parto o posteriormente durante el periodo neonatal. La contribución de la infección neonatal a la LSB y la PCI se discute más adelante.

Displasia Broncopulmonar (DBP).

La DBP fue descrita por primera vez por Northway y cols. en 1967 como una lesión pulmonar en el RNPT, que resulta del tratamiento con oxígeno o ventilación mecánica (Northway WH, 1967) administrados a pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio (SDR) o Enfermedad de las Membranas Hialinas (EMH). Su incidencia, definida como la dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM, se estima en un 10% en niños prematuros con bajo peso aunque en el momento actual, debido a la maduración pulmonar fetal con corticoides, el uso precoz del surfactante y la utilización de estrategias de ventilación mecánica más protectoras del pulmón, es raro verla en niños de más de 1.200 g de PRN o más de 30 semanas de EG (Bancalari E, 2000). Sin embargo, entre los RNEBP (< 1.000 g.) puede llegar al 30% (Stevenson DK, 1998).

En la tabla siguiente se muestran los resultados de varios estudios en el grupo de prematuros al límite de viabilidad (\leq 25 semanas de EG).

Tabla 9. DBP en RNPT \leq 25 semanas de EG (%).

Estudio	22 sem	23 sem	24 sem	25 sem
Costeloe K, 2000. (Dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM)	n/a	86*	77	70
Markestad T, 2005. (Oxígeno o ventilación mecánica a las 36 semanas de EPM)	n/a	67	54	47
EXPRESS Group, 2009. (FiO ₂ \geq 0,3 a las 36 semanas de EPM)	40**	26	31	29
Stoll BJ, 2010. (Dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM)	85	73	69	55

* \leq 23 semanas. ** \leq 22 semanas.

La etiología de la DBP es multifactorial, habiéndose relacionado con infecciones pre y postnatales, factores genéticos y nutricionales y, por supuesto, con la necesidad de oxigenoterapia y de ventilación mecánica. Todos ellos, actuando sobre un pulmón inmaduro, en la época anterior al surfactante, daban lugar a lesión de la vía aérea, inflamación y fibrosis parenquimatosa. Los pacientes que fallecen actualmente con DBP, sin embargo, muestran menos fibrosis, menos hipertrofia del músculo liso y menor metaplasia epitelial, encontrándose una reducción en el número de alvéolos, siendo éstos más grandes (por interferencia con la septación) y acompañándose de una disminución del desarrollo microvascular pulmonar (Husain AN, 1998; Coalson JJ, 2003).

Clínicamente lo que caracteriza a la DBP es la dependencia prolongada del oxígeno, pudiéndose clasificar en leve, moderada y grave, en función de la EG, momento de la valoración y necesidades asistenciales de oxígeno, CPAP o ventilación mecánica (Jobe AH, 2001). Sin embargo, clásicamente la mayor parte de la literatura ha utilizado la definición operativa de dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM lo cual, si bien es cierto que pudiera tener algunas limitaciones, permite estudios epidemiológicos amplios y la posibilidad de comparar los resultados de distintos centros de manera más homogénea (Shennan AT, 1988).

Tal vez el aspecto más relevante de la DBP por lo que a los objetivos de este trabajo se refiere, es su potencial relación con el futuro desarrollo del niño. Aunque los resultados de todos los estudios no son uniformes (Jeng SF, 2008; Laughon M, 2009), algunos trabajos han mostrado un aumento del riesgo de retraso en el desarrollo temprano en pacientes con antecedentes de DBP (Vohr BR, 2000; Wood NS, 2005;

Fily A, 2006). Otros han encontrado afectación cognitiva (Singer L, 1997; Hughes CA, 1999; Lewis BA, 2002), trastornos del lenguaje (Singer LT, 2001; Gray PH, 2004), o pobre rendimiento escolar (Short EJ, 2003). Además, la relación parece ser proporcional a la gravedad de la DBP (Short EJ, 2007).

Aunque algunos de estos estudios han señalado la DBP como un factor de riesgo independiente para el neurodesarrollo, lo cierto es que es difícil afirmar de forma categórica la existencia de un nexo causal directo entre ambas situaciones. Los mismos factores que incrementan el riesgo de DBP, como la inmadurez, las infecciones pre y postnatales, la ventilación mecánica prolongada, etc., se relacionan con un aumento del riesgo de alteraciones cognitivas (Van Marter LJ, 2002; Laptook AR, 2005), aparte de otros potenciales factores de confusión: esteroides pre y postnatales, DAP, fluidoterapia, etc. Además, la DBP se asocia con una disfunción global, más que con alteraciones neuropsicológicas concretas (Anderson PJ, 2006).

Finalmente, aunque algunos ensayos aleatorizados y controlados han mostrado que medicaciones que reducen la DBP, como la vitamina A (Ambalavanan N, 2005) y la cafeína (Schmidt B, 2007), también disminuyen el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo, los potenciales mecanismos de acción no han sido dilucidados.

En cualquier caso, sea por los factores comórbidos que la acompañan o por un efecto “per se” de la propia DBP, ésta es considerada como “morbilidad mayor” a ser tenida en cuenta a la hora de evaluar los resultados perinatales con niños extremadamente prematuros.

Retinopatía de la Prematuridad (ROP).

La ROP es una retinopatía vasoproliferativa que se da en prematuros debido a una anomalía en la maduración de la vascularización de la retina. Puede evolucionar hacia la curación o dejar un espectro de secuelas que van desde la miopía hasta la ceguera, siendo causa de ésta hasta en el 15% de los casos en los países desarrollados. Se estima que el 65% de los prematuros con peso al nacer inferior a 1.250 gramos y el 80% de los menores de 1.000 gramos presentarán algún grado de ROP. La incidencia de ROP severa en pacientes menores de 25 semanas de EG, de acuerdo a varios estudios, se resume en la siguiente tabla:

Tabla 10. Incidencia de ROP severa en menores de 25 semanas de EG (%).

Estudio	22 sem	23 sem	24 sem	25 sem
Costeloe K, 2000. (ROP tratada con crioterapia o láser)	n/a	26*	20	10
Markestad T, 2005. (ROP tratada con crioterapia)	n/a	33	17	9
EXPRESS Group, 2009. (ROP > estadio 2)	80**	62	48	32
Stoll BJ, 2010. (ROP > estadio 2) (ROP que requiere intervención)	57 50	48 40	42 35	25 17

* \leq 23 semanas. ** \leq 22 semanas.

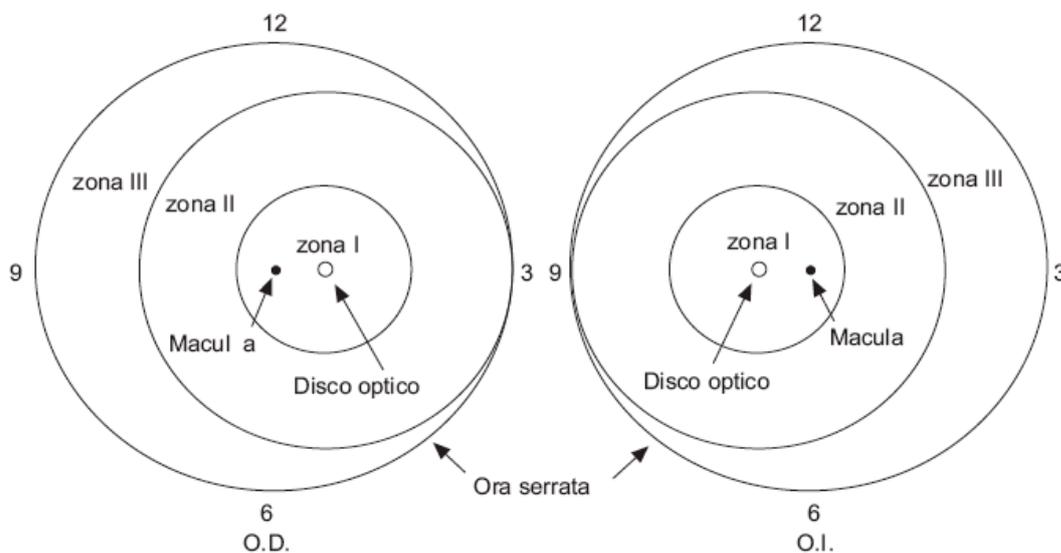
Las lesiones se definen según la Clasificación Internacional en función del estadio, la localización y la extensión (Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 1984. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity, 1987):

- Estadio 1: Línea de demarcación: una línea fina blanca que separa la retina vascular de la avascular.
- Estadio 2: Cresta monticular: la línea de demarcación que aparece en el estadio 1 aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina.
- Estadio 3: Existe un crecimiento de tejido vascular hacia el espacio vítreo.
- Estadio 4: Desprendimiento de retina subtotal. Se subdivide en 4A si la mácula está aplicada y 4B si la mácula está desprendida.
- Estadio 5: Desprendimiento de retina total con tejido fibrovascular retrolental.

Localización:

- Zona 1: Es un círculo cuyo radio es 2 veces la distancia entre la papila y la fovea.
- Zona 2: comprende un cinturón de retina desde el límite de la zona 1 hasta la ora serrata nasal en el meridiano horizontal.
- Zona 3: El espacio semilunar restante, por fuera de la zona 2.

Figura 7. Clasificación internacional por afectación de zonas y extensiones horarias (ICROP, Arch Ophthalmol, 2005).



La **enfermedad “plus”** consiste en una dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior. Es un signo de severidad que puede darse en cualquier estadio y que indica actividad del proceso.

Extensión: se describe la extensión de la retinopatía en sectores horarios:

El Ensayo Multicéntrico de la Crioterapia para la ROP (CRYO-ROP) (Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity, 1988) definió la **enfermedad umbral** como la existencia de 5 sectores horarios (30°) continuos u 8 acumulativos con un estadio 3 plus en la zona 1 ó 2, siendo éste el criterio de intervención. Posteriormente, el Grupo Colaborativo para el Tratamiento Precoz de la ROP (ETROP) (Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group, 2003) demostró mayor beneficio con el tratamiento precoz de la enfermedad preumbral de alto riesgo o la enfermedad tipo 1.

La retinopatía agresiva posterior es una forma grave y rápidamente progresiva, de localización posterior y con enfermedad plus.

La etiología exacta de la ROP es todavía desconocida, pero se acepta que múltiples factores confluyen en su inicio y desarrollo, siendo la inmadurez el factor de riesgo más importante en todos los estudios. A pesar de la optimización del uso del oxígeno la ROP persiste, no habiéndose establecido aún una relación entre la exposición,

duración y concentración de oxígeno con la aparición de la retinopatía (Sola A, 2005). Otros factores relacionados han sido sepsis, apneas, hipercapnia, hipocapnia y déficit de vitamina E, entre otros (Holmstrom G, 1998). La aparición de un nivel elevado de radicales libres de oxígeno que condicionan estrés oxidativo podría ser un mecanismo de daño a la retina en desarrollo común a estos procesos (Cervantes-Munguía R, 2006).

Desde que se dispone de un tratamiento eficaz para evitar la progresión de ROP en estadio 3, es obligado realizar exámenes oftalmológicos seriados a los niños prematuros para intentar disminuir las posibles secuelas visuales, si bien los criterios de inclusión en dichos exámenes difieren de unos centros a otros. El criterio más extendido es incluir a los niños con edad de gestación igual o inferior a 32 semanas, peso al nacer menor o igual a 1.500 gramos y/o curso clínico neonatal inestable (Moral Pumarega MT, 2008; Castro Conde JR, 2009).

La mayor parte de los casos en estadio 1 y 2 regresan espontáneamente, por lo que en esta situación sólo es necesario realizar exploraciones seriadas para comprobar la buena evolución. Sin embargo, cuando se alcanza el estadio 3 plus se calcula que más del 50% de los pacientes evolucionarán a estadios 4 y 5, por lo que el tratamiento está indicado en el estadio 3 plus y consiste en destruir la retina avascular mediante criocoagulación o fotocoagulación con láser diodo, tratamiento de elección en la actualidad. Los estadios 4 y 5 son susceptibles de tratamiento quirúrgico.

Enterocolitis Necrosante (NEC).

Aunque con una incidencia menor que las patologías anteriormente discutidas, la NEC sigue siendo un problema relevante para el RNPT por su gravedad y potenciales consecuencias adversas tanto a corto como a largo plazo. Es conocida desde hace muchos años y, sin embargo, su frecuencia así como las complicaciones asociadas a ella no se han modificado sustancialmente a lo largo del tiempo (Obladen M, 2009). Su prevalencia media se sitúa en torno al 7% en niños de 500 a 1500 g. (Holman RC, 2006), siendo más frecuente cuanto menor es la EG y el PRN, llegando al 11,5% en el grupo de ≤ 750 g. La mortalidad varía entre el 20% y el 30%, siendo mayor en los pacientes que precisan cirugía (Horbar JD, 2002; Fitzgibbons SC, 2009).

En la siguiente tabla se presentan los resultados de varios estudios en menores de 25 semanas de EG. Las cifras representan la incidencia de NEC grave en % de

supervivientes para cada EG.

Tabla 11. NEC grave en RNPT \leq 25 semanas de EG (%).

Estudio	22 sem	23 sem	24 sem	25 sem
Markestad T, 2005. (NEC con tratamiento quirúrgico)	n/a	0	8,6	0
EXPRESS Group, 2009. (NEC con tratamiento médico y quirúrgico)	0*	1,9	9,4	6,0
Stoll BJ, 2010. (NEC total)	5	12	15	13
(NEC con tratamiento quirúrgico)	1,7	8,3	9,2	6,2

* \leq 22 semanas.

La NEC consiste básicamente en una necrosis isquémica de la mucosa intestinal con importante inflamación e invasión por microorganismos formadores de gas, el cual puede disecar la capa muscular de la mucosa y llegar al sistema venoso portal. Sin embargo, el espectro clínico varía desde esta forma “clásica”, hasta perforaciones intestinales focales con menor componente inflamatorio y formas de NEC del RNT que probablemente tienen una etiopatogenia distinta (Neu J, 2011). La ausencia de unos criterios estrictos y universales dificulta el diagnóstico. Sin embargo, el sistema de gradación de Bell y cols. de 1978, con alguna adaptación posterior (Bell MJ, 1978; Walsh MC, 1986), a pesar de sus posibles limitaciones, ha sido muy útil para la toma de decisiones con los pacientes y para comparar resultados entre distintos centros. La Tabla 12 muestra esta clasificación.

Tabla 12. Clasificación de Bell para la NEC.

I.- Sospecha de NEC:
<ul style="list-style-type: none"> a. Signos sistémicos leves: apnea, bradicardia, inestabilidad térmica, letargia. b. Signos intestinales leves: distensión abdominal, restos gástricos (pueden ser biliosos), sangre oculta en heces. c. Radiografía de abdomen: normal o con signos no específicos.
II.- NEC confirmada:
<ul style="list-style-type: none"> a. Signos sistémicos moderados. b. Signos intestinales adicionales: silencio abdominal, celulitis de pared, dolor a la palpación del abdomen, masa en cuadrante inferior derecho. c. Signos radiológicos específicos: dilatación y neumatosis intestinal, íleo, gas en el sistema portal, ascitis. d. Alteraciones analíticas: acidosis metabólica leve, leucopenia, trombocitopenia.
III.- NEC avanzada:
<ul style="list-style-type: none"> a. Afectación sistémica grave: hipotensión arterial, signos evidentes de shock. b. Signos clínicos de peritonitis. c. Signos radiológicos de gravedad: neumoperitoneo. d. Alteraciones analíticas: acidosis mixta, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, proteína C muy elevada.

Como puede apreciarse, el Estadio 1 es altamente inespecífico y, aunque las recomendaciones terapéuticas no cambian, se subdivide en 1-A y 1-B según haya ausencia o presencia de sangre macroscópica en heces, respectivamente. En cuanto al Estadio 2, en ocasiones es difícil la detección de la neumatosis intestinal en la radiografía. Finalmente, la necrosis del Estadio 3 puede no ser objetivable dado que con frecuencia se utilizan drenajes peritoneales y el intestino no es observado directamente (Swanson JR, 2009). A pesar de todo ello, esta clasificación ha sido de gran utilidad históricamente, y sigue utilizándose como referencia en muchos estudios.

El origen de la enfermedad es multifactorial, pero los factores que con más probabilidad se asocian a ella son la prematuridad “per se” y la alimentación con fórmulas. En ocasiones, el temor de los profesionales a iniciar la alimentación enteral ha hecho que se mantenga de forma muy prolongada la nutrición parenteral, lo que da lugar a un incremento en el riesgo de infecciones y a estancias más prolongadas (Stoll BJ, 2002). De hecho, un estudio mostró que la estancia hospitalaria en RNMBP con NEC se prolongó un promedio de 20 días en los casos que recibieron tratamiento médico y 60 días en los niños intervenidos quirúrgicamente, en comparación con los pacientes que no desarrollaron NEC (Bisquera JA, 2002).

Aparte de los potenciales efectos devastadores locales (la NEC es la primera causa de síndrome de intestino corto en la infancia), lo cierto es que los intensos procesos inflamatorios que se desarrollan en el curso de la misma tienen repercusión sistémica, afectando a otros órganos, como por ejemplo el cerebro, lo que contribuye a un aumento del riesgo para el neurodesarrollo en este grupo de pacientes, de por sí ya muy vulnerables (Salhab WA, 2004; Hintz SR, 2005a). Una revisión sistemática encaminada a caracterizar el neurodesarrollo de RNEBP (< 1000 g.) con NEC y la posible influencia de la NEC y su grado sobre los resultados neurosensoriales (Rees CM, 2007) encontró 10 estudios que comparaban pacientes de la misma EG con y sin NEC, con un seguimiento medio de 20 meses. Globalmente, el 45% de los niños con NEC presentaron alteraciones en el neurodesarrollo.

El mayor riesgo en este grupo para los diferentes resultados fue:

Tabla 13. Neurodesarrollo en pacientes con NEC (Rees CM, 2007).

Resultado	OR	IC 95%	p
Neurodesarrollo alterado	1,6	(1,3 – 2,0)	0,0001
	2,3*	(1,5 – 3,6)*	0,0001*
PCI	1,5	(1,2 – 2,0)	0,001
Alteración visual	2,3	(1,0 – 5,1)	0,04
Alteración cognitiva	1,7	(1,4 – 2,2)	< 0,0001
Alteración psicomotora	1,7	(1,3 – 2,2)	< 0,0001

* En los pacientes con Estadio 3 de Bell.

Finalmente, en un trabajo reciente Martin CR y cols. han encontrado un incremento del riesgo de disfunción en el neurodesarrollo y microcefalia en pacientes con NEC quirúrgica, sobre todo cuando se asoció a bacteriemia tardía (Martin CR, 2010).

En definitiva, el conjunto de datos disponibles hace que la NEC estadios 2 o superior, sobre todo cuando requiere intervención quirúrgica y, más aún, cuando se asocia a sepsis tardía, deba ser considerada un factor de riesgo mayor para el neurodesarrollo de los RN prematuros extremos y deba ser tenida en cuenta, por tanto, a la hora de establecer pronósticos y en la toma de decisiones en pacientes al límite de viabilidad.

Infecciones bacterianas y fúngicas.

Como se mencionó anteriormente, numerosos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre la inflamación sistémica del feto o del RN, producidas por infecciones intauterinas o posnatales, y la LPV, con sus potenciales repercusiones futuras (Volpe JJ, 2008b; Wu YW, 2000; Shah DK, 2008; Chau V, 2009; Leviton A, 2010). Se estima que alrededor del 1,5% de los RNMBP presentará una sepsis neonatal precoz y un 21% una sepsis neonatal tardía (Stoll BJ, 2003), llegando a tener el 65% de ellos, aproximadamente, al menos una infección bacteriana perinatal (Volpe JJ, 2008a; Stoll BJ, 2004; Stoll BJ, 2005). En el grupo de mayor inmadurez la incidencia de al menos un episodio de sepsis tardía se eleva de manera significativa. Así, para prematuros de 22, 23, 24 y 25 semanas de EG que vivieron > 3 días tras el nacimiento, se han reportado tasas de infección bacteriana tardía del 58%, 62%, 55% y 46%, respectivamente (Stoll BJ, 2010).

Un reciente estudio multicéntrico suizo (Schlapbach LJ, 2011) incluyó 541 RN de 24 – 27 semanas de EG con sepsis confirmada (25%), sospecha de sepsis (31%) o sin infección (44%), que fueron evaluados a una edad media de 23 meses de EC (RIQ: 21 – 25 meses) mediante el test de Bayley (Bayley N, 1993). El principal hallazgo de este estudio fue que la sepsis confirmada, pero no la sospecha de sepsis, respecto a los niños sin infección, incrementó de forma independiente y significativa el riesgo de PCI [10% versus 4%; OR 2,9 (IC95%: 1,22 - 6,89); p = 0,016] y la discapacidad en el neurodesarrollo [34% versus 23%; OR 1,86 (IC95%: 1,12 - 3,05); p = 0,016], definida ésta como al menos uno de los siguientes: PCI, MDI < 70, PDI < 70, hipoacusia severa que requiere amplificación, o ceguera bilateral. La presencia de DBP, alteraciones ultrasonográficas cerebrales y la ROP también predijeron el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo (p < 0,0001). Un detalle llamativo de este estudio fue que los resultados respecto al neurodesarrollo fueron peores en los niños con infecciones por gérmenes Gram-positivos, si bien los autores reconocen que estos datos deben ser interpretados con precaución ya que pueden estar sesgados por una mayor mortalidad en las sepsis por Gram-negativos.

En cuanto a las infecciones fúngicas, la mayor incidencia de enfermedad invasiva tiene lugar en los niños más inmaduros (PRN < 1.000 g. y/o EG ≤ 27 semanas), en los que se ha encontrado una incidencia de candidemia del 7%, llegando hasta el 20% en

los de 24 semanas de EG (Johnsson H, 2004). La infección puede limitarse al torrente sanguíneo, la orina o el LCR, pero en ocasiones puede dar lugar a abscesos en el corazón, huesos, riñón, vejiga, ojos o cerebro. En una revisión reciente (Zaoutis TE, 2007) los RNEBP con candidiasis invasiva presentaron el doble de mortalidad global en comparación con los que no tuvieron candidiasis (26% frente a 13%). En los mayores de 1.000 g. la mortalidad disminuyó significativamente (2% frente a 0,4%, con y sin infección invasiva respectivamente).

La candidiasis invasiva puede dar lugar a alteraciones en el neurodesarrollo, incluso en ausencia de meningitis, llegando en el grupo de RNEBP a tasas del 57%, en comparación con el 29% en los que no la tuvieron (Benjamin DK Jr, 2006).

Los mecanismos por los que la infección puede conducir a malos resultados en cuanto al neurodesarrollo son múltiples y ya han sido citados previamente. En primer lugar, los productos bacterianos y la respuesta inflamatoria pueden dañar directamente el cerebro y otros órganos inmaduros, como los pulmones o la retina. El daño sobre la SBC ha sido confirmado mediante RMI en prematuros con sepsis y NEC (Glass HC, 2008; Shah DK, 2008). Por otra parte, las alteraciones hemodinámicas y respiratorias que con frecuencia acompañan los procesos infecciosos más graves, la hipotensión arterial, la apertura del ductus, la ventilación mecánica prolongada, etc., junto con la pérdida o menor capacidad de autorregulación del FSC, pueden conducir a daño cerebral por isquemia – reperfusión. A todo ello hay que añadir la también ya mencionada inmadurez de los sistemas anti-oxidantes en este grupo de niños, con el consiguiente aumento del riesgo de lesiones por radicales libres o especies reactivas de oxígeno (ROS).

Como consecuencia de todo lo referido, en el prematuro extremo los episodios de sepsis bacteriana o fúngica confirmados deben ser considerados como riesgos importantes de morbilidad y discapacidad neurológica futura. Todos los esfuerzos deben ir dirigidos a su prevención y al diagnóstico y tratamiento lo más precozmente posible.

Morbimortalidad y límites de viabilidad.

Durante las últimas décadas, la mejoría continua de los cuidados obstétricos y perinatales ha ido desplazando los límites de viabilidad a edades gestacionales cada vez menores. En el momento actual ya se han descrito numerosos casos de supervivencia a las 22 semanas de EG (Wood NS, 2000). Sin embargo, existen diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre los distintos países (Doyle LW, 2010; Fellman V, 2009; Tyson JE, 2008; Mercier CE, Stoll BJ, 2010; Fischer N, 2009).

El mayor determinante de la morbilidad tras el nacimiento es la EG. Sin embargo, además de las dificultades señaladas anteriormente en la determinación precisa de la misma, otros factores también han mostrado su importancia y deben ser tenidos en cuenta. Recientemente, Tyson y cols. encontraron que la supervivencia libre de discapacidad aumenta no sólo con la EG, sino por cada incremento de 100 g en el PRN, con el sexo femenino, las gestaciones de feto único respecto de las múltiples, y con la maduración pulmonar fetal mediante el uso de corticoides antenatales (Tyson JE, 2008). Hallazgos similares han sido referidos en otro estudio poblacional en un área geográfica distinta: Israel (Kugelman A, 2012).

Una dificultad a la hora de comparar resultados es la distinta metodología empleada en el análisis. Así, las tasas de supervivencia pueden referirse a los niños ingresados en la unidad, a todos los nacidos vivos (incluyendo los fallecidos en sala de partos), o a todos los nacidos de un EG determinada (incluyendo mortinatos). Las tasas que se obtienen variarán de forma significativa según el denominador. Lo mismo ocurre si las tasas de discapacidad se refieren a todos los nacidos o sólo a los supervivientes al alta hospitalaria (Evans DJ, 2001; Draper ES, 2010).

Tradicionalmente, por otra parte, los resultados han sido referidos a grupos de peso, lo cual tiene el potencial inconveniente de incluir a pacientes más maduros pero pequeños para la EG, lo que finalmente podría sesgar aquellos. De hecho, en un reciente trabajo de Fanaroff y cols. se encontró un aumento de la supervivencia del 4% por cada día adicional que el feto pasa en el útero materno (Fanaroff AA, 2007).

La Tabla 14 muestra la supervivencia al alta hospitalaria (en %) en 4 áreas geográficas distintas: Norteamérica (1 a 4), Europa (5 a 10), Oceanía (11 y 12) y Japón (13 a 15).

Tabla 14. Supervivencia en ≤ 25 semanas de EG (%).

Cohorte	Periodo	Denominador	EG			
			22 sem	23 sem	24 sem	25 sem
Red neonatal Canadiense ¹	1996-7	Ingresos UCIN	1	17	44	68
Neonatal Research Network ² (supervivencia EC 18-22 m)	1998-2003	Ingresos UCIN	5	26	56	75
NICHD (USA) ³	2003-7	RNV	6	26	55	72
VON (multinacional) ⁴	2009	RNV	5	33	61	-
EPICure ⁵	1995	Ingresos UCIN	9	20	34	52
		RNV + mortinatos	1	11	26	44
Epipage ⁶	1997	RNV	0	0	31	50
EPIBel ⁷	1999-2000	Ingresos UCIN	0	8	35	56
		RNV	0	5	29	55
Estudio Noruego ⁸	1999-2000	Ingresos UCIN	0	39	60	80
		RNV + mortinatos	0	16	44	66
Estudio Suizo ⁹	2000-4	RNV	0	11	30	50
EXPRESS ¹⁰ (supervivencia a los 28 d)	2004-7	RNV	12	54	71	82
		RNV + mortinatos	7	34	60	73
EXPRESS ¹⁰ (supervivencia al año)	2004-7	Ingresos UCIN	26	65	73	84
		RNV	10	53	67	82
		RNV + mortinatos	4	29	50	67
Australia (regional) ¹¹	1990-1	RNV	0	20	44	64
Nueva Zelanda ¹²	1998-9	RNV	0	9	72	
Japón (centro único) ¹³	1991-2006	RNV	25	47	50	-
Japón (multicéntrico) ¹⁴	2003	RNV	36	75	75	-
Japón (multicéntrico) ¹⁵ (limitado a 90 días)	2005	Ingresos UCIN	34	54	77	85

Todos los datos se refieren a supervivencia al alta hospitalaria, excepto cuando se indica otra cosa.
EC: Edad corregida. RNV: Recién nacido vivo. UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

(¹Chan K, 2001; ²Tyson JE, 2008; ³Stoll BJ, 2010; ⁴Horbar JD, 2011; ⁵Wood NS, 2000; ⁶Larroque B, 2004; ⁷Vanhaesebrouck P, 2004; ⁸Markestad T, 2005; ⁹Fischer N, 2009; ¹⁰Express Group, 2009; ¹¹Hagan R, 1996b; ¹²Cust AE, 2003; ¹³Iijima S, 2009; ¹⁴Kusuda S, 2006; ¹⁵Itabashi K, 2009.)

Como puede apreciarse, si bien los denominadores difieren, o tal vez debido a ello y a la diferente actitud de los profesionales (más o menos activa), la supervivencia al alta por edades gestacionales es bastante heterogénea:

- 22 semanas: 0 – 36%.
- 23 semanas: 0 – 75%.
- 24 semanas: 26 – 77%.
- 25 semanas: 44 – 85%.

Agregando los resultados por regiones, llama la atención que las cifras más elevadas de supervivencia parecen corresponder a Japón. Los datos para Norteamérica y Europa se aproximan bastante. No obstante, encontramos mayor variabilidad en Europa, donde encontramos los estudios con resultados más extremos, es decir, las tasas menores y mayores de supervivencia, en comparación con Norteamérica. No es difícil pensar que factores culturales y de actitudes, tanto de la población como de los profesionales (en cuanto a inicio o no de RCP, ingreso en UCIN y terapia intensiva, limitación de esfuerzos terapéuticos, etc.), pudieran estar en la base de estas discrepancias.

Tabla 15. Supervivencia en ≤ 25 semanas de EG, por regiones (%).

Región	Periodo global	EG			
		22 sem	23 sem	24 sem	25 sem
Norteamérica ¹⁻⁴	1997-2009	1 – 6	17 – 33	44 – 61	68 – 72
Europa ⁵⁻¹⁰	1995-2007	0 – 12	0 – 54	26 – 71	44 – 82
Oceanía ¹¹⁻¹²	1990-1	0	9 – 20	44 - 72	
Japón ¹³⁻¹⁵	1991-2006	25 – 36	47 – 75	50 – 77	85

¹⁻¹⁵ Las referencias son las mismas que las de la tabla anterior.

Estos datos reflejan únicamente la supervivencia al alta hospitalaria, por tanto no tienen en cuenta los pacientes que fallecen después, ni la morbilidad y/o alteraciones relevantes en el neurodesarrollo. Respecto a la morbilidad durante la estancia hospitalaria de los pacientes, ya se ha mencionado la incidencia de las principales complicaciones en los párrafos precedentes pero, de cara a establecer un pronóstico en un paciente individual, el parámetro a valorar debería incluir todos los posibles resultados adversos o su complementario, es decir, la “supervivencia libre de morbilidad”. En este sentido, la comparación entre estudios es, de nuevo, difícil debido a la inclusión de diferentes morbilidades en cada uno de ellos, o a la diferente definición de la categoría (DBP vs DBP severa, ROP ≥ estadio 3 vs ROP que precisa cirugía, etc.), el denominador utilizado, etc.

Por ejemplo, el estudio EPICure (Costeloe K, 2000), con un total de 811 niños menores de 25 semanas de EG ingresados en UCIN, incluyó 3 complicaciones principales: las alteraciones cerebrales mayores encontradas en la última ecografía (quistes parenquimatosos y/o ventriculomegalia), ROP que requirió tratamiento y dependencia de oxígeno a las 40 semanas de EPM. Éstas estuvieron presentes en un total de 195 supervivientes (24%), por lo que la tasa de supervivencia al alta hospitalaria libre de morbilidad fue del 14,7% (119 pacientes). El resto, 497 pacientes (61%) fueron éxitus. Los datos están referidos al grupo completo y no se ofrecen por EG.

La red internacional VON, en su informe de 2010 (nightingale.vtoxford.org, visita agosto, 2012), con un total de 850 centros participantes (75% norteamericanos y 25% del resto del mundo), sobre un total de 53.862 RN de 501-1500 g de PRN reportados, ofrece unas tasas de supervivencia libre de “morbilidad conocida” del 4% en menores de 24 semanas y del 23% en el grupo de 24-26 semanas de EG. En este caso se consideró “morbilidad conocida” la presencia de al menos uno de los siguientes: HIV-MG (grados 3 y 4), LPV, NEC, DBP (oxígeno a las 36 semanas de EPM), neumotórax, infección tardía (bacteriana o fúngica), y estancia hospitalaria extremadamente prolongada.

La siguiente tabla muestra la variabilidad en los resultados de 2 estudios, aunque la comparación no es posible debido a los diferentes criterios de morbilidad y al denominador sobre el que se hacen los cálculos.

Tabla 16. Supervivencia sin morbilidad en \leq 25 semanas de EG (%).

Estudio	22 sem	23 sem	24 sem	25 sem
Markestad T, 2005. ^a				
(% de los supervivientes)	-	17	29	54
(% de todos los RNV + mortinatos)	-	7	22	44
Stoll BJ, 2010. ^b				
(% de los supervivientes)	0	8	9	20
(% de todos los RNV)	0	2	5	14

^a Morbilidad severa definida como HIV-MG severa (grados 3 y 4), LPV (> 2 quistes o bilateral), ventriculomegalia, signos clínicos de daño cerebral al alta, ROP \geq estadio 4 ó crioterapia, sordera, dependencia de oxígeno o ventilación mecánica a las 40 semanas EPM, ileostomía al alta.

^b Morbilidad incluye HIV-MG severa (grados 3 y 4), LPV, DBP, NEC (con tratamiento médico o quirúrgico), infección (sepsis precoz y/o tardía) y ROP \geq estadio 3.

En cuanto a los estudios de seguimiento a más largo plazo, con el objetivo de evaluar los resultados sobre el desarrollo motor, neurosensorial, y cognitivo, también existe una gran heterogeneidad en el diseño, tamaño muestral estudiado, proporción de pacientes perdidos en el seguimiento, etc. Algunos corresponden a un único centro, otros son multicéntricos (nacionales o internacionales) y otros, finalmente, corresponden a cohortes nacionales. Además, el momento del seguimiento es variable: 18 – 22 meses (Hintz SR, 2005a), 30 meses (Wood NS, 2000), 6 - 8 años (Marlow N, 2005 y 2007), 10 – 12 años (Johnson S, 2009a,b), etc.

Pero tal vez lo más complejo de todo, si cabe, y que puede dificultar de manera importante las comparaciones de los resultados, son las diferentes definiciones operativas de la discapacidad o capacidad funcional, y la variabilidad en las herramientas utilizadas para su medición. Esto sin mencionar que, para cuando los resultados del seguimiento a largo plazo están disponibles, el tiempo transcurrido, las novedades tecnológicas introducidas y los cambios en el manejo de los pacientes actuales, hacen que aquellos resultados sean de difícil aplicación a las nuevas generaciones, disminuyendo su utilidad como elemento en la toma de decisiones.

El presente trabajo se centrará en la supervivencia sin morbilidad al alta hospitalaria, por lo que un examen en profundidad de los estudios de seguimiento a largo plazo está fuera de sus objetivos. No obstante, es interesante revisar brevemente algunos de los hallazgos más significativos respecto a los resultados en el neurodesarrollo en este grupo especialmente vulnerable de pacientes. Algunos de estos se resumen en la Tabla 17.

Tabla 17. Neurodesarrollo en supervivientes de ≤ 25 semanas de EG.

Estudio	Resultado	Porcentaje por EG en semanas				Comentario
		22	23	24	25	
EPICure (Costeloe K, 2000)	PCI	n/a	13	21	20	Definición de la red europea de vigilancia de la PCI.
	Puntaje cognitivo < 70	n/a	11	14	7	K-ABC test a los 5-6 años en el 64% de los niños sin discapacidad severa.
EpiPAGE (Larroque B, 2004)	PCI	n/a	33	13	16	Definición de la red europea de vigilancia de la PCI.
	Puntaje cognitivo < 70	n/a	0	23	12	K-ABC test a los 5-6 años en el 57% de los niños sin discapacidad severa.
NRN del NICHD ¹ (Tyson JE, 2008)	Alteración	80	65	50	36	MDI o PDI ≤ 70 , PCI moderada o severa, ceguera o sordera bilateral que requiere amplificación, a los 18-22 meses de EC.
	Alteración profunda	60	38	23	17	MDI o PDI ≤ 50 o función motora gruesa nivel 5 (requiere la ayuda de un adulto para movilización), a los 18-22 meses de EC.

¹Neonatal Research Network del National Institute of Child Health and Human Development.

Un trabajo reciente de la Red de Investigación del NICHD norteamericano (Hintz SR, 2011) ha mostrado que el neurodesarrollo temprano, evaluado a los 18 – 22 meses de EC, de los niños < 25 semanas de EG no está mejorando a pesar de los avances en los cuidados perinatales. Así, al comparar los niños nacidos en el periodo 1999-2001 con los nacidos en 2002-2004, se objetivó un incremento (no significativo) de los resultados estudiados: PCI moderada a severa (11,1% vs 14,9%), MDI < 70 (44,9% vs 51%), y alteración en el neurodesarrollo (50,1% vs 58,7%).

No obstante, existe controversia en cuanto a si resultados como estos, a corto plazo, son adecuados predictores de lo que puede ocurrir en el futuro. Un estudio australiano reciente, de base regional, ha mostrado una pobre correlación entre la evaluación del neurodesarrollo a los 2 y a los 8 años (Roberts G, 2010). Según este estudio, la evaluación a los 2 años sobre-estimó las posibilidades de discapacidad moderada o severa, debido sobre todo, en opinión de los autores, a diferencias en la clasificación de la discapacidad cognitiva. Sin embargo, en el estudio EPICure (Costeloe K, 2000;

Wood NS, 2000; Marlow N, 2005), uno de los proyectos más prolíficos realizados hasta la fecha para el estudio y seguimiento del RN al límite de viabilidad, los resultados apuntan en el sentido contrario: la discapacidad severa a los 30 meses fue altamente predictiva de los resultados a los 6 años ($p < 0,001$). El 86% de los pacientes con discapacidad severa a los 30 meses tenían discapacidad severa o moderada a los 6 años (Sensibilidad 50%; Especificidad 93%). El área cognitiva fue la más frecuentemente afectada de las 4 estudiadas (cognitivo, motor, visual y auditivo).

En el citado estudio EPICure, de 811 niños menores de 26 semanas ingresados inicialmente en UCIN, 307 (37,8%) sobrevivieron hasta los 11 años. De ellos, 219 (71%) pudieron ser evaluados en las 4 áreas anteriormente referidas (Johnson S, 2009b). Globalmente, el 16% estuvieron libres de discapacidad, el 39% presentaron alteraciones leves, el 29% moderadas y el 16% restante severas. En comparación con sus compañeros de clase, estos niños tuvieron también un menor IQ: 83,7 (SD 18,0) vs 104,1 (SD 11,1).

Hipótesis.

El grupo de neonatos extremadamente inmaduros, ≤ 26 semanas de EG, constituye hoy el mayor reto asistencial de la medicina neonatal. Conocer la morbi-mortalidad de este grupo desglosado semana a semana es esencial para la gestión de recursos, la toma de decisiones en torno al nacimiento y para delinear áreas de mejora asistencial en cada centro. Además, estos datos son críticos para examinar la calidad asistencial al permitir comparar los resultados entre centros y países de nuestro entorno. Dados los cambios asistenciales que acontecen en el tiempo es necesario enfatizar la necesidad de una actualización permanente de dichos datos. En este sentido datos de esta índole constituyen un punto de partida con el que evaluar los cambios operados con los nuevos avances e incorporaciones terapéuticas.

En nuestro medio llevamos a cabo de forma sistemática la recogida de datos perinatales y el análisis de intervenciones y resultados de morbi-mortalidad en los RNMBP (≤ 1500 g de peso al nacimiento). Sin embargo, un estudio sistemático de las tasas de morbi-mortalidad específica por EG en RN al límite de viabilidad (≤ 26 semanas de EG) y, por tanto, de las tasas de supervivencia libre de morbilidad en cada grupo, no ha sido llevado a cabo hasta la fecha. Hasta donde sabemos, tampoco existen datos poblacionales de referencia, desagregados por EG, en nuestro país.

Nuestra hipótesis es que las tasas de morbi-mortalidad aumentan conforme aumenta la inmadurez del RN, es decir, conforme disminuye la EG, al tiempo que aumenta su estancia hospitalaria y el potencial consumo de recursos. Un conocimiento preciso y actualizado de estos datos es imprescindible para una adecuada información a las familias y una apropiada toma de decisiones en gestaciones al límite de viabilidad. Este conocimiento puede resultar una herramienta fundamental para la resolución de conflictos éticos. Así mismo, el conocimiento de las características sociodemográficas de las madres puede ser útil en la detección de gestaciones de alto riesgo, así como en la planificación de actividades preventivas y, en definitiva, favorecer el manejo óptimo de la madre y del recién nacido.

Objetivos.

Conocer la probabilidad de muerte o morbilidad significativa antes del alta hospitalaria de una cohorte de pacientes ≤ 26 semanas de EG nacidos en nuestra maternidad, en relación a la EG y otros posibles factores de riesgo determinables antes del nacimiento o inmediatamente después de él, y comparar nuestros resultados con los poblacionales durante el mismo periodo de tiempo.

Objetivos Principales:

1. Conocer las tasas específicas de supervivencia al alta por EG en RN con edad gestacional igual o inferior a 26 semanas.
2. Estudiar la morbilidad mayor al alta hospitalaria de esta población de RN extremadamente inmaduros, en función de la EG.
3. Conocer las tasas específicas de supervivencia al alta sin morbilidad mayor conocida, por EG en RN con edad gestacional igual o inferior a 26 semanas.
4. Conocer la estancia media de los supervivientes y la EPM al alta hospitalaria, así como el promedio de edad en los que fallecen.

Objetivos Secundarios:

5. Conocer las características sociodemográficas de las madres de RN con edad gestacional igual o inferior a 26 semanas en nuestro medio.
6. Conocer la influencia de otros factores (administración prenatal de corticosteroides, peso al nacimiento, sexo, nacimiento gemelar o de feto único, gravedad al ingreso, etc.) en la supervivencia al alta en esta población de RN.
7. Establecer el posible límite de viabilidad en nuestro medio en base a los resultados obtenidos.

Pacientes y Métodos.

Ámbito del estudio.

El Hospital Materno-Infantil de Las Palmas de Gran Canaria es un hospital terciario y Universitario de 450 camas, que dispone de un Servicio de Neonatología de Nivel 3-C capacitado para la asistencia al recién nacido de cualquier categoría de riesgo. Dicho Servicio dispone de una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de 15 puestos, una Unidad de Cuidados Intermedios de 10 puestos y un área de Hospitalización capacitada para la atención a 30 neonatos. En nuestro hospital nacen anualmente 6.000 a 7.000 niños, lo que constituye más del 80% del total de nacimientos de la provincia de Las Palmas, con una tasa de prematuridad de alrededor del 8%. La cobertura asistencial se lleva a cabo por Neonatólogos de plantilla y residentes durante las 24 horas del día, todos los días del año.

Nuestro centro participa en las bases de datos SEN1500 y Vermont Oxford Network (VON), recogiéndose de forma sistemática los datos de todos los RN vivos con PRN entre 401 y 1.500 g., y/o EG entre 22^o y 29^o semanas, nacidos en nuestra maternidad o ingresados en nuestra UCIN en los primeros 28 días de vida, procedentes de otros centros.

Para el presente estudio se analizan los datos correspondientes a los recién nacidos vivos \leq 26 semanas de EG atendidos en nuestra unidad durante un periodo de 7 años (2004 - 2010). Dado que el objetivo principal es obtener datos de supervivencia y supervivencia libre de morbilidad, que nos permitan ofrecer a los padres datos propios y actualizados para ayudarles en la toma de decisiones al límite de la viabilidad, en el análisis final sólo se consideran los neonatos nacidos en nuestro centro, excluyéndose los trasladados desde otros hospitales o nacidos fuera de nuestra maternidad. Así mismo se excluyeron los RN vivos que, bien por considerarse muy inmaduros por el médico responsable de la reanimación, o bien por haberse tomado una decisión previa de no actuación, fallecieron en sala de partos.

Por otra parte, para el estudio de los datos a nivel poblacional se contó con la base de datos de la colaboración SEN1500. Por las mismas razones previamente referidas y para que los resultados pudieran ser comparables, se analizan los recién nacidos

vivos intramuros \leq 26 semanas de EG, descartándose los trasladados de otros centros, así como los fallecidos en sala de partos y los que presentaron anomalías congénitas mayores incompatibles con la vida.

Definiciones operativas.

Se llevó a cabo una recogida electrónica, sistemática y prospectiva de datos siguiendo los criterios de las colaboraciones Vermont-Oxford Network y SEN1500 (ver Anexo I), añadiéndose algunos ítems de interés especial para este trabajo. Se incluyeron datos demográficos de la madre y del parto, así como datos del recién nacido. Estos últimos, a su vez, incluyen descripción de la situación del niño, intervenciones mayores y complicaciones en la evolución hasta el fallecimiento o el alta hospitalaria. Para los datos poblacionales se tuvieron en cuenta exclusivamente los parámetros recogidos en la base de datos SEN1500.

A continuación se especifican las definiciones operativas de los principales parámetros recogidos.

Edad gestacional (EG).

Se registró la mejor estimación de la EG en semanas y días utilizando la siguiente jerarquización:

1. Medida obstétrica basada en la fecha de la última regla (FUR), parámetros obstétricos, y ecografía prenatal reflejados en la historia materna.
2. Estimación del neonatólogo basada en criterios físicos y el examen neurológico (Ballard).

Mortalidad.

La Mortalidad se definió como fallecimiento una vez ingresados en el Servicio y antes del alta hospitalaria o durante el primer año de vida, momento en el que termina la recogida de datos aunque el paciente siga hospitalizado.

Morbilidad.

Por Morbilidad se consideró la presencia de una o más de las siguientes:

- HIV-MG grave (grados 3 y 4).

- Leucomalacia Periventricular quística o hiperecogenicidades persistentes.
- Displasia Broncopulmonar (dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM).
- Enterocolitis Necrosante (\geq estadio 2 de Bell).
- Sepsis precoz ($<$ 72 horas) y/o Sepsis tardía ($>$ 72 horas).
- Retinopatía de la Prematuridad (ROP \geq grado 3).

Grado de Hemorragia Intraventricular y de la matriz germinal (HIV-MG).

Se recogió el grado de HIV-MG obtenido mediante técnicas de neuroimagen (ecografía, TAC o RM) antes o durante el día 28 de vida. Si se realizaron múltiples estudios, se recogió el peor grado encontrado de acuerdo a los siguientes criterios:

Grado 0: No hemorragia subependimaria o intraventricular.

Grado 1: Hemorragia subependimaria aislada.

Grado 2: Hemorragia intraventricular, sin dilatación.

Grado 3: Hemorragia intraventricular, con dilatación.

Grado 4: Hemorragia intraparenquimatosa (infarto hemorrágico periventricular).

Leucomalacia Periventricular quística (LPVq) e hiperecogenicidades persistentes.

Se registró LPVq cuando se objetivaron múltiples quistes pequeños periventriculares en una ecografía, TAC o RM, obtenidos en cualquier momento. Las hiperecogenicidades en la ultrasonografía se registraron de forma independiente. No se incluyeron los quistes porencefálicos que aparecieron en el área donde previamente existió una hemorragia intraparenquimatosa. Las alteraciones periventriculares en el TAC o RM no se catalogaron como LPVq salvo cuando se identificaron múltiples quistes periventriculares pequeños. Este ítem fue "No aplicable" si ninguna de estas técnicas llegó a realizarse nunca.

Displasia Broncopulmonar (DBP) o dependencia de Oxígeno a las 36 semanas de EPM.

Se consideró DBP cuando el niño recibía oxígeno suplementario ($FiO_2 > 0,21$) en cualquier forma y cantidad el día en que cumplía las 36 semanas de EPM. Si el paciente había fallecido antes de dicha fecha o había sido trasladado a otro centro o

dado de alta se consideró “No aplicable”.

Enterocolitis Necrosante (NEC).

Se diagnosticó NEC durante la cirugía, en la necropsia o clínica y radiológicamente utilizando los siguientes criterios:

A. Uno o más de los siguientes criterios clínicos:

1. Aspirado gástrico (restos) o vómitos biliosos.
2. Distensión abdominal.
3. Sangre macroscópica u oculta en heces (sin fisura)

Y

B. Uno o más de los siguientes criterios radiológicos:

1. Neumatosis intestinal.
2. Gas hepato-biliar.
3. Neumoperitoneo.

Sepsis y/o Meningitis, tardía (después del 3º día de vida).

Se registró sepsis y/o meningitis tardía si el niño presentó una infección, con hemocultivo o cultivo del LCR positivo, a partir del 3º día de vida. No aplicable si fallecido o trasladado antes del 3º día.

Retinopatía de la Prematuridad (ROP).

En los casos en los que se realizó examen retiniano, se recogió el peor estadio documentado en cualquiera de los exámenes. Cuando existió diferencia entre los dos ojos, se anotó el del ojo con el grado más avanzado. Si no llegó a realizarse el fondo de ojo se consideró “No aplicable”. Para el estadiaje se utilizó la siguiente clasificación (An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. Arch Ophthalmol 2005;123:991-999):

Estadio 0: No evidencia de ROP.

Estadio 1: Presencia de línea de demarcación (+/- vascularización anormal).

Estadio 2: Presencia de reborde intrarretiniano.

Estadio 3: Presencia de reborde con proliferación fibrovascular extrarretiniana.

Estadio 4: Desprendimiento parcial de retina.

Estadio 5: Desprendimiento total de retina.

Estancia Inicial.

Se recogió la estancia inicial en días hasta el alta a domicilio, traslado a otro centro o fallecimiento. Cuando el paciente fue trasladado a otra unidad dentro del mismo hospital se contabilizó la estancia total hasta el alta de esa otra unidad. Cuando el paciente seguía ingresado en el día de su primer cumpleaños, la estancia inicial se consideró de 366 ó 367 días, según el año, dado que el seguimiento finalizaba en ese momento.

Todos los registros locales fueron supervisados por un investigador (FG-MR) y comparados con los datos contenidos en la historia del paciente. Los datos fueron considerados “perdidos” sólo cuando el investigador principal los consideró no obtenibles. El mismo criterio fue utilizado por los distintos encargados de los registros en cada uno de los hospitales colaboradores de la SEN1500.

No se llevó a cabo ninguna intervención objeto de estudio. El manejo de los pacientes, tanto madres como niños, fue en todo momento a criterio de los profesionales encargados de su atención y tratamiento en el hospital. El registro y tabulación de los datos fueron anonimizados. Sólo los investigadores principales conocían las claves para un posible seguimiento posterior de los pacientes supervivientes.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Formación Continuada del Hospital. Los comités de cada centro colaborador de la base de datos SEN1500 habían aprobado previamente su participación en la misma.

Análisis Estadístico.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS 19 (IBM SPSS Statistics 19, 2010). Las medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DS) y las de las ordinales como mediana y rango intercuartílico (RIQ). Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas y relativas.

Las diferencias entre grupos para variables continuas se examinó mediante la T de Student o el test de la U de Mann-Whitney (para dos grupos), o la ANOVA o el test de Kruskal-Wallis (para más de dos grupos), según fuera apropiado. Para el contraste de hipótesis de las variables cualitativas se ha empleado el test de la Chi-2 o el de Fisher, cuando fue necesario.

Para estimar la fuerza de la asociación de diferentes parámetros con la EG se ha calculado la Razón de Probabilidades (Odds Ratio) y su intervalo de confianza al 95%.

Para el estudio de asociación entre variables perinatales y variables continuas (p.e. temperatura al ingreso) se llevó a cabo un análisis de regresión lineal, mientras que para identificar asociaciones entre variables perinatales y resultados categóricos (supervivencia o morbilidad) se utilizó la regresión logística multivariante. Los resultados se expresan como odds ratios (OR) e intervalos de confianza (IC) al 95%. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$ para todas las comparaciones.

La función de supervivencia se estimó mediante el análisis de Kaplan-Meier para cada EG y el nivel de significación se estableció mediante el test Log-Rank (Mantel-Cox). Por otra parte, para el estudio de la influencia de otras variable en la supervivencia se utilizó el modelo de riesgos proporcionales o modelo de Cox, en el que la tasa de mortalidad es el producto de dos componentes, uno que depende del tiempo y otro de las variables pronóstico o covariantes.

Resultados.

Datos generales.

Durante el periodo de estudio (2004-2010) nacieron en nuestra maternidad un total de 49.929 RN. La distribución por años, junto con la proporción de RN prematuros (RNPT) y RN menores de 1.500 g de peso (RNMBP), se muestra en la Tabla 18:

Tabla 18. Distribución de los partos totales, RNPT y menores de 1500 g.

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
Nº de partos	7.790	7.397	7.263	7.102	6.859	6.398	6.120	48.929
RN Totales	7.929	7.553	7.401	7.259	7.001	6.532	6.254	49.929
< 37 sem n (%)	672 (8,47)	707 (9,36)	600 (8,15)	639 (8,26)	543 (7,78)	513 (7,75)	469 (7,49)	4.143 (8,29)
< 1500g n (%)	127 (1,60)	166 (2,19)	109 (1,47)	151 (2,08)	128 (1,82)	109 (1,66)	104 (1,66)	894 (1,79)

La tasa media de prematuridad del periodo fue de 8,29%.

Las Figuras 8 y 9 muestran la evolución de la tendencia de nacimientos durante el periodo de estudio.

Figura 8. Nacimientos totales en el HUMIC (2004 - 2010).

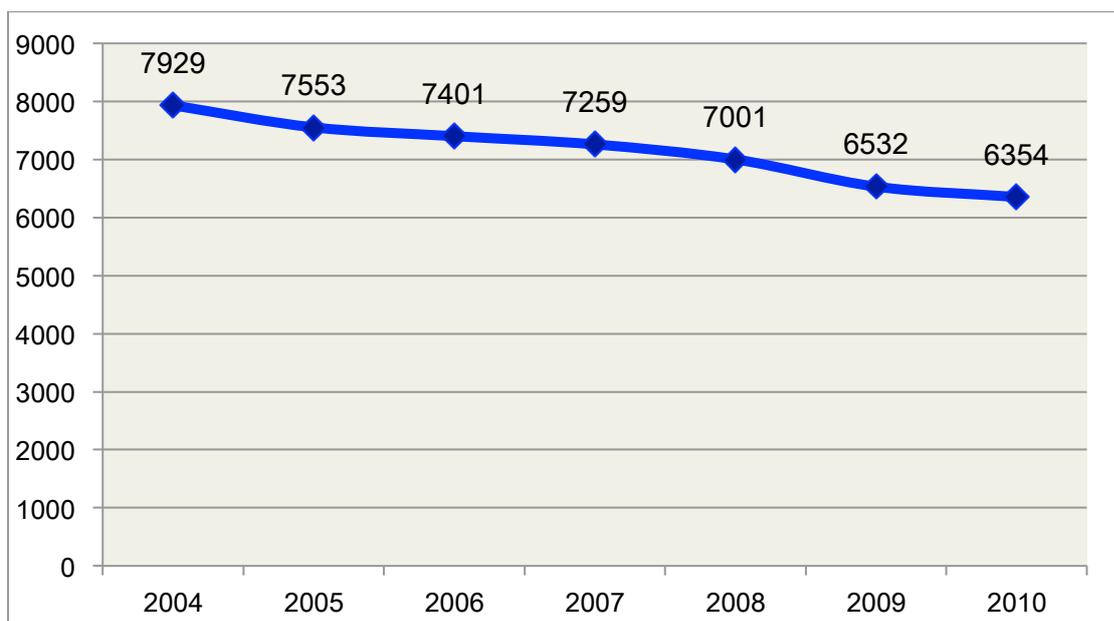
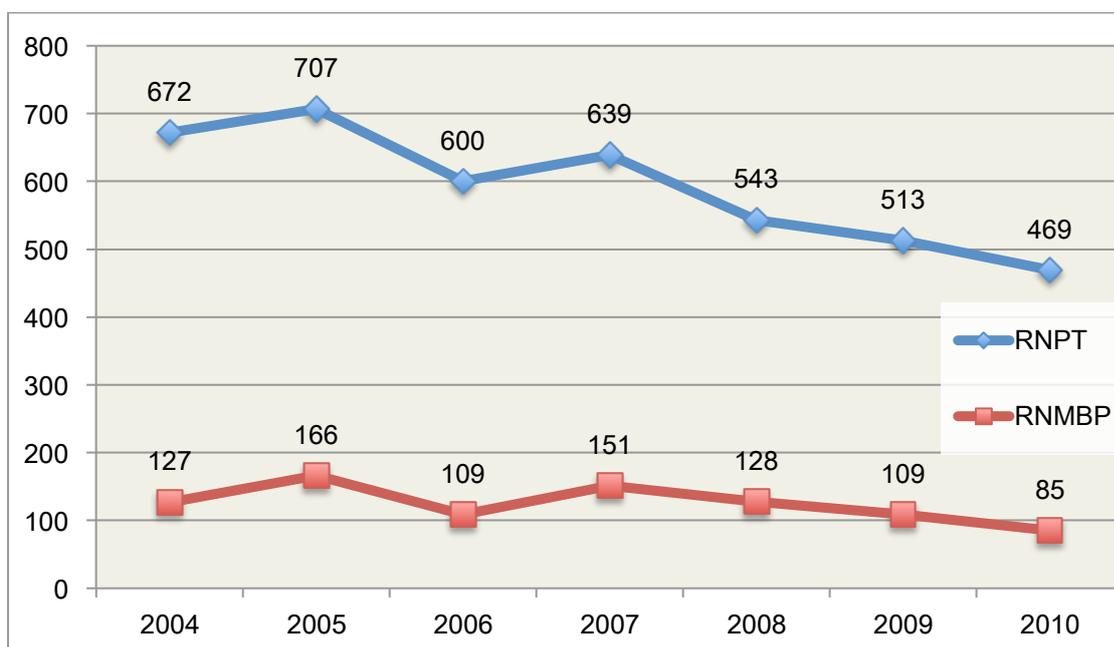


Figura 9. Número de RN prematuros y de muy bajo peso (2004 - 2010).



RNPT: Recién Nacido Pretérmino.

RNMBP: Recién Nacido de Muy Bajo Peso.

En la Tabla 19 podemos apreciar la distribución de los pacientes por EG y lugar de nacimiento. Los nacimientos “Extrahospitalarios” corresponden a RN trasladados desde Lanzarote y Fuerteventura, fundamentalmente. Otros nacimientos extrahospitalarios ocurrieron: uno en el Hospital Insular de Gran Canaria y otro en un taxi durante el traslado de la madre al hospital.

Tabla 19. Distribución de pacientes por EG y lugar de nacimiento.

EG	22	23	24	25	26	Total
Total RN ≤ 26 sem estudiados	1	16	25	52	59	153
Nacimientos intrahospitalarios	1	11	23	48	54	137
Fallecimientos en sala de partos	1	3	0	1	3	8
Ingresos en UCIN “Intrahospitalarios”	0	8	23	47	51	129
Ingresos en UCIN “Extrahospitalarios”	0	5	2	4	5	16
Total RN ≤ 26 sem ingresados en UCIN	0	13	25	51	56	145

Los 8 pacientes que fallecieron en sala de partos presentaron puntuaciones de Apgar menores o igual a 3 tanto al minuto como a los 5 minutos. Sólo en dos de ellos se intentó algún tipo de RCP, mientras que los otros 6 fueron considerados muy inmaduros o se encontraban en muy mal estado general a juicio del equipo reanimador, por lo que no se aplicaron medidas avanzadas de RCP, en consenso con los padres cuando esto fue posible.

Datos demográficos y sociales maternos.

El número total de madres incluidas es de 136. Veintidós mujeres tuvieron gestaciones gemelares. En 14 ocasiones (13 intra y 1 extrahospitalaria) los dos gemelos, nacidos vivos, ingresaron en UCIN. Cuatro mujeres tuvieron un gemelo vivo y el otro muerto anteparto (2) o en sala de partos (2) pocos minutos tras el nacimiento. Otra mujer dio a luz un mortinato y el otro gemelo, nacido vivo, falleció a los pocos minutos en sala de partos. En los restantes casos, tres gemelares extrahospitalarios, sólo uno de los gemelos en cada caso pudo ser trasladado a nuestro centro. Durante el periodo de estudio, sólo una madre dio a luz trillizos de 25 semanas de EG, ingresando los 3 en la UCIN.

La proporción de embarazos múltiples fue del 16,9% en el grupo de madres con RN \leq 26 semanas, siendo del 2,1% en la población general (total de madres que dieron a luz en nuestra maternidad durante el periodo de estudio) ($p < 0,05$). También hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes en las que se utilizaron técnicas de reproducción asistida (TRA): 7/136 (5,15%) entre las madres de RN \leq 26 semanas, frente a un 2,3% en la población general en nuestro medio ($p < 0,05$).

Como se puede ver en la Tabla 20, las madres del grupo "Prematuridad Extrema" fueron más jóvenes que las madres del grupo "Población General": $28,12 \pm 6,86$ años vs $29,87 \pm 5,97$ años ($p < 0,05$).

Tabla 20. Edad materna.

Edad de las madres (Grupo Prematuridad Extrema)					
EG sem	N	Mínima	Máxima	Media	D.S.
22 y 23	10	17	40	27,60	7,749
24	23	17	41	30,13	6,546
25	43	15	42	27,30	7,488
26	48	17	42	28,00	6,250
Total	124*	15	42	28,12	6,866
<i>(* En 12 casos no se pudo obtener el dato).</i>					
Edad de las madres (Población General, periodo 2004-2010)					
Total	48.925	13	52	29,87	5,979

La edad materna de la población general en nuestro medio fue discretamente inferior a la media nacional que se situó en 30,83 años, según datos del I.N.E. para el año 2007.

La Tabla 21 muestra la proporción de madres que tenían pareja estable en el momento del parto. No se encontraron diferencias significativas entre las distintas edades gestacionales en el Grupo de Prematuridad Extrema. Aunque en la población general la proporción de madres con pareja estable fue superior a la del grupo de prematuridad extrema en su conjunto, tampoco estas diferencias alcanzaron significación estadística.

Tabla 21. Pareja estable.

Pareja estable	Edad gestacional (sem)				Total	Población General
	22 y 23	24	25	26		
Si	8	17	31	39.514	89	39.514
	57,1%	73,9%	67,4%	80,8%	65,4%	80,8%
No	1	4	11	9.267	27	9.267
	7,1%	17,4%	23,9%	18,9%	19,9%	18,9%
Desconocido	5	2	4	148	20	148
	35,7%	8,7%	8,7%	0,3%	14,7%	0,3%
Total	14	23	46	48.929	136	48.929
	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Según se muestra en la Tabla 22, los cuidados prenatales, definidos como al menos una visita obstétrica antes del parto, fueron más frecuentes a medida que aumentó la EG (Prueba de homogeneidad entre niveles: Chi-cuadrado = 8,1996; $p = 0,0421$; y Prueba de tendencia lineal: Chi-cuadrado = 6,9030; $p = 0,0086$).

Tabla 22. Cuidados prenatales.

Cuidados prenatales	Edad gestacional (sem)				Total	Población General
	22 y 23	24	25	26		
Si	10	19	43	50	122	46.447
	71,4%	82,6%	93,5%	94,3%	89,7%	94,9%
No	4	4	3	3	14	2.482
	28,6%	17,4%	6,5%	5,7%	10,3%	5,1%
Total	14	23	46	53	136	48.929
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Aunque las proporciones de cuidados prenatales a las 25 y 26 semanas fueron similares a la de la población general en nuestro medio, la comparación de ambos grupos (Prematuridad Extrema 89,7% frente a Población General 94,9%) también mostró una diferencia significativa: Chi-cuadrado = 7,6581; $p = 0,0057$.

En la Tabla 23 puede apreciarse una distribución similar de madres primigestas por edades gestacionales y en comparación con la población general.

Tabla 23. Proporción de madres primigestas.

Madre primigesta	Edad gestacional (sem)				Total	Población General
	22 y 23	24	25	26		
Si	5 45,5%	5 23,8%	19 45,2%	26 54,2%	55 45,1%	20.644 42,2%
No	6 54,5%	16 76,2%	23 54,8%	22 45,8%	67 54,9%	28.285 57,8%
Total	11 100,0%	21 100,0%	42 100,0%	48 100,0%	122 100,0%	48.929 100,0%

Aunque no encontramos diferencias significativas en cuanto al antecedente de abortos previos entre los grupos Prematuridad Extrema y Población General, la Tabla 24 muestra una tendencia clara a disminuir dicho antecedente conforme avanza la edad gestacional.

Tabla 24. Abortos previos.

Abortos previos	Edad gestacional (sem)				Total	Población General
	22 y 23	24	25	26		
Al menos un aborto anterior	5* 45,5%	10* 47,6%	13* 31,0%	10* 20,8%	38** 31,1%	12.743** 26,0%
No abortos previos	6 54,5%	11 52,4%	29 69,0%	38 79,2%	84 68,9%	36.186 74,0%
Total	11 100,0%	21 100,0%	42 100,0%	48 100,0%	122 100,0%	48.929 100,0%

* Prueba de homogeneidad entre niveles: Chi-cuadrado = 6,0385; $p = 0,1098$; y Prueba de tendencia lineal: Chi-cuadrado = 5,4766; $p = 0,0193$.

** Chi-cuadrado = 1,6452; $p = 0,1996$.

Al examinar el nivel de estudios de las madres no encontramos diferencias significativas en función de la edad gestacional, ni cuando se comparó el grupo de madres con RN \leq 26 semanas con la población general.

Tabla 25. Nivel de estudios de las madres y prematuridad extrema.

Nivel de estudios	Edad gestacional (sem)				Total	Población General
	22 y 23	24	25	26		
Alto	1 7,1%	1 4,3%	5 10,9%	8 15,1%	15 11,0%	9.059 18,5%
Medio	3 21,4%	8 34,8%	11 23,9%	6 11,3%	28 20,6%	14.743 30,1%
Bajo	4 28,6%	12 52,2%	24 52,2%	29 54,7%	69 50,7%	24.561 50,2%
Desconocido	6 42,9%	2 8,7%	6 13,0%	10 18,9%	24 17,6%	566 1,2%
Total	14 100,0%	23 100,0%	46 100,0%	53 100,0%	136 100,0%	48.929 100,0%

Datos obstétricos y perinatales.

En el análisis de las complicaciones obstétricas se incluyó la presencia de una o más de las siguientes: diabetes gestacional, hipertensión arterial, corioamnionitis y/o hemorragia anteparto. Globalmente, no se objetivaron diferencias significativas entre las distintas edades gestacionales (Tabla 26).

Tabla 26. Complicaciones obstétricas.

Complicaciones obstétricas	Edad gestacional (sem)				Total
	22 y 23	24	25	26	
Si	6 42,9%	10 43,5%	21 47,7%	31 63,3%	68 52,3%
No	8 57,1%	13 56,5%	23 52,3%	18 36,7%	62 47,7%
Total	14 100,0%	23 100,0%	44 100,0%	49 100,0%	130 100,0%

(Cálculos sobre 130 pacientes con datos conocidos)

Sin embargo, al comparar el Grupo Prematuridad Extrema con la Población General, el primero presentó una incidencia superior de cada una de estas complicaciones, excepto corioamnionitis (Tablas 27 a 30).

Tabla 27. Diabetes.

Diabetes	Edad gestacional (sem)				Total	Población General
	22 y 23	24	25	26		
Si	1 7,1%	5 21,7%	9 20,5%	13 26,5%	28 21,5%*	3.245 6,6%*
No	13 92,9%	18 78,3%	35 79,5%	36 73,5%	102 78,5%	45.684 93,4%
Total	14 100,0%	23 100,0%	44 100,0%	49 100,0%	130 100,0%	24.561 50,2%

* (Chi-cuadrado = 46,2696; $p < 0,001$).

Tabla 28. Hipertensión arterial materna.

HTA materna	Edad gestacional (sem)				Total	Población General
	22 y 23	24	25	26		
Si	2 14,3%	5 21,7%	14 31,8%	12 24,5%	33 25,4%*	1.894 3,9%*
No	12 85,7%	18 78,3%	30 68,2%	37 75,5%	97 74,6%	47.035 96,1%
Total	14 100,0%	23 100,0%	44 100,0%	49 100,0%	130 100,0%	48.929 100,0%

* (Chi-cuadrado = 159,0234; $p < 0,001$).

Tabla 29. Corioamnionitis.

Corioamnionitis	Edad gestacional (sem)				Total	Población General
	22 y 23	24	25	26		
Si	3 21,4%	0 ,0%	3 6,8%	2 4,1%	8 6,2%	2.162 4,4%
No/NR*	11 78,6%	23 100,0%	41 93,2%	47 95,9%	122 93,8%	46.767 95,6%
Total	14 100,0%	23 100,0%	44 100,0%	49 100,0%	130 100,0%	48.929 100,0%

* Incluye una proporción elevada de pacientes en las que el dato no fue adecuadamente registrado.

Tabla 30. Hemorragia materna anteparto.

Hemorragia materna anteparto	Edad gestacional (sem)				Total	Población General
	22 y 23	24	25	26		
Si	2 14,3%	1 4,3%	3 6,8%	12 24,5%	18 13,8%*	72 0,1%*
No	12 85,7%	22 95,7%	41 93,2%	37 75,5%	112 86,2%	48.857 99,9%
Total	14 100,0%	23 100,0%	44 100,0%	49 100,0%	130 100,0%	48.929 100,0%

* (Chi-cuadrado = 1328,7476; $p < 0,001$)

La Tabla 31 muestra la proporción de madres que recibieron corticoides para maduración pulmonar fetal sobre un total de 133 casos con datos conocidos. En 3 casos, correspondientes a madres que dieron a luz en otros centros no se llegó a conocer este dato. En comparación con el grupo de menor EG (22 y 23 sem), el resto de las madres recibieron este tratamiento con mayor frecuencia, lo cual refleja el protocolo vigente en el centro, que incluye la maduración en las gestaciones de 24 a 34 semanas.

Tabla 31. Esteroides prenatales.

Esteroides prenatales	Edad gestacional (sem)				Total
	22 y 23	24	25	26	
Si	4 28,6%*	17 81,0%*	35 76,1%*	42 80,8%*	98 73,7%
No	10 71,4%	4 19,0%	11 23,9%	10 19,2%	35 26,3%
Total	14 100,0%	21 100,0%	46 100,0%	52 100,0%	133 100,0%

* (Chi-cuadrado = 16,6232; $p < 0,001$)

Globalmente, la incidencia de Rotura Prematura de Membranas (RPM) mayor de 24 horas fue similar en los grupos PE y PG, situándose en torno al 19%.

Tabla 32. RPM mayor de 24 horas.

RPM > 24 horas	Edad gestacional (sem)				Total	Población General
	22 y 23	24	25	26		
Si	3 21,4%	1 4,3%	10 22,7%	11 20,8%	25 18,7%	9.708 19,8%
No	11 78,6%	22 95,7%	34 77,3%	42 79,2%	109 81,3%	38.542 78,8%
Total	14 100,0%	23 100,0%	44 100,0%	53 100,0%	134 100,0%	48.249 100,0%

Sin embargo, la presentación podálica fue significativamente mayor en el grupo de menor EG, como puede apreciarse en la Tabla 33.

Tabla 33. Presentación.

Presentación	Edad gestacional (sem)				Total	Población General
	22 y 23	24	25	26		
Podálica	5 50,0%	2 10,5%	12 30,0%	13 28,9%	32 28,1%*	615 1,25%*
Cefálica	5 50,0%	14 73,7%	24 60,0%	27 60,0%	70 61,4%*	47.768 97,62%*
Otras	0 ,0%	3 15,8%	4 10,0%	5 11,1%	12 10,5%*	546 1,13%*
Total	10 100,0%	19 100,0%	40 100,0%	45 100,0%	114 100,0%	48.929 100,0%

* (Chi-cuadrado = 723,6428; $p < 0,001$)

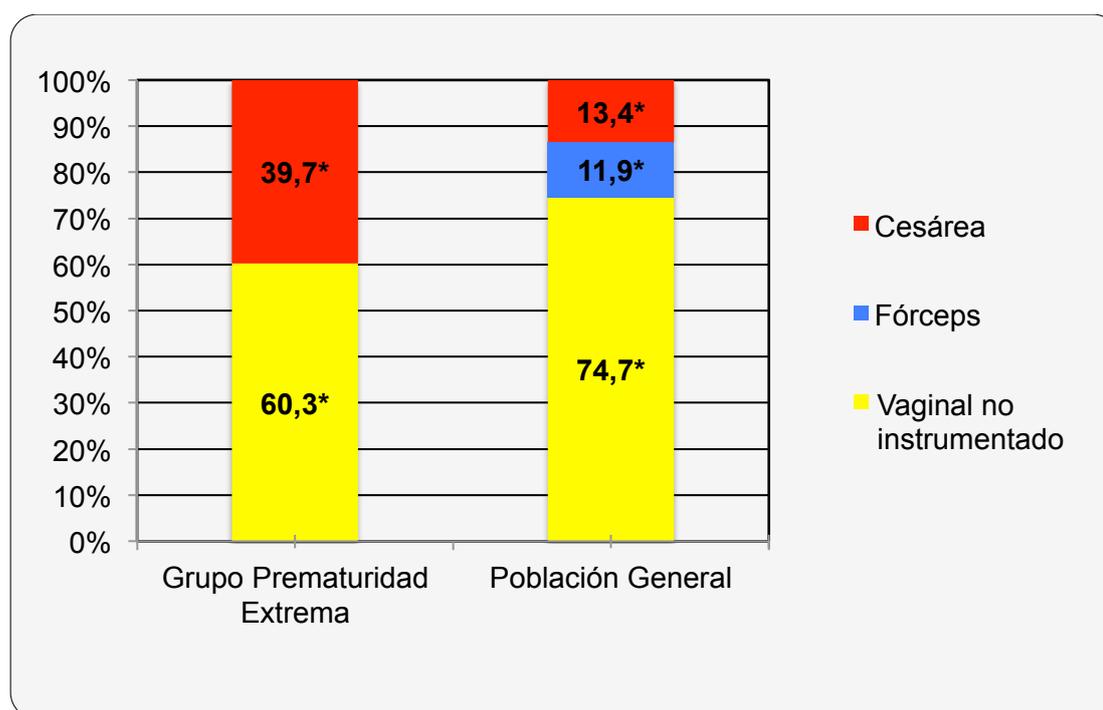
Finalmente, la Tabla 34 y la Figura 10 muestran el tipo de parto, destacando una mayor frecuencia de cesáreas en el grupo con prematuridad extrema frente a la población general.

Tabla 34. Tipo de parto.

Tipo de parto	Edad gestacional (sem)				Total	Población General
	22 y 23	24	25	26		
Cesárea	2	9	17	26	54	6.568
	14,3%	39,1%	37,0%	49,1%	39,7%	13,4%
Vaginal	12	14	29	27	82	42.361*
	85,7%	60,9%	63,0%	50,9%	60,3%	86,6%
Total	14	23	46	53	136	48.249
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

* Incluye los partos mediante fórceps.

Figura 10. Tipo de parto.



* (Chi-cuadrado = 89,3336; $p < 0,001$).

Resumen de datos demográficos maternos y perinatales.

Tabla 35. Resumen de los datos demográficos maternos y perinatales.

Características	Semanas (número de madres)					Población General
	22 y 23 (n=14)	24 (n=23)	25 (n=46)	26 (n=53)	Total (n=136)	
Edad	n=10	n=23	n=43	n=48	n=124	n=48.925
Media (DS)	27,6 (7,7)	30,1 (6,5)	27,3 (7,4)	28,0 (6,2)	28,1* (6,8)	29,87* (5,9)
Rango	17-40	17-41	15-42	17-42	15-42	13-52
Pareja estable (%)	61,5	73,9	67,4	62,3	65,4	80,8
Reproduc. Asistida (%)					5,15*	2,3*
Primigestas (%)	45,5	23,8	45,2	54,2	45,1	42,2
Control Gestación (%)	71,4	82,6	93,5	94,3	89,7*	94,9*
Gestación Múltiple (%)	42,9	17,4	13,0	11,3	16,9*	2,1*
Al menos un aborto previo (%)	45,5	47,6	31,0	20,8	31,1	26,0
Complicaciones obstétricas (%)	42,9	43,5	47,7	63,3	52,3	
Diabetes (%)	7,1	21,7	20,5	26,5	21,5**	6,6**
HTA (%)	14,3	21,7	31,8	24,5	25,4**	3,9**
Corioamnionitis (%)	21,4	0,0	6,8	4,1	6,2	4,4
Hemorragia (%)	14,3	4,3%	6,8	24,5	13,8**	0,1**
RPM (%)	21,4	4,3	22,7	20,8	18,7	19,8
Esteroides prenatal (%)	28,6**	81,0**	76,1**	80,8**	73,7	-
Present. Podálica (%)	50,0	10,5	30,0	28,9	28,1%**	1,25%**
Cesárea (%)	14,3	39,1	37,0	49,1	39,7**	13,4**

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$

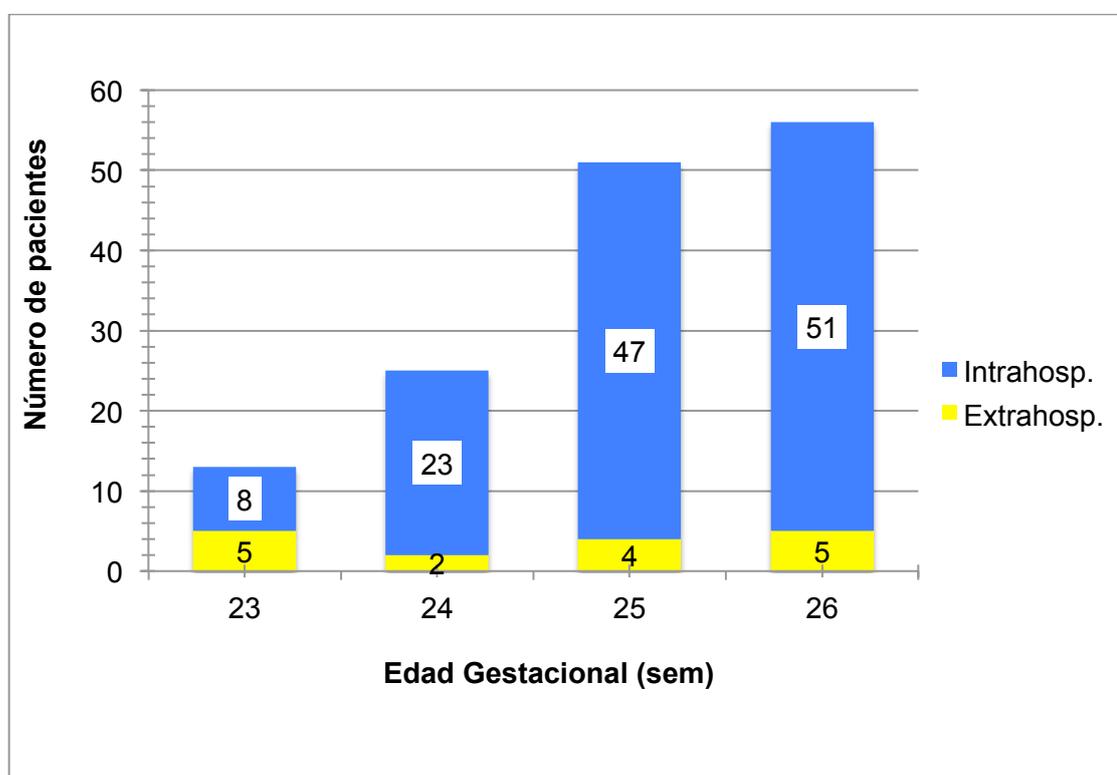
Resultados neonatales.

Primera parte: Resultados locales (HUMIC).

Características demográficas y somatométricas.

En total ingresaron 145 pacientes en la UCIN con una EG \leq 26 semanas. La Figura 11 muestra la distribución de los mismos en función de la EG y del lugar de procedencia (intra o extrahospitalarios).

Figura 11. Distribución de pacientes ingresados en UCIN por EG y lugar de nacimiento.



El objetivo fundamental del presente trabajo es obtener datos acerca de la morbilidad y mortalidad en niños al límite de la viabilidad, para poder ofrecerlos a las madres/parejas que acuden al hospital con amenaza de parto extremadamente prematuro y, de esta manera, ayudarles en la toma de decisiones conjunta respecto de la actitud, activa o no, a seguir por parte de los profesionales. Los resultados de los pacientes trasladados desde fuera del hospital pueden estar sesgados en dos sentidos. Por una parte pudieran estar seleccionados los más vitales, falleciendo los

más inmaduros o graves en el lugar de origen. Por otra parte, los niños trasladados pudieran sufrir más incidentes (extubaciones accidentales, hiperoxia, enfriamiento, etc.) que empeoraran los resultados. Por estos motivos en adelante se analizan exclusivamente los datos de los 129 pacientes nacidos vivos en nuestra maternidad y que no fallecieron en sala de partos, es decir, que ingresaron en la UCIN. Las siguientes tablas (Tablas 36 a 38) muestran las características demográficas y somatométricas de este grupo de pacientes, así como la situación al nacimiento, medidas necesarias durante la RCP en sala de partos, puntuación en el test de Apgar, pH de arteria y vena umbilicales y, finalmente, temperatura al ingreso en UCIN.

Tabla 36. Características demográficas y somatométricas.

Características	23 sem	24 sem	25 sem	26 sem	Total
Nº Ingresados vivos en UCIN	8	23	47	51	129
PRN (g):	(n=8)	(n=23)	(n=47)	(n=51)	(n=129)
Media ± DS	591 ± 90	673 ± 91	770 ± 144	884 ± 182	787 ± 175
(rango)	(470-730)	(410-790)	(410-1.020)	(530-1.300)	(410-1.300)
PC (cm)	(n=6)	(n=18)	(n=37)	(n=45)	(n=106)
Media ± DS	21,1 ± 1,8	22,6 ± 1,1	22,7 ± 1,5	23,6 ± 1,3	23,0 ± 1,5
(rango)	(20,0-24,5)	(20,0-24,0)	(18,0-26,0)	(21,0-27,0)	(18,0-27,0)
Sexo masculino N (%)	2 (25)	12 (52,2)	27 (57,4)	27 (52,9)	68 (52,7)
Raza: N (%):					
Blanca	8 (100)	19 (82,6)	44 (93,6)	49 (96,1)	120 (93,1)
Negra	0	4 (17,4)	1 (2,1)	0	5 (3,8)
Asiática	0	0	2 (4,3)	2 (3,9)	4 (3,1)
Gestación Múltiple N (%)	4 (50)	5 (21,7)	11 (23,4)	11 (21,6)	31 (24)
Control Prenatal N (%)	6 (75)	19 (82,6)	45 (95,7)	48 (94,1)	118 (91,5)

Situación al nacimiento, reanimación e ingreso en UCIN.

Gran parte de los resultados perinatales están influidos por la situación clínica del paciente al nacimiento, así como por las decisiones más o menos activas en cuanto a la intensidad de la RCP y los cuidados inmediatos tras el ingreso en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Así mismo, la respuesta del paciente a dichas intervenciones pudiera constituir un marcador de las posibilidades futuras de supervivencia. En las siguientes tablas y figuras se recogen diversos parámetros que ponen de relieve la situación del paciente al nacimiento, así como durante las primeras 24 horas de su estancia en UCIN, y que pudieran ser reflejo de las actitudes de los profesionales, así como de la respuesta de los pacientes a dichas intervenciones.

Tabla 37. Situación al nacimiento y Reanimación en sala de partos.

Características	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
RCP (%)					
Oxígeno	75,0	82,6	97,9	92,2	91,5
Vent Masc*	87,5	82,6	89,4	94,1	89,9
Intubación	100	87,0	83,0	70,6	79,8
Adrenalina	0	8,7	4,3	7,8	6,2
Masaje Card	0	17,4	6,4	7,8	8,5
Surfactante en sala de partos N (%)	3 (37,5)	17 (73,9)	22 (46,8)	19 (37,3)	61 (47,3)
<i>* Ventilación con Ambú, bolsa de anestesia o Neopuff</i>					
Apgar ≤ 3; N (%)					
Al minuto	4 (50)	8 (34,8)	8 (17,0)	11 (21,6)	31 (24,0)
A los 5 min.	0	1 (4,3)	1 (2,1)	3 (5,9)	5 (3,9)
pH Art Umb**	(n=6)	(n=19)	(n=40)	(n=37)	(n=102)
Media ± DS (rango)	7,21 ± 0,10 (7,03-7,33)	7,16 ± 0,15 (6,88-7,35)	7,25 ± 0,10 (6,85-7,41)	7,22 ± 0,14 (6,78-7,42)	7,22 ± 0,13 (6,78-7,42)
pH Vena Umb**	(n=5)	(n=20)	(n=39)	(n=39)	(n=103)
Media ± DS (rango)	7,34 ± 0,02 (7,32-7,37)	7,27 ± 0,14 (6,92-7,44)	7,34 ± 0,10 (6,89-7,50)	7,32 ± 0,13 (6,81-7,49)	7,32 ± 0,12 (6,81-7,50)

** Los números entre paréntesis en la parte superior de las casillas indican el total de pacientes con datos disponibles que se incluyeron en los cálculos.

El examen de la temperatura al ingreso mostró que una temperatura menor de 36,5°C fue prácticamente un hallazgo universal en los recién nacidos de 24 y 25 semanas, y mayoritario en los de 23 y 26 semanas (Tabla 38).

Tabla 38. Temperatura al ingreso en UCIN.

Características (Total ingresados)	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
Temperatura al ingreso (° C)	(n=6)	(n=20)	(n=45)	(n=49)	(n=120)*
Media ± DS (rango)	35,4±1,6 (33,0-37,8)	35,5±0,7 (34,5-37,0)	35,7±0,5 (35,0-36,5)	35,8±0,8 (33,9-37,3)	35,7±0,8 (33,0-37,8)
Temperatura al ingreso < 36,5° C N (%)	4 (66,7)	17 (85,0)	43 (95,6)	38 (77,6)	102 (85,0)
<i>* En los 9 pacientes restantes no se tomó la Tª en la primera hora tras el ingreso.</i>					

En el análisis bivariado, las variables que se asociaron con la temperatura al ingreso fueron la administración prenatal de esteroides, la gestación múltiple, el tipo de parto (vaginal o cesárea), el PRN, la EG y el Apgar a los 5 minutos. Las variables que mantuvieron su significación estadística en el análisis multivariante se muestran en la Tabla 39.

Tabla 39. Variables asociadas con la temperatura al ingreso.

Variable	Parámetro estimado*	IC 95%	p
PRN (por cada 100 g).	0,106	0,027 a 0,185	0,009
Esteroides prenatales.	0,403	0,071 a 0,734	0,018
Multiplicidad.	- 0,372	- 0,688 a - 0,056	0,021

* El parámetro estimado indica la magnitud del cambio de temperatura (° C) en presencia de la variable correspondiente. El coeficiente de correlación corregido (R^2) del modelo fue 0,129 ($p < 0,001$).

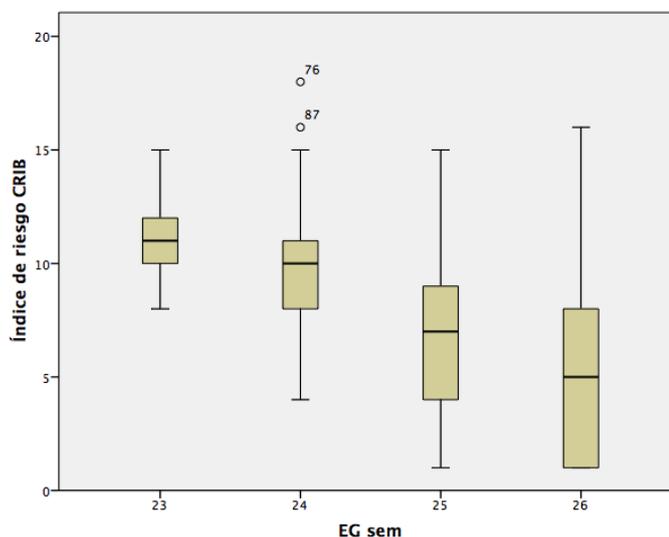
El índice de gravedad al ingreso en UCIN disminuyó progresivamente conforme aumentaba la EG ($p < 0,01$) (Tabla 40 y Figura 12).

Tabla 40. Índice de riesgo clínico tras el ingreso en UCIN (CRIB).

Características (Total ingresados)	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
Índice CRIB	(n=7)	(n=21)	(n=45)	(n=49)	(n=122)
Mediana	11	10	7	5	7
(RIQ)	(10 – 13)	(7,5 - 11)	(4 - 9)	(1 - 8)	(4 - 10)

($p < 0,001$).

Figura 12. Índice de CRIB por EG (Mediana, RIQ e Intervalo 95%).



(Los puntos fuera del intervalo representan casos atípicos).

Cinco pacientes (3,9%) fallecieron en las primeras 12 horas de vida, siendo dicho acontecimiento proporcionalmente más frecuente entre los niños más inmaduros (Tabla 41).

Tabla 41. Mortalidad en las primeras 12 horas de vida.

Fallecimiento en las primeras 12 h de vida.	Edad gestacional (semanas)				Total
	23	24	25	26	
Si	1	2	1	1	5
N (%)	(12,5)	(8,7)	(2,1)	(2)	(3,9)

Chi-cuadrado 3,919 ($p = 0,270$).

Morbilidad respiratoria y Ductus Arterioso Permeable.

Un aspecto fundamental del manejo y estabilización inicial de los RN extremadamente prematuros es el que hace referencia a la presencia y tratamiento del SDR. En este terreno se han producido grandes avances durante las dos últimas décadas tanto desde el punto de vista preventivo (esteroides prenatales), como del terapéutico (administración precoz de surfactante). Así mismo, un soporte respiratorio cada vez menos invasivo del SDR se ha mostrado eficaz y protector respecto de potenciales complicaciones, al menos en una proporción significativa de niños a partir de las 25 semanas de EG. No obstante, la incidencia de SDR y el desarrollo de DBP siguen siendo elevadas en este grupo de pacientes y se han relacionado con alteraciones en el desarrollo futuro de los pacientes, por lo que merecen especial atención.

En la Tabla 42 se muestra la incidencia de SDR, el manejo inicial y algunas de las complicaciones.

Tabla 42. Morbilidad respiratoria e indicadores de práctica clínica (1).

Características	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
SDR N (%)	8 (100)	23 (100)	45 (95,7)	45 (88,2)	121 (93,8)
Surfactante en algún momento* N (%)	8 (100)	21 (91,3)	39 (83,0)	41 (80,4)	109 (84,5)
<i>* Incluye SF en sala de partos</i>					
Soporte respiratorio a las 24 h de vida. N (%)					
VM invasiva	7 (87,5)	19 (82,6)	32 (68,1)	30 (58,8)	88 (68,5)
VN no invasiva	0	2 (8,7)	11 (23,4)	18 (35,3)	31 (24,0)
Sólo Oxígeno	0	0	2 (4,3)	0	2 (1,6)
No aplicable**	1 (12,5)	2 (8,7)	1 (2,1)	3 (5,9)	7 (5,4)
Desconocido**	0	0	1 (2,1)	0	1 (0,8)
<i>** 7 niños fallecidos en las primeras 24 horas y uno en el que no se pudo recuperar el dato.</i>					
Neumotórax N (%)	0	1 (4,3)	4 (8,5)	4 (7,8)	9 (7,0)
Esteroides para BDP N (%)	2 (25,0)	5 (21,7)	5 (10,6)	2 (3,9)	14 (10,9)

Como puede apreciarse en dicha tabla el diagnóstico de SDR, de acuerdo a la definición operativa previamente establecida, estuvo presente en más del 90% de los pacientes, sobre todo en los ≤ 25 semanas de EG. Así mismo, la administración de surfactante en algún momento fue superior al 80%, sobre todo en los RN más inmaduros. Un dato relevante es que una proporción significativa de pacientes (24%) se encontraba ya extubado a las 24 horas de vida, pero sólo a expensas de los niños de 25 y 26 semanas. Estos datos pueden apreciarse así mismo en las Figuras 13 y 14.

Figura 13. Administración de Surfactante.

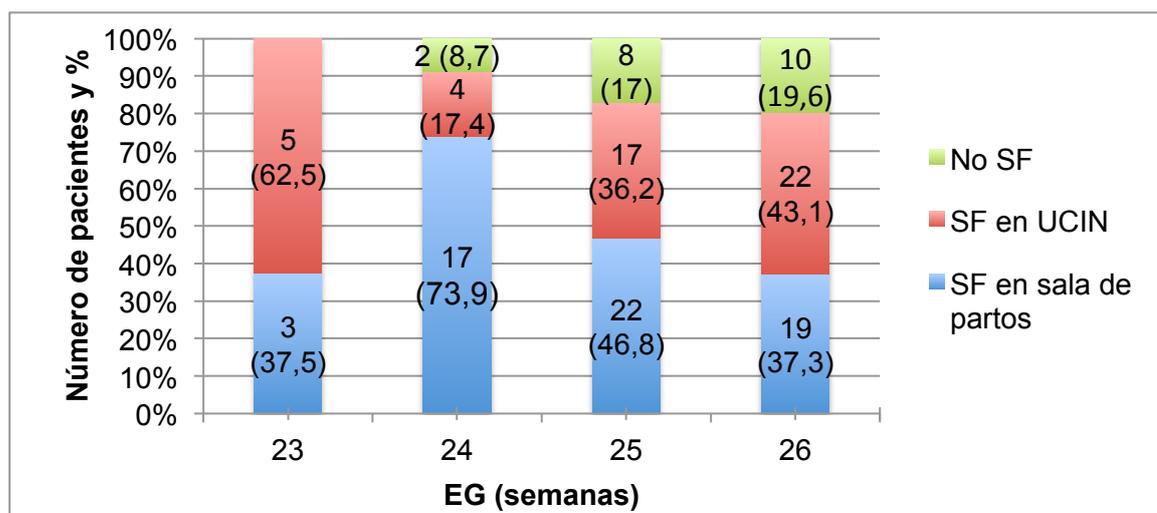
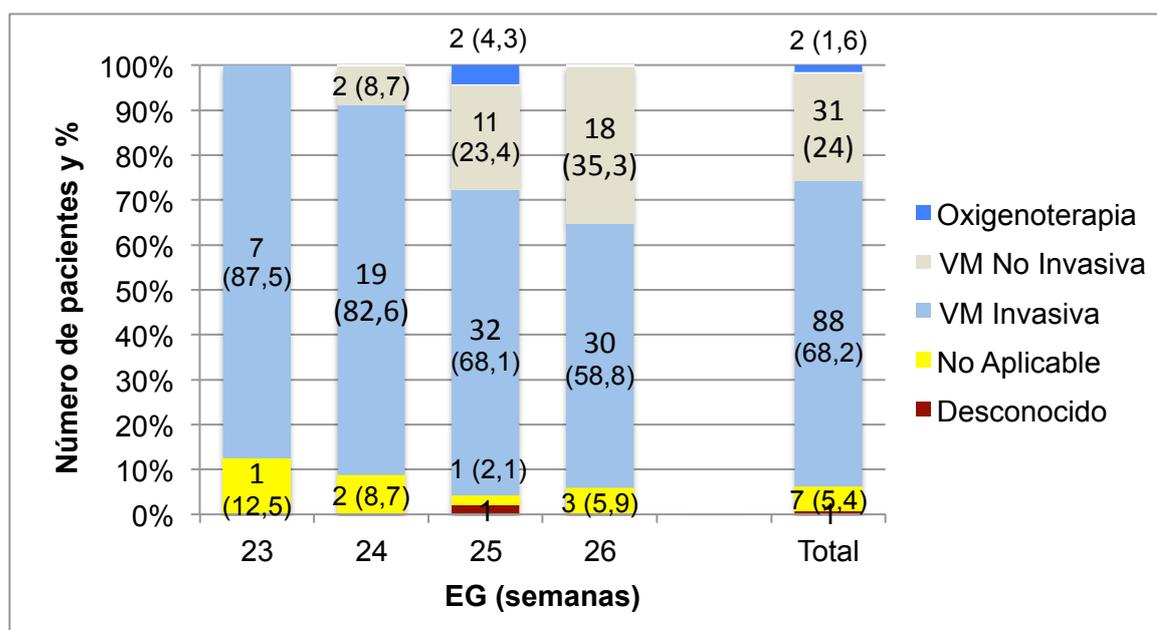


Figura 14. Soporte respiratorio a las 24 horas de vida.



Otro dato destacable entre los recogidos en la Tabla 42 son la baja incidencia de neumotórax en nuestra población (7%) y la baja tasa de utilización de esteroides postnatales (10,9%), si bien éstos se administraron con más frecuencia en los niños de 23 y 24 semanas de EG.

La Tabla 43 recoge otros datos relevantes respecto de la morbilidad respiratoria, como son la duración de la ventilación mecánica (invasiva y no invasiva) y de la oxigenoterapia. Como puede apreciarse, casi todos los parámetros disminuyen de forma significativa conforme avanza la EG. Este efecto no es evidente para la ventilación no-invasiva debido a su uso más precoz en los niños más maduros, en lugar de la ventilación invasiva.

Tabla 43. Morbilidad respiratoria e indicadores de práctica clínica (2).

Variable	23 sem (n=3)*	24 sem (n=7)	25 sem (n=25)	26 sem (n=33)**	Total (n=68)
Duración Oxigenoterapia	(n=2)	(n=7)	(n=25)	(n=30)	(n=64)
Días: Media \pm DS	83,5 \pm 4,9	77,6 \pm 15,7	57,6 \pm 27,1	51,7 \pm 20,6	57,8 \pm 24,1
(rango)	(80-87)	(46-90)	(0-120)	(0-96)	(0-120)
Duración VM invasiva	(n=2)	(n=7)	(n=25)	(n=33)	(n=67)
Días: Media \pm DS	43,5 \pm 7,8	37,1 \pm 9,8	20,4 \pm 18,8	10,6 \pm 11,7	18,0 \pm 17,1
(rango)	(38-49)	(29-52)	(0-57)	(0-38)	(0-57)
Duración VM no invasiva	(n=2)	(n=7)	(n=25)	(n=33)	(n=67)
Días: Media \pm DS	24,5 \pm 6,4	10,4 \pm 5,3	13,7 \pm 10,3	20,1 \pm 17,6	16,8 \pm 14,4
(rango)	(20-29)	(2-16)	(0-32)	(0-49)	(0-49)
Total VM + CPAP	(n=2)	(n=7)	(n=25)	(n=31)	(n=65)
Días: Media \pm DS	68 \pm 1,4	47,6 \pm 9,8	34,1 \pm 19,6	30,9 \pm 18,8	35,1 \pm 19,4
(rango)	(67-69)	(38-66)	(0-79)	(2-69)	(0-79)

Los números entre paréntesis en la parte superior de las casillas indican el total de pacientes con datos disponibles que se incluyeron en los cálculos.

* Una paciente trasladada a otro centro en Bélgica a los 26 días de vida con ventilación mecánica y oxígeno permaneció en esta situación durante un tiempo que desconocemos, falleciendo a los 13 meses de vida.

** En algunos de los pacientes de este grupo no se reflejó adecuadamente el dato en la historia clínica por lo que no pudo tenerse en cuenta para los cálculos.

Los datos anteriores están referidos exclusivamente a los pacientes que sobrevivieron hasta el momento del alta hospitalaria. Reflejan, fundamentalmente, las necesidades asistenciales iniciales. Esto quiere decir que si un paciente ya estabilizado presentó un deterioro agudo (sepsis, enterocolitis, etc.) o necesidad de intubación para cirugía, esas nuevas horas o días de oxigenoterapia y/o ventilación mecánica no se añadieron en los cálculos a la asistencia inicial. Sí se computaron, sin embargo, las horas o días de ventilación mecánica si el paciente hubo de ser reintubado en las primeras 24-48 horas tras la extubación inicial, por fracaso de la misma. En el caso de la nCPAP y VNI sí se incluyeron los días en las que éstas se administraron de forma intermitente.

La Tabla 44 muestra cómo la dependencia de oxígeno a los 28 días de vida es prácticamente universal en este grupo de pacientes extremadamente prematuro, con una tendencia a disminuir conforme avanza le EG, no significativa.

Tabla 44. Dependencia de Oxígeno a los 28 días.

	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
Si N (%)	4 (50,0)	9 (39,1)	26 (55,3)	33 (64,7)	73 (56,2)
No N (%)	0	0	3 (6,4)	4 (7,8)	6 (4,6)
No aplicable (fallecidos antes) N (%)	4 (50,0)	14 (60,9)	18 (38,2)	14 (27,5)	50 (38,8)
Muerte o Dependencia de Oxígeno a los 28 días N (%)	8 (100)	23 (100)	44 (93,6)	47 (92,2)	124 (95,4)

Chi-cuadrado = 9,32 (p = 0,156).

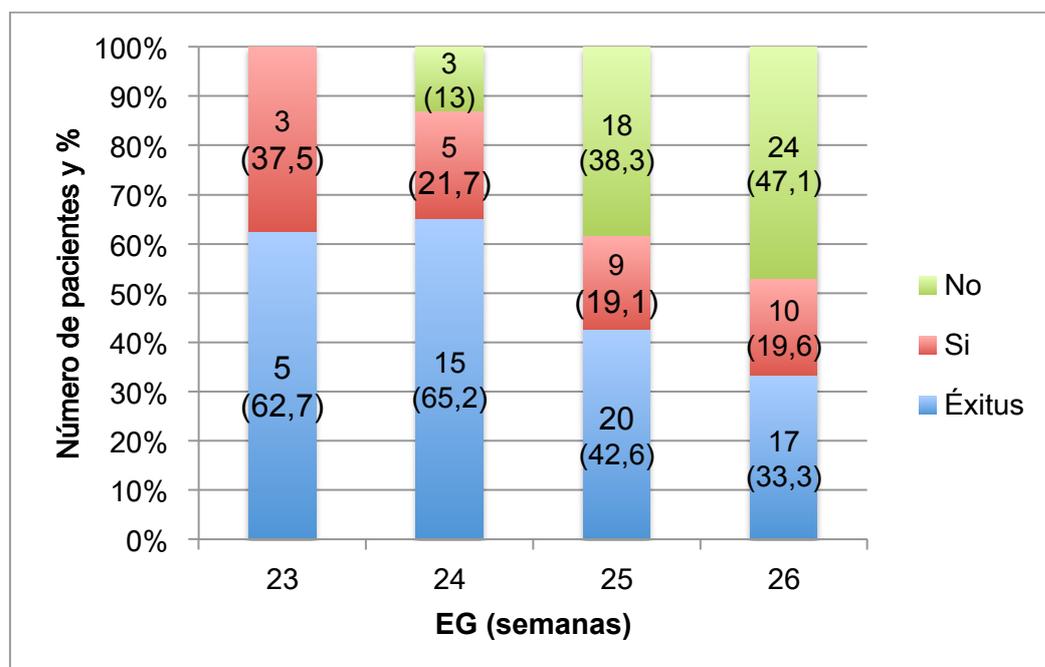
Sin embargo, la supervivencia sin dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM se incrementó progresivamente y de forma significativa conforme aumentó la EG (Tabla 45 y Figura 15).

Tabla 45. Dependencia de Oxígeno a las 36 semanas de EPM.

	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
Si N (%)	3 (37,5)	5 (21,7)	9 (19,1)	10 (19,6)	27 (20,9)
No N (%)	0	3 (13,0)	12 (25,5)	19 (37,3)	34 (26,4)
No aplicable (fallecidos o alta antes)* N (%)	5 (62,7)	15 (65,2)	26 (55,3)	22 (43,1)	68 (52,7)
Muerte o dependencia de Oxígeno a las 36 semanas EPM N (%)	8 (100)	20 (87,0)	29 (61,7)	27 (52,9)	84 (65,1)
Supervivencia sin dependencia de Oxígeno a las 36 semanas EPM N (%)*	0	3 (13,0)	18 (38,3)	24 (47,1)	45 (34,9)

* Todos los pacientes dados de alta antes de las 36 semanas de EPM lo fueron sin oxigenoterapia, excepto la paciente de 23 semanas trasladada a otro centro a los 26 días. ($p < 0,05$).

Figura 15. Dependencia de Oxígeno a las 36 semanas de EPM.



($p < 0,05$)

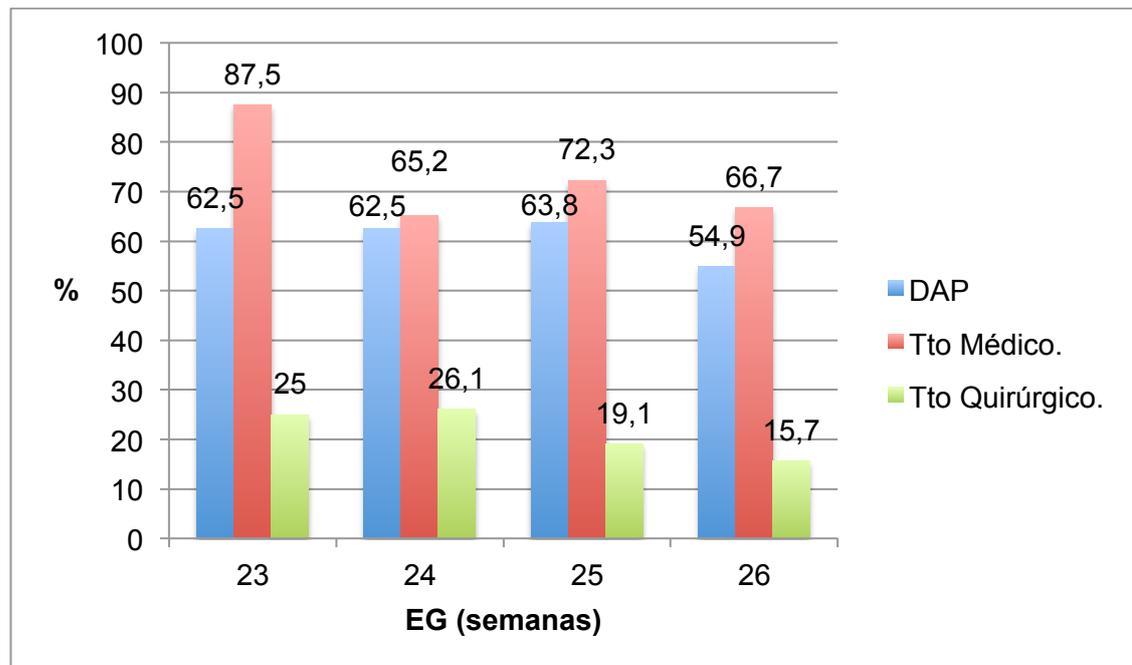
La Tabla 46 y la Figura 16 muestran la incidencia de DAP en función de la EG, que fue similar en los distintos grupos. No obstante, puede apreciarse que en los niños más inmaduros (23 y 24 semanas) existió una mayor frecuencia de intervenciones quirúrgicas, aunque ésta no fue estadísticamente significativa.

Tabla 46. Ductus Arterioso Permeable (DAP) y tratamiento recibido.

	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
DAP N (%)	5 (62,5)	15 (65,2)	30 (63,8)	28 (54,9)	78 (60,5)
Indometacina (profiláctica o tratamiento) N (%)	5 (62,5)	13 (56,5)	27 (57,4)	28 (54,9)	73 (56,6)
Ibuprofeno N (%)	2 (25)	2 (8,7)	7 (14,9)	6 (11,8)	17 (13,2)
Tratamiento médico (Indometacina o Ibuprofeno) N (%)	7 (87,5)	15 (65,2)	34 (72,3)	36 (66,7)	90 (69,8)
Tratamiento Quirúrgico N (%)	2 (25)	6 (26,1)	9 (19,1)	8 15,7	25 (19,4)

Nota: Porcentajes sobre el total de pacientes en cada grupo.

Figura 16. Incidencia de DAP y tipo de tratamiento aplicado.



Nota: Porcentajes sobre el total de pacientes en cada grupo. Tratamiento médico incluye Indometacina profiláctica.

Morbilidad neurológica.

En nuestro servicio se llevan a cabo estudios ecográficos craneales de forma sistemática dos veces en semana, además de estudios urgentes cuando se consideran necesarios. Más del 90% de los pacientes tienen al menos un estudio tras el ingreso, como se muestra en la Tabla 47.

Tabla 47. Estudios ecográficos cerebrales realizados.

	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
Pacientes fallecidos antes de la realización de la 1ª ecografía N (%)	1 (12,5)	1 (4,3)	1 (2,1)	4 (7,8)	7 (5,4)
Pacientes con ecografía realizada en los primeros 28 días de vida N (%)	7 (87,5)	22 (95,7)	46 (97,9)	47 (92,2)	122 (94,6)

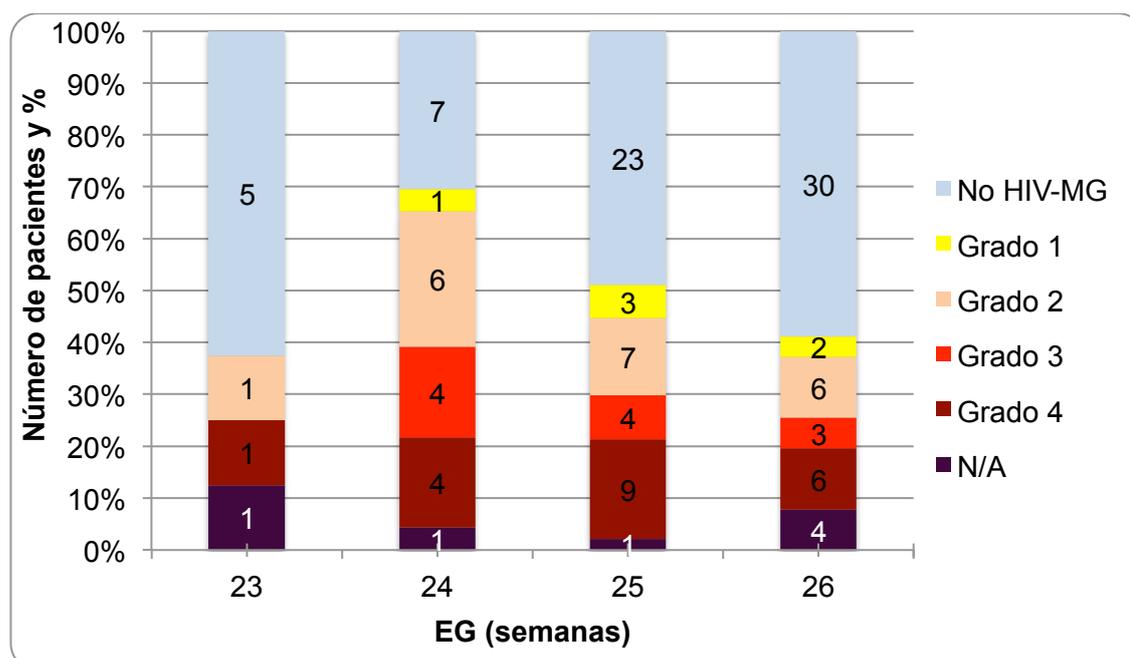
La Tabla 48 y las Figuras 17 y 18 muestran la incidencia de HIV-MG y su distribución según el grado de la misma, en función de la EG. Como puede apreciarse, si exceptuamos al grupo de 23 semanas que estaba representado por un número muy pequeño de pacientes, la incidencia global de HIV-MG disminuyó significativamente conforme aumentó la EG (65,2% a las 24 semanas, 48,9% a las 25 semanas y 33,4% a las 26 semanas) ($p < 0,01$), siendo graves (grados 3 y 4) aproximadamente en la mitad de los casos.

Tabla 48. Incidencia y gradación de la HIV - MG.

	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
No HIV-MG N (%)	5 (62,5)	7 (30,4)	23 (48,9)	30 (58,8)	65 (50,4)
HIV grado 1 N (%)	0	1 (4,3)	3 (6,4)	2 (3,9)	6 (4,7)
HIV grado 2 N (%)	1 (12,5)	6 (26,1)	7 (14,9)	6 (11,8)	20 (15,5)
HIV grado 3 N (%)	0	4 (17,4)	4 (8,5)	3 (5,9)	11 (8,5)
HIV grado 4 N (%)	1 (12,5)	4 (17,4)	9 (19,1)	6 (11,8)	20 (15,5)

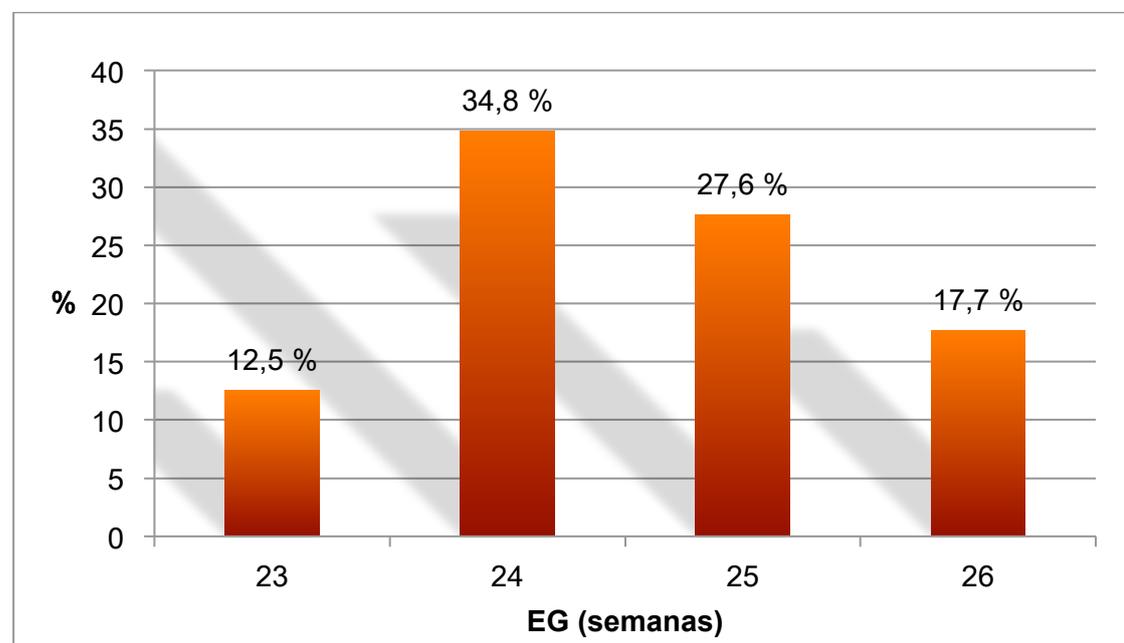
Los porcentajes están calculados sobre el total de pacientes en cada grupo, con o sin estudio ecográfico.

Figura 17. Incidencia y distribución de la HIV-MG.



N/A: No aplicable por fallecimiento antes de la realización de la primera ecografía. Los números dentro de las columnas corresponden a número de pacientes en valor absoluto.

Figura 18. HIV - MG grados 3 y 4 en función de la EG.



Las columnas representan la proporción sobre el total de RN de cada grupo (con y sin ecografía).

La LSB se evaluó mediante ecografía durante la estancia hospitalaria del paciente. De acuerdo a las definiciones operativas establecidas, se consideró LPVq cuando se objetivaron múltiples quistes pequeños periventriculares en la ecografía o en la TAC. En nuestros pacientes no se objetivaron hiperecogenicidades persistentes. Los quistes porencefálicos tras hemorragias parenquimatosas no se registraron como LPVq. En la Tabla 49 se muestra la incidencia de LPVq por EG en nuestro grupo de estudio.

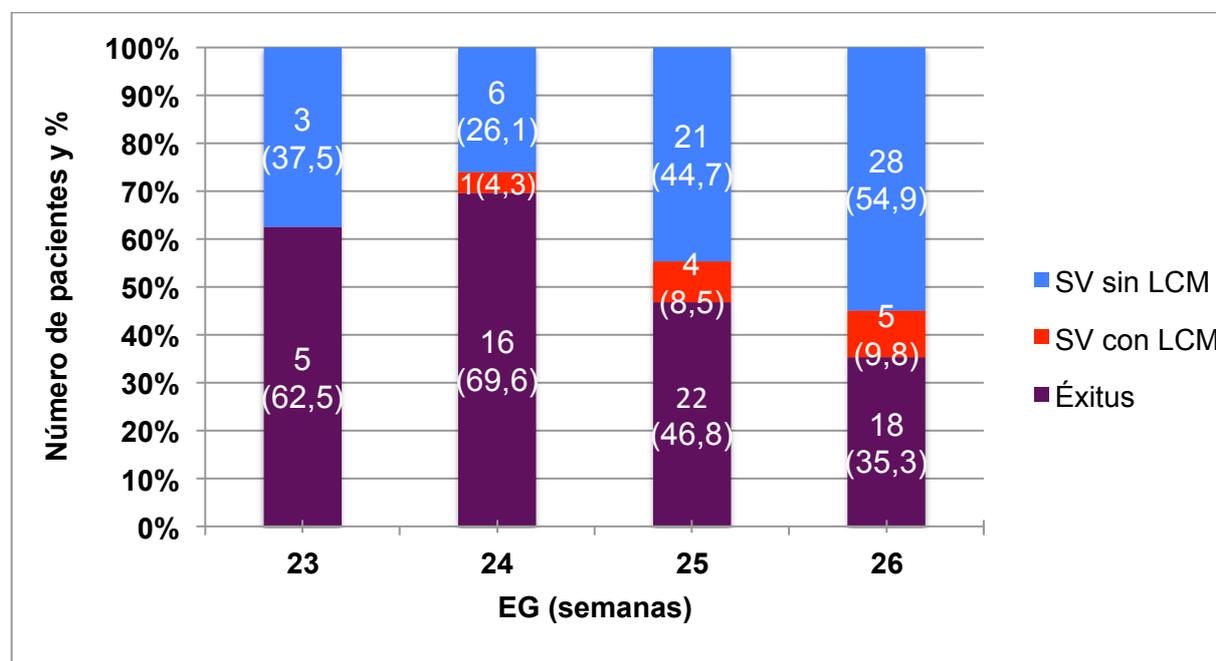
Tabla 49. Leucomalacia Periventricular Quística (LPVq).

	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
LPV N (%)	0	0	3 (6,4)	4 (7,8)	7 5,4%

Los porcentajes están calculados sobre el total de pacientes en cada grupo, con o sin estudio ecográfico.

La siguiente Figura muestran la supervivencia específica por EG con y sin lesión cerebral “mayor” combinada (HIV-MG grados 3 y 4, y LPVq).

Figura 19. Supervivencia con y sin lesión cerebral mayor.



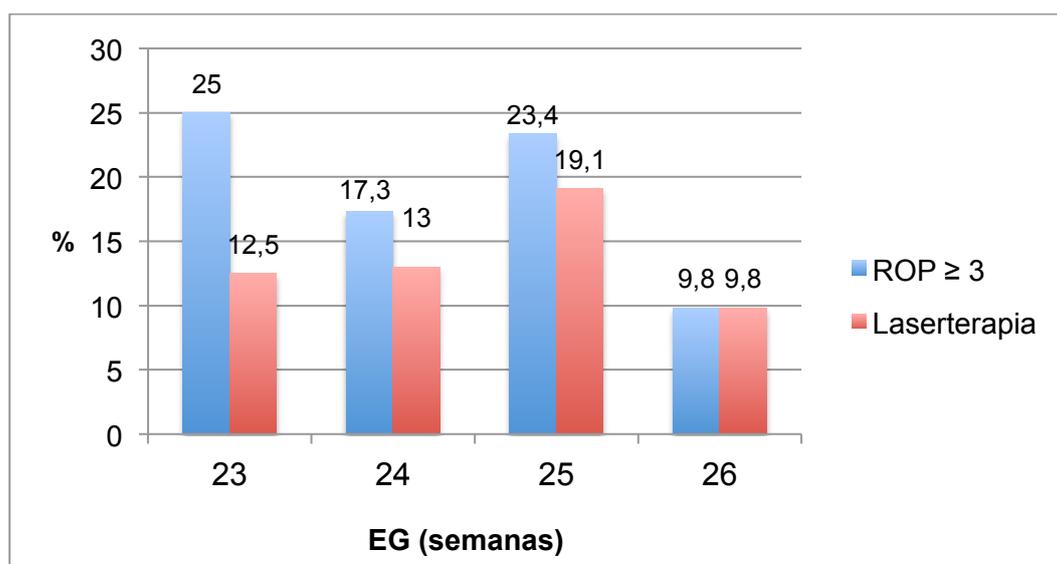
Retinopatía de la prematuridad (ROP).

Un oftalmólogo experimentado llevó a cabo un examen de retina en todos los pacientes que sobrevivieron hasta las 30-31 semanas de EPM. Los resultados de dicho examen se recogen en la Tabla 50 y Figura 20, junto con la proporción de pacientes en que se llevó a cabo tratamiento mediante laserterapia.

Tabla 50. Retinopatía de la Prematuridad (ROP).

ROP	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
Pacientes con examen de Retina N (%)	3 (37,5)	7 (30,4)	23 (48,9)	32 (62,7)	65 (50,4)
No ROP N (%)	0	0	1 (2,1)	10 (19,6)	11 (8,5)
ROP Grado 1-2 N (%)	1 (12,5)	3 (13,0)	11 (23,4)	17 (33,3)	32 (24,8)
ROP Grado ≥ 3 N (%)	2 (25,0)	4 (17,3)	11 (23,4)	5 (9,8)	22 (17,1)
No aplicable (fallecidos o traslado antes del examen) N (%)	5 (62,5)	16 (69,5)	24 (51,1)	19 (39,2)	64 (49,6)
Laserterapia N (%)	1 (12,5)	3 (13,0)	9 (19,1)	5 (9,8)	18 (14,0)

Figura 20. ROP ≥ 3 y Laserterapia.



Nota: Los porcentajes están expresados sobre el total de pacientes ingresados para cada EG.

Infecciones bacterianas y fúngicas.

Las infecciones bacterianas, tanto precoces como tardías, así como las infecciones fúngicas, son un aspecto muy relevante de la asistencia al RN prematuro extremo, tanto por su contribución a la mortalidad global de este grupo tan vulnerable de pacientes, como por el potencial desencadenamiento de procesos inflamatorios que pueden dar lugar a lesiones a distancia en otros órganos y sistemas, en ocasiones irreversibles y con consecuencias a largo plazo.

En la Tabla 51 se muestran la incidencia de infecciones bacterianas precoces y tardías, así como la incidencia de infecciones fúngicas.

Tabla 51. Incidencia de infecciones por EG.

	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
Sepsis Precoz (< 72 horas) N (%)	0	2 (8,7)	3 (6,4)	1 (2,0%)	6 (4,7)
Sepsis Bacteriana Tardía (> 72 horas)* N (%)	2 (25,0)	4 (17,4)	9 (19,1)	9 (17,6)	24 (18,6)
Sepsis por Estafilococo Coagulasa neg.* N (%)	0	4 (17,4)	7 (14,9)	14 (27,5)	25 (19,4)
Sepsis bacteriana nosocomial ** N (%)	2 (25,0)	5 (21,7)	13 (27,7)	19 (37,3)	39 (30,2)
Sepsis Fúngica N (%)	0	2 (8,7)	3 (6,4)	4 (7,8)	9 (7,0)

(Los porcentajes están calculados sobre el total de pacientes en cada grupo).

* No aplicable en 3, 3, 6 y 6 pacientes respectivamente para cada EG, por haber fallecido el paciente antes de las 72 horas de vida. Algunos pacientes presentaron más de un episodio de infección tardía.

** Incluye los pacientes que presentaron al menos una de las anteriores o ambas (sepsis bacteriana tardía o por *Estafilococo coagulasa neg.*) después de las 72 horas de vida. No representa el número de episodios sino el número de pacientes que tuvieron al menos un episodio de sepsis confirmada.

Enterocolitis Necrosante y aspectos nutricionales.

A continuación se muestra la incidencia de NEC y de PGIF en función de la EG, y el tipo de tratamiento que los pacientes recibieron. Así mismo se estudia la relación entre la NEC y las infecciones bacterianas (precozes y tardías) y con la mortalidad.

Tabla 52. Incidencia de NEC y Perforación gastrointestinal focal (PGIF).

	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
NEC	3	4	5	7	19
N (%)	(37,5)	(17,4)	(10,6)	(13,7)	(14,7)
NEC Tratamiento Médico (exclusivo)	0	2	3	4	9
N (%)		(8,7)	(6,4)	(7,8)	(7,0)
NEC Tratamiento Médico y Quirúrgico	3	2	2	3	10
N (%)	(37,5)	(8,7)	(4,3)	(5,9)	(7,8)
PGIF	1	1	3	2	7
N (%)	(12,5)	(4,3)	(6,4)	(3,9)	(5,4)

Tabla 53. NEC y Sepsis Precoz.

NEC	Sepsis Precoz		Total
	SI	NO	
SI	0	19 (15,4%)	19
NO	6 (100%)	104 (84,6%)	110
Total	6	123	129 (100%)

($p = 0,591$)

Tabla 54. NEC y Sepsis Tardía.

	Sepsis Tardía		
NEC	SI	NO	Total
SI	6 (14,6%)	13 (18,3%)	19
NO	36 (85,7%)	58 (81,7%)	94
Total	42	71	113 (100%)

(p = 0,580)

Tabla 55. NEC y Mortalidad.

	Supervivencia		
NEC	SI	NO	Total
SI	8 (11,8%)	11 (18,0%)	19
NO	60 (88,2%)	50 (82,0%)	110
Total	68	61	129 (100%)

(p = 0,316)

Tabla 56. NEC con tratamiento quirúrgico y Mortalidad.

	Supervivencia		
NEC	SI	NO	Total
SI	4 (5,9%)	6 (10,2%)	10
NO	64 (94,1%)	53 (89,8%)	117
Total	68	59	127 (100%)

(p = 0,371)

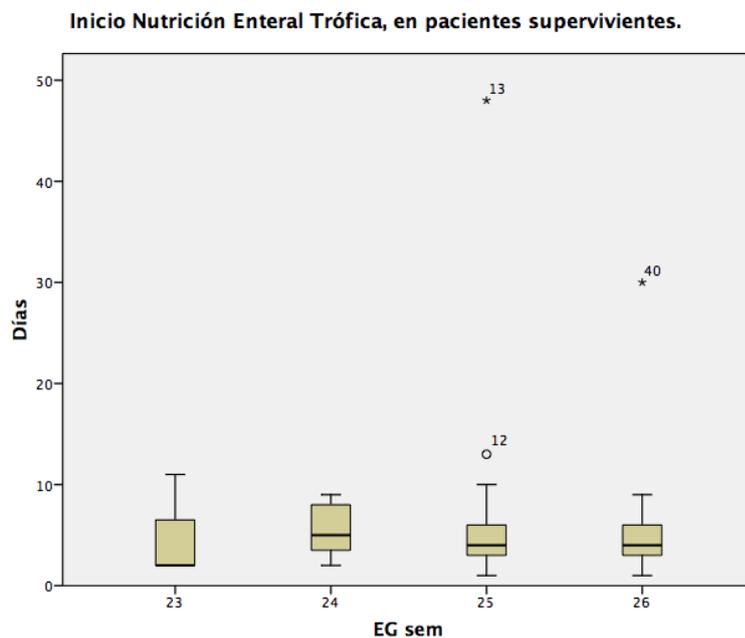
El inicio de la nutrición enteral trófica fue tan precoz como lo permitió la situación clínica del paciente, siendo la mediana de 4 días, sin que se observaran diferencias entre grupos (Figura 21). Sin embargo, la progresión hasta alcanzar los 100 ml/kg/día fue más rápida en los pacientes de mayor EG, lo que permitió retirar más precozmente la nutrición parenteral (NP) (Tabla 57). En esta tabla se muestra, además, el peso medio de los pacientes los 28 días de edad postnatal y a las 36 semanas de EPM.

Tabla 57. Nutrición y ganancia ponderal.

	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
Inicio Nutrición enteral trófica, en días. Mediana (rango)	(n=6) 3,5 (2 – 14)	(n=13) 5 (2 – 28)	(n=35) 4 (1 - 48)	(n=41) 5 (1 - 30)	(n=95) 4 (1 - 48)
Día en que se alcanzan los 100 ml/kg/día de alimentación enteral. Mediana (rango)	(n=2) 43,5 (38 – 49)	(n=8) 38 (26 – 69)	(n=27) 31 (10 – 60)	(n=33) 28 (11 – 53)	(n=70) 31 (10 – 69)
Duración NP, en días. Media ± DS Mediana (rango)	(n=3) 44,7 ± 7,2 41 (40 – 53)	(n=7) 48,9 ± 15,6 45 (33 – 73)	(n=28) 38,1 ± 14,0 37 (11 – 64)	(n=34) 31,2 ± 13,7 30,5 (11 – 57)	(n=72) 36,1 ± 14,7 36 (11-73)
Peso a los 28 d (g) Media ± DS (rango)	(n=4) 733 ± 61 (680-820)	(n=9) 879 ± 146 (710-1100)	(n=28) 989 ± 145 (680-1370)	(n=35) 1175 ± 220 (800-1525)	(n=76) 1048 ± 220 (680-1525)
Peso a las 36 sem de EPM (g) Media ± DS (rango)	(n=3) 1723 ± 12 (1710 -1730)	(n=8) 2050 ± 520 (1415-2775)	(n=20) 1992 ± 328 (1400-2780)	(n=26) 2165 ± 327 (1560-2825)	(n=57) 2065 ± 362 (1400-2825)

* Entre paréntesis en la parte superior de cada casillero se señala el número de pacientes sobre el que se hizo el cálculo. El resto de los pacientes fallecieron antes del inicio de la alimentación enteral, antes de alcanzar los 100 ml/kg/día, o antes de alcanzar la edad referida, respectivamente. Los éxitos tampoco se tuvieron en cuenta en el cálculo de la duración de la NP.

Figura 21. Inicio de Nutrición Enteral Trófica (Mediana, RIQ e IC 95%).



(Los puntos fuera del intervalo representan casos atípicos).

La Figura 22 muestra el momento en que los pacientes alcanzaron una tolerancia de 100 ml/kg/día, que fue más precoz en los pacientes de 25 y 26 semanas de EG.

Figura 22. Nutrición Enteral: 100 ml/kg/d (Mediana, RIQ e IC 95%).

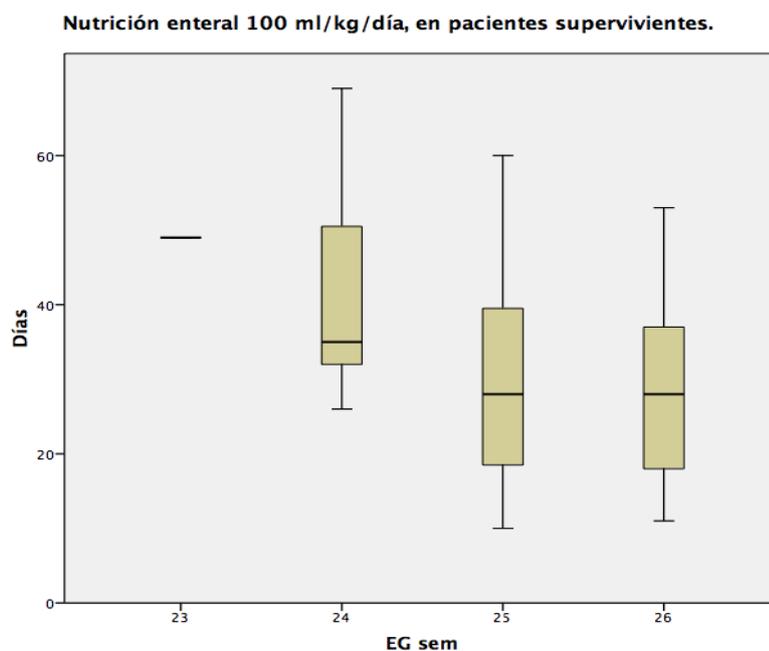


Figura 23. Duración de la Nutrición Parenteral (Mediana, RIQ e IC 95%).

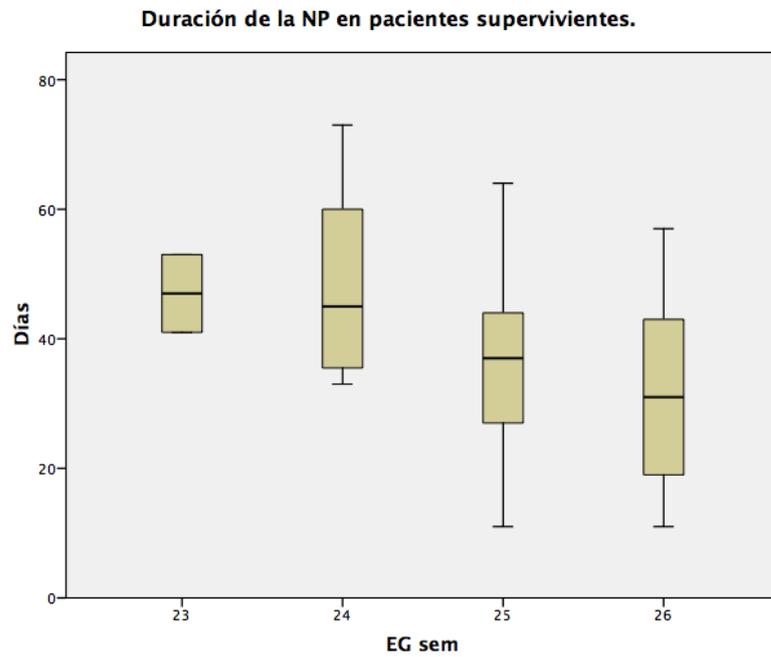


Figura 24. Evolución ponderal, en pacientes supervivientes.

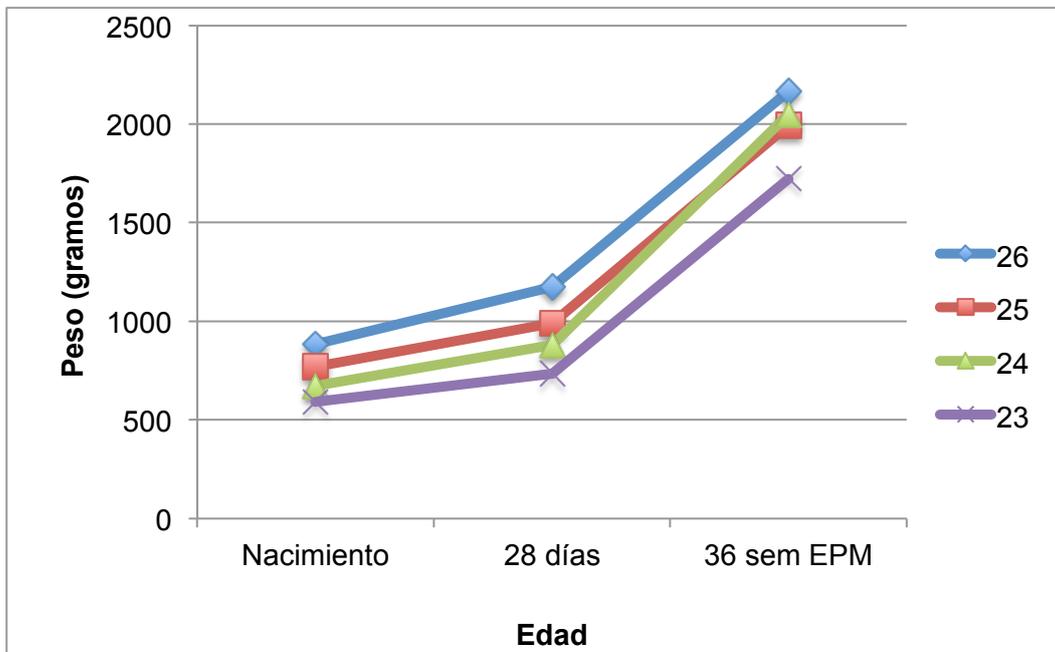


Tabla 58. Proporción de pacientes con peso < p10 a las 36 semanas de EPM.

	23 sem (n=3)	24 sem (n=8)	25 sem (n=19)	26 sem (n=26)	Total (n=56)*
Peso < p10 a las 36 semanas de EPM: n (%)	3 (100)	4 (50)	13 (68,4)	12 (46,2)	32 (57,1)

* No se incluyen los fallecidos o trasladados antes de dicha edad y algunos para los que no se registró el dato adecuadamente ($p = 0,196$).

Mortalidad, Supervivencia y Estancia hospitalaria.

En el presente epígrafe se analizan los resultados concernientes a la mortalidad, supervivencia, estancia hospitalaria y características de los pacientes en el momento del alta o fallecimiento. Para el cómputo global de la estancia inicial se consideró el total de días de hospitalización independientemente del lugar donde se ubicara el paciente hasta su alta definitiva. No obstante, la Tabla 59 muestra el destino inmediato tras el alta de Neonatología.

Tabla 59. Destino inicial tras el alta desde Neonatología.

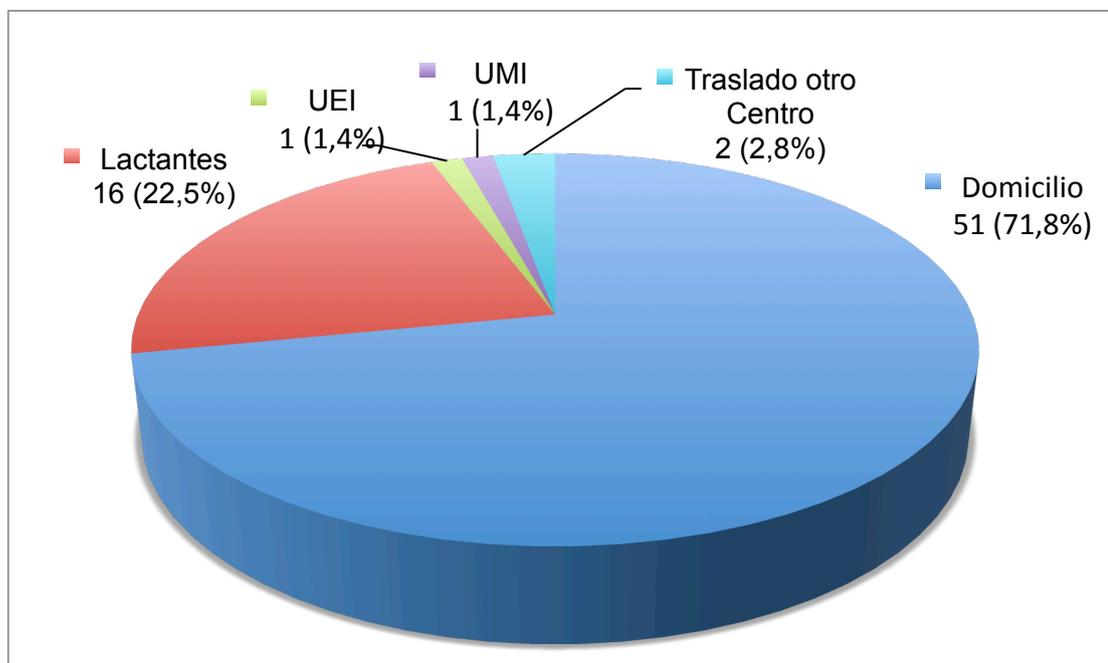
Destino al Alta (Total ingresados)	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
Éxito N(%)	5 (62,5)	15 (65,2)	21 (44,7)	17 (33,3)	58 (45,0)
Domicilio N (%)	1 (12,5)	5 (21,7)	21 (44,7)	24 (47,1)	51 (39,5)
Unidad de Lactantes N (%)	1 (12,5)	2 (8,7)	4 (8,5)	9 (17,6)	16 (12,7)
UEI* N (%)	0	0	1 (2,1)	0	1 (0,8)
UMI** N (%)	0	1 4,3%	0	0	1 (0,8)
Traslado a otro Centro N (%)	1 (12,5)	0	0	1 (2,0)	2 (1,6)

* Unidad de Enfermedades Infecciosas.

** Unidad de Medicina Intensiva Pediátrica.

Debido a las características organizativas de nuestro centro, algunos pacientes son trasladados a otras unidades al alcanzar un determinado peso y edad postnatal. La distribución de dichos destinos puede apreciarse en la Figura 25.

Figura 25. Destino inicial de los supervivientes al Alta de Neonatología (N = 71).



El paciente trasladado a UMI y 2 de Lactantes fallecieron posteriormente en nuestro centro. Otra niña trasladada a un centro fuera de nuestro país, falleció a los 13 meses.

Tabla 60. Edad al Alta inicial desde Neonatología (días).

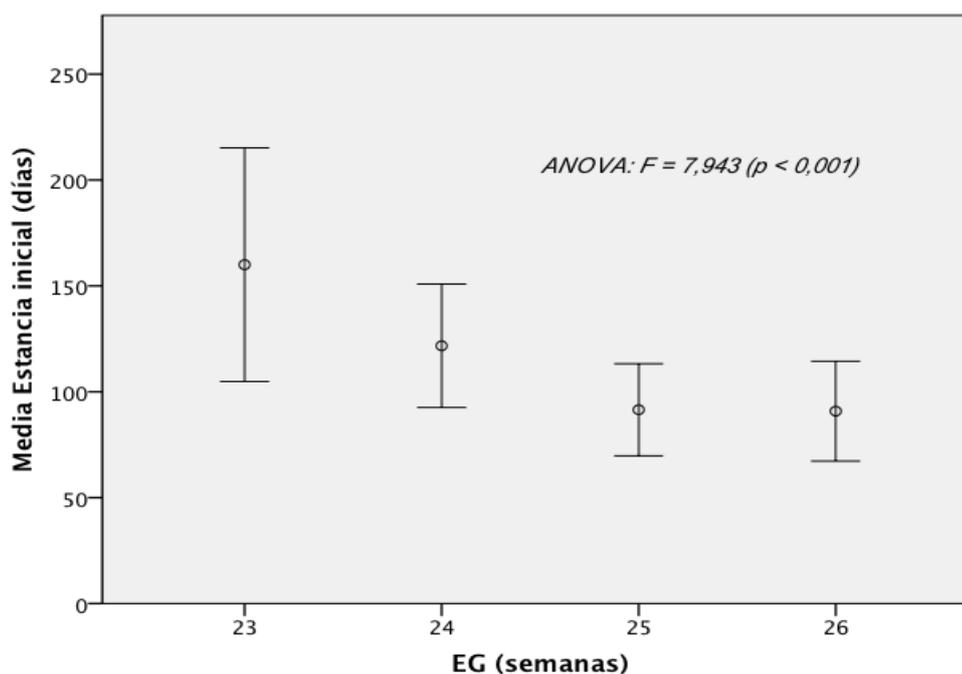
Alta Neo	Media	N	DS	Mínimo	Máximo
Éxitus	14,84	58	20,094	1	107
Domicilio	86,67	51	18,856	51	137
Traslado a Lactantes	95,75	16	18,781	73	125
Traslado a UEI	98,00	1	-	98	98
Traslado a UMI	115,00	1	-	115	115
Traslado otro Centro	57,00	2	43,841	26	88

Tabla 61. Estancia hospitalaria en los supervivientes y EPM al alta.

	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
Supervivientes al alta hospitalaria N (%) ¹	3 (37,5)	7 (30,4)	25 (53,2)	33 (64,7)	68 (52,7)
¹ Pearson Chi-Square = 8,269 (p = 0,041)					
Edad al Alta a Domicilio (días) Media ± DS ² (rango)	(n=2)* 160,0±55,2 (121 – 199)	(n=7) 121,7±29,2 (91 – 160)	(n=24)* 91,5 ± 21,8 (68 – 140)	(n=32)* 90,8 ± 23,5 (51 – 149)	(n=65) 96,5 ± 28,0 (51 – 199)
² ANOVA: F = 7,943 (p < 0,001)					
Edad al Alta a Domicilio (sem) Media ± DS ³ (rango)	(n=2)* 22,9 ± 7,9 (17,3 – 28,4)	(n=7) 17,4 ± 4,2 (13,0 – 22,9)	(n=24)* 13,1 ± 3,1 (9,7 – 20,0)	(n=32)* 13,0 ± 3,4 (7,3 – 21,3)	(n=65) 13,8 ± 4,0 (7,3 – 28,4)
³ ANOVA: F = 7,943 (p < 0,001)					
Edad Postmenstrual al Alta a Domicilio (sem) Media ± DS ⁴ (rango)	(n=2)* 46,4 ± 7,8 (40,9 – 51,9)	(n=7) 41,9 ± 4,1 (37,4-47,1)	(n=24)* 38,5 ± 3,1 (35,1 – 45,7)	(n=32)* 39,4 ± 3,4 (34,1 – 47,9)	(n=65) 39,5 ± 3,8 (34,1 – 51,9)
⁴ ANOVA: F = 4,294 (p = 0,008)					

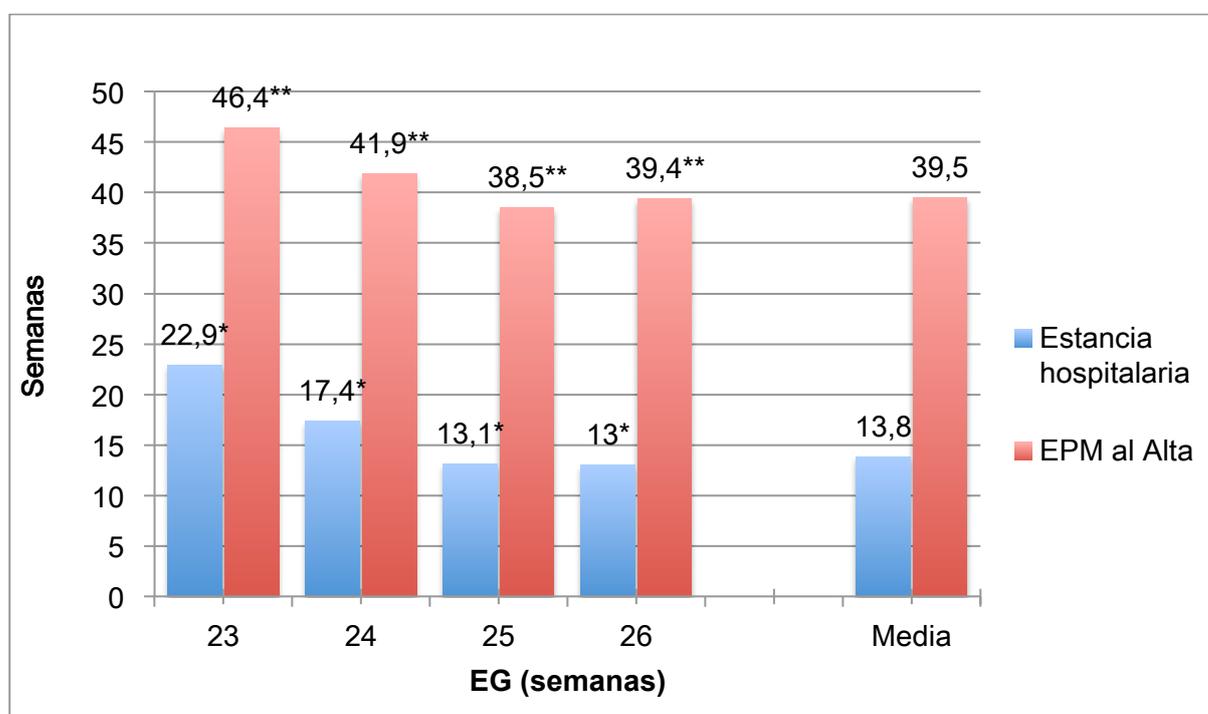
* Se excluye un paciente en cada uno de estos grupos, que fueron trasladados a otros centros, donde desconocemos el tiempo total de hospitalización posterior.

Figura 26. Estancia media (± DS) al Alta a Domicilio, por EG.



La estancia media hospitalaria en los pacientes supervivientes fue de $96,5 \pm 28,0$ días, con un rango de 51 a 199 días (Tabla 61). En esta tabla y en la Figura 26 puede apreciarse cómo la estancia media de los pacientes de 23 semanas de EG que sobrevivieron fue de alrededor de 5 meses, y ésta descendió aproximadamente 1 mes por cada semana de EG: 4 meses los de 24 y 3 meses los de 25 y 26 semanas de EG. En la Figura 27 puede apreciarse cómo la estancia media (en semanas) disminuyó de forma significativa conforme aumentó la EG al nacimiento. Así mismo, la EPM en el momento del alta fue significativamente mayor en los niños más inmaduros en comparación con los de 25 y 26 semanas de EG, poniendo de relieve que, en nuestro medio, por cada semana menos de EG aquellos necesitan varias semanas más de estancia hospitalaria para alcanzar la estabilidad clínica necesaria para el alta.

Figura 27. Estancia y edad postmenstrual al alta a domicilio (en semanas).



*ANOVA: $F = 7,943$ ($p < 0,001$)

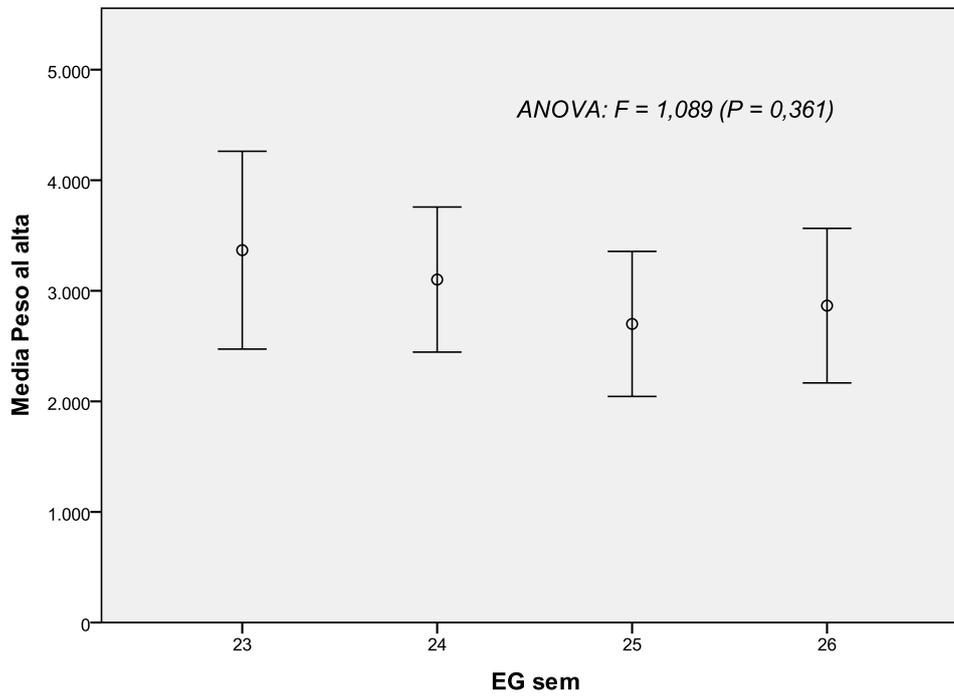
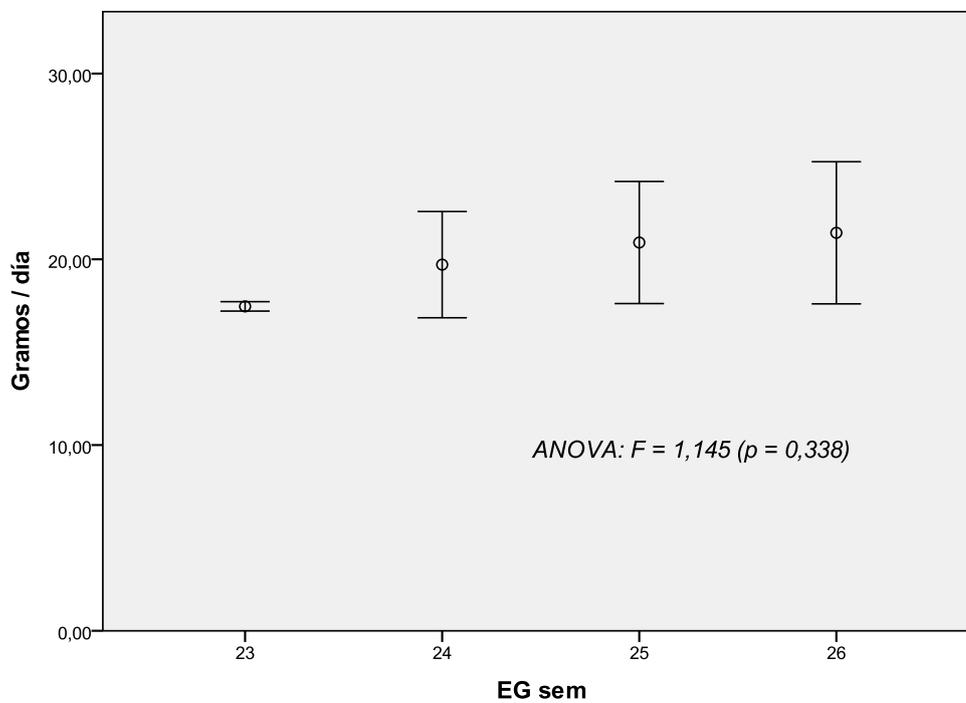
**ANOVA: $F = 4,294$ ($p = 0,008$)

Tabla 62. Datos somatométricos en supervivientes, al alta a domicilio.

Características (Total ingresados)	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
Supervivientes al alta hospitalaria N (%)	3 (37,5)	7 (30,4)	25 (53,2)	33 (64,7)	68 (52,7)
Peso al Alta a Domicilio (g) Media ± DS (rango)	(n=2)* 3368 ± 894 (2735 – 4000)	(n=7) 3102 ± 656 (2536 – 4195)	(n=24)* 2700 ± 656 (1990 – 4280)	(n=32)* 2866 ± 699 (2000 – 4630)	(n=65)* 2846 ± 684 (1990 – 4630)
Ganancia ponderal (g/día) Media ± DS (rango)	(n=2)* 17,5 ± 0,3 (17,3 – 17,6)	(n=7) 19,7 ± 2,9 (15,8 – 23,0)	(n=24)* 20,9 ± 3,3 (14,8 – 28,0)	(n=32)* 21,4 ± 3,8 (13,8 – 30,8)	(n=65)* 20,9 ± 3,5 (13,8 – 30,8)
PC al Alta a Domicilio (cm) Media ± DS (rango)	(n=2)* 33,3 ± 1,1 (32 – 34)	(n=6)* 34,2 ± 1,2 (33 – 36)	(n=22)* 33,0 ± 2,5 (30 – 41)	(n=30)* 33,6 ± 2,0 (29 – 38)	(n=60)* 33,5 ± 2,1 (29 – 41)
Incremento del PC (cm/sem) Media ± DS (rango)	(n=2)* 0,60 ± 0,18 (0,47 – 0,72)	(n=6)* 0,67 ± 0,11 (0,54 – 0,80)	(n=22)* 0,81 ± 0,25 (0,55 – 1,55)	(n=30)* 0,77 ± 0,15 (0,50– 1,19)	(n=60)* 0,77 ± 0,2 (0,47 – 1,55)

* Se excluyen diversos pacientes en cada uno de estos grupos, que fueron trasladados a otros centros o en los que no se pudo recuperar el dato de interés.

Si bien los pacientes más maduros tienden a ser dados de alta con un peso ligeramente inferior, las diferencias entre grupos por EG no fueron estadísticamente significativas. Tampoco se objetivaron diferencias en el PC al alta, ni en el incremento medio semanal del PC. Las Figuras 28 y 29 muestran los datos relativos al peso al alta y la ganancia ponderal media diaria.

Figura 28. Peso de los pacientes (g) al alta a domicilio (Media \pm DS).**Figura 29. Ganancia ponderal (Media \pm DS) en supervivientes al alta a domicilio.**

La mortalidad disminuyó significativamente con el aumento de la EG, aunque respecto a la edad en que se produjo el fallecimiento no encontramos diferencias.

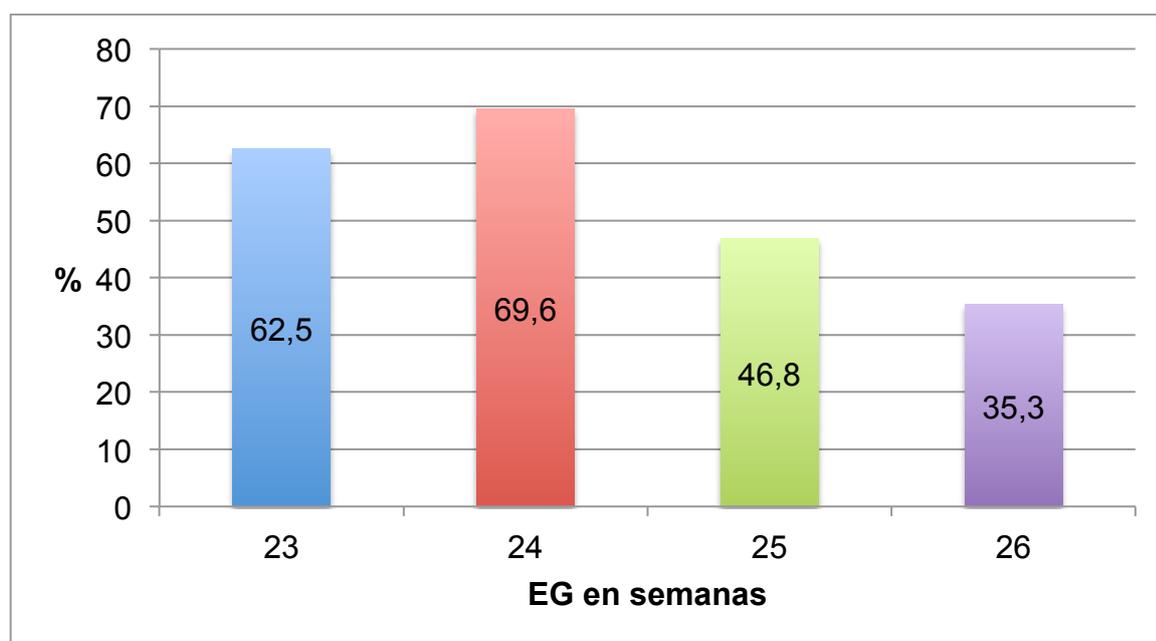
Tabla 63. Datos generales sobre mortalidad total hospitalaria.

	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
Éxito N (%)	5 (62,5)*	16 (69,6)*	22 (46,8)*	18 (35,3)*	61 (47,3)
Edad al Éxito, en días. Media ± DS** (rango)	32,4 ± 45,1 (1 – 107)	16,4 ± 29,9 (1 – 125)	22,9 ± 39,8 (1 – 178)	18,6 ± 25,0 (1 – 98)	20,7 ± 33,3 (1 – 178)
Edad al Éxito N (%)					
≤ 24 h.	1 (20,0)	1 (6,2)	2 (9,1)	3 (16,7)	7 (11,5)
1 – 3 días	1 (20,0)	2 (12,5)	3 (16,3)	3 (16,7)	9 (14,8)
4 – 7 días	0	4 (25,0)	2 (9,1)	3 (16,7)	9 (14,8)
8 – 14 días	1 (20,0)	6 (37,5)	8 (36,4)	2 (11,1)	17 (27,9)
15 – 28 días	0	1 (6,2)	3 (16,3)	3 (16,7)	7 (11,5)
≥ 29 días	2 (40,0)	2 (12,5)	4 (18,2)	4 (22,2)	12 (19,7)

* Pearson Chi-cuadrado = 8,269 ($p = 0,041$).

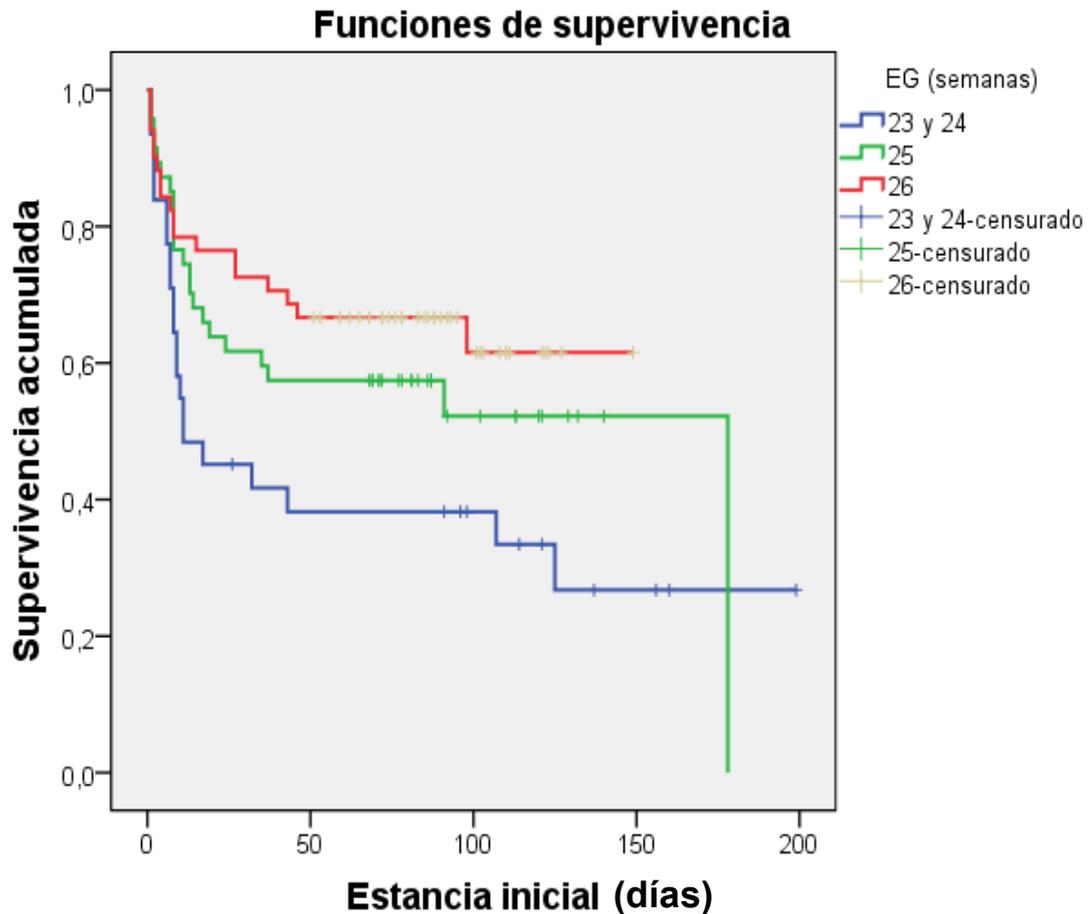
** Anova: $F = 0,341$ ($p = 0,796$).

Figura 30. Mortalidad específica por EG.



La siguiente figura muestra la supervivencia en función de la EG (análisis de Kaplan-Meier). Dado el escaso número de pacientes en el grupo de 23 semanas, éstos se han sumado a los de 24.

Figura 31. Supervivencia en función de la EG.



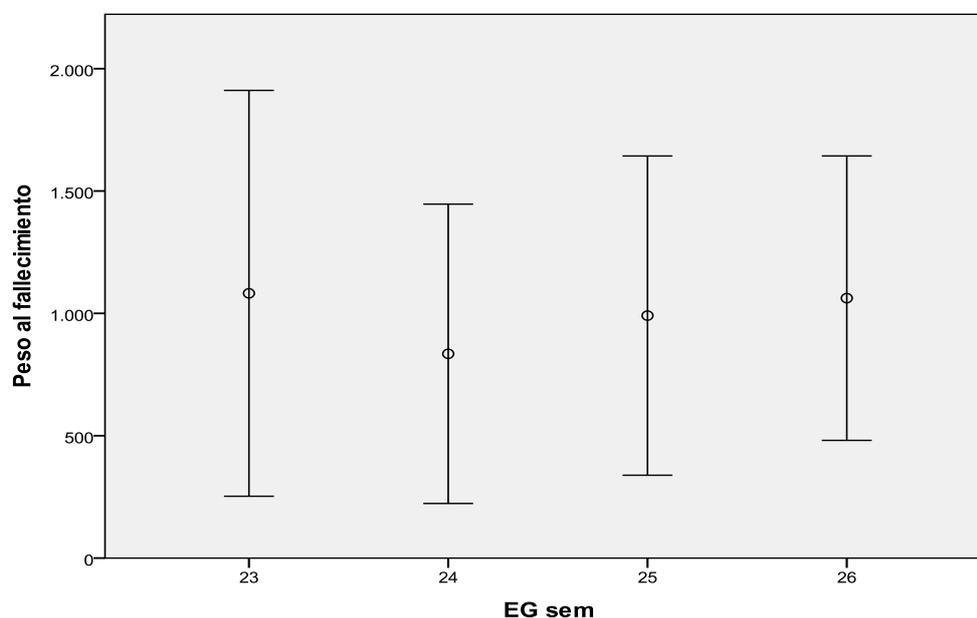
La distribución de supervivencia para los distintos niveles fue estadísticamente significativa: Chi-cuadrado por el método de Log Rank (Mantel Cox): 6,746 ($p = 0,034$).

Tabla 64. Ganancia ponderal y PC en pacientes fallecidos.

Características (Total ingresados)	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
Éxito N (%)	5 (62,5)	16 (69,6)	22 (46,8)	18 (35,3)	61 (47,3)
Peso al Fallecimiento (g) Media ± DS (rango)	(n=5) 1.082 ± 829 (470 – 2.440)	(n=14) 835 ± 612 (550 – 2.900)	(n=22) 991 ± 652 (410 – 3.600)	(n=18) 1.062 ± 581 (530 – 3.135)	(n=59) 983 ± 626 (410 – 3.600)
Ganancia ponderal (g/día) Media ± DS (rango)	(n=5) 6,2 ± 8,6 (0 a 17,6)	(n=14) 1,1 ± 10,5 (-13,3 a 23,3)	(n=22) 1,6 ± 9,9 (-27,4 a 21,8)	(n=18) 3,9 ± 8,9 (-7,1 a 22,3)	(n=59) 2,5 ± 9,6 (-27,4 a 23,3)
PC al Fallecimiento (cm) Media ± DS (rango)	(n=2) 28,75 ± 3,9 (26 – 32)	(n=11) 23,5 ± 3,3 (20 – 33)	(n=13) 25,3 ± 2,9 (20 – 31)	(n=8) 25,4 ± 3,8 (21 – 34)	(n=34) 24,9 ± 3,4 (20 – 34)
Ganancia PC (cm/sem) Media ± DS (rango)	(n=2) 0,50 ± 0,36 (0,24 a 0,75)	(n=11) 0,21 ± 0,26 (0,00 a 0,64)	(n=11) 0,40 ± 0,38 (0,00 a 1,03)	(n=8) 0,35 ± 0,39 (0,00 a 0,88)	(n=32) 0,31 ± 0,34 (0,00 a 1,03)

No diferencias significativas.

Figura 32. Peso de los pacientes al fallecimiento (Media ± DS).



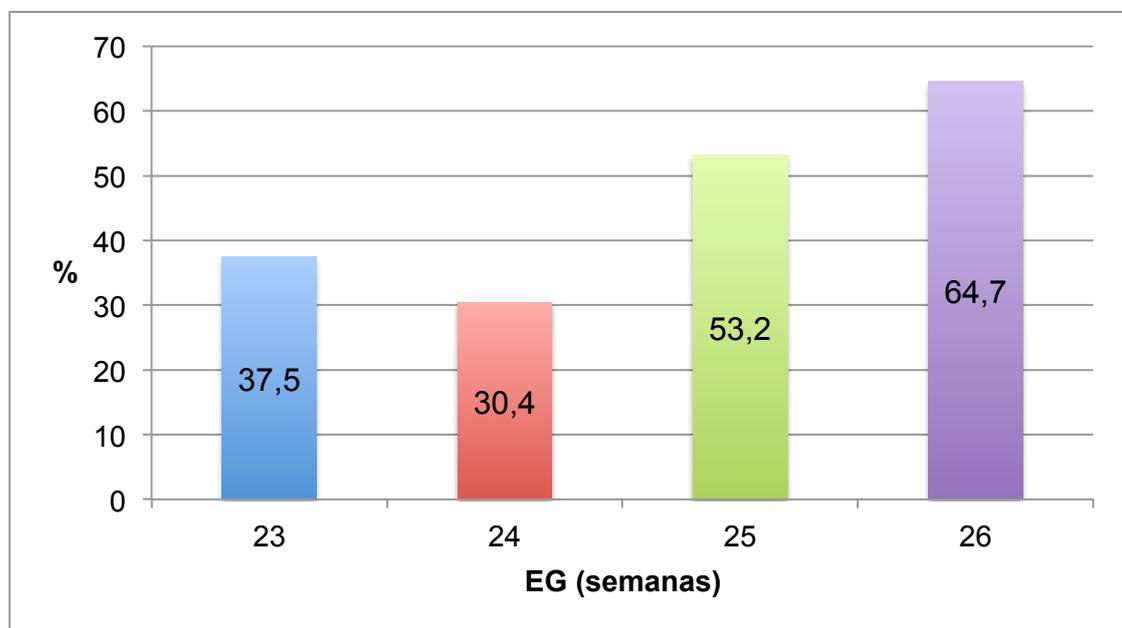
A continuación se detallan las tasas de supervivencia específica por EG y de supervivencia sin morbilidad, objetivándose un incremento progresivo de cada una de ellas según aumenta la madurez del neonato en el momento del nacimiento.

Tabla 65. Tasas de supervivencia y supervivencia sin morbilidad.

	23 sem (n=8)	24 sem (n=23)	25 sem (n=47)	26 sem (n=51)	Total (n=129)
Supervivientes al alta hospitalaria N (%)	3 (37,5)	7 (30,4)	25 (53,2)	33 (64,7)	68 (52,7)
Supervivientes sin Morbilidad* N (%)	0	1 (4,3)	6 (12,8)	7 (13,7)	14 (10,9)

* Morbilidad incluye: HIV grados 3-4, LPVq, BDP, Infección (sepsis precoz y/o tardía), NEC ≥ estadio 2, ROP ≥ grado 3 y/o laserterapia.

Figura 33. Supervivencia específica por EG, al alta hospitalaria.



Pearson Chi-Square = 8,269 ($p = 0,041$).

Las Figuras 34 y 35 muestran la supervivencia específica por EG con y sin lesión cerebral “mayor” (HIV-MG grados 3 y 4, y LPVq), ROP y/o DBP.

Figura 34. Supervivencia con y sin lesión cerebral mayor, ROP y/o DBP (n°).

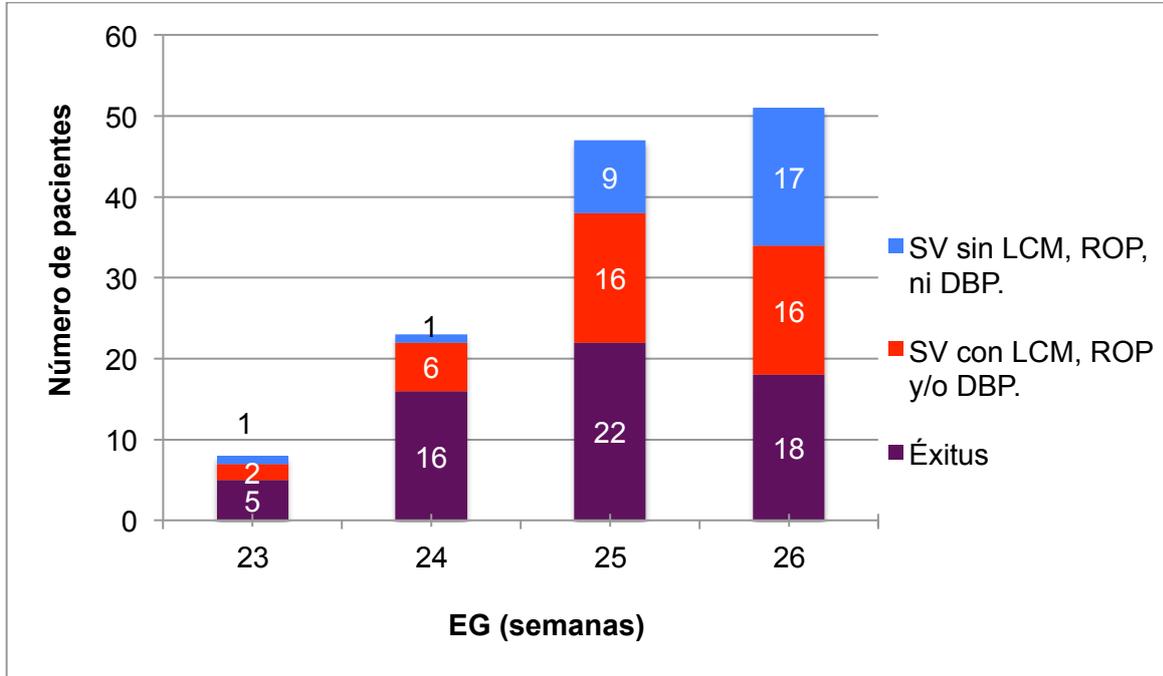
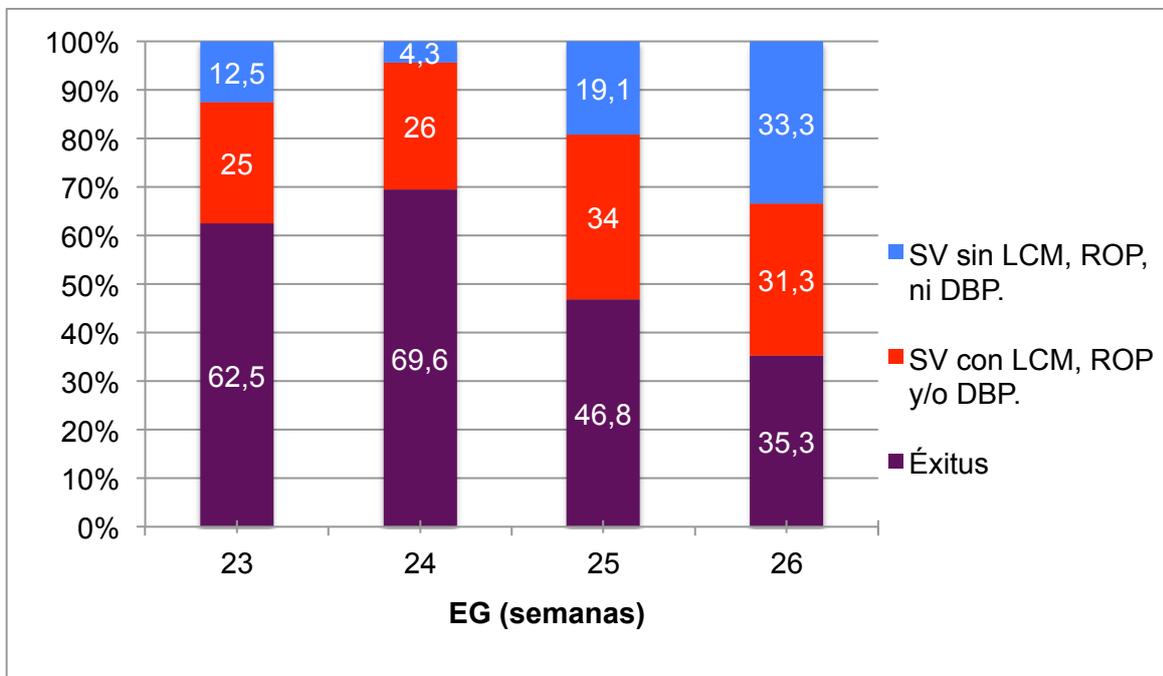


Figura 35. Supervivencia con y sin lesión cerebral mayor, ROP y/o DBP (%).



Algunos estudios presentan la supervivencia sin morbilidad incluyendo las variables anteriores y la NEC. Para su posible comparación posterior las figuras siguientes muestran dicha supervivencia específica por EG con y sin lesión cerebral “mayor” (HIV-MG grados 3 y 4, y LPVq), ROP, DBP y/o NEC.

Figura 36. Supervivencia con y sin LCM, ROP, DBP y/o NEC (n°).

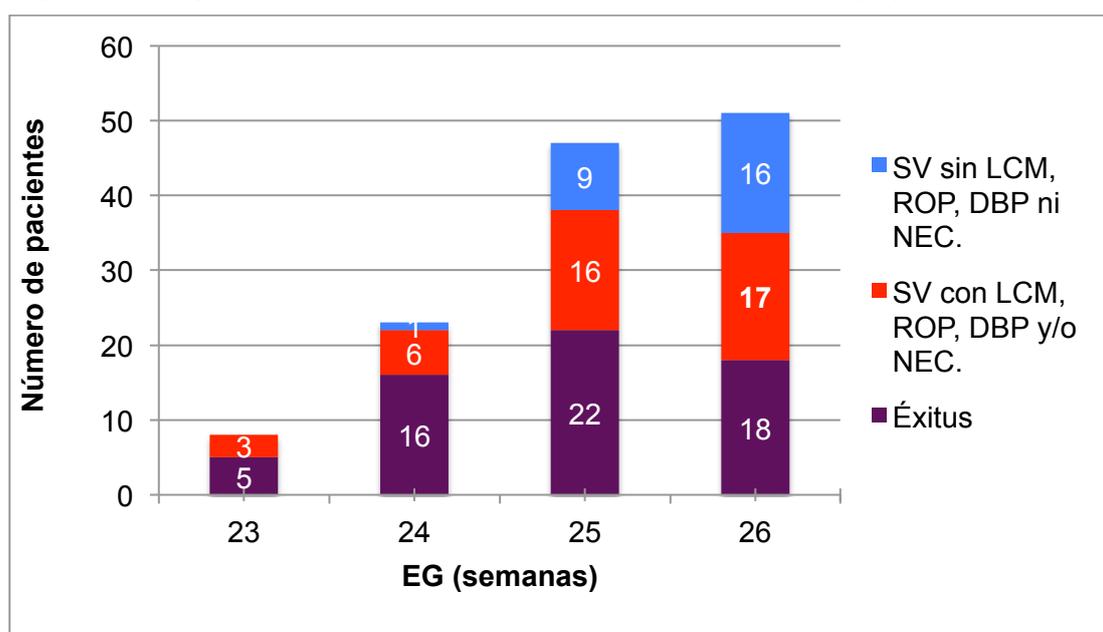
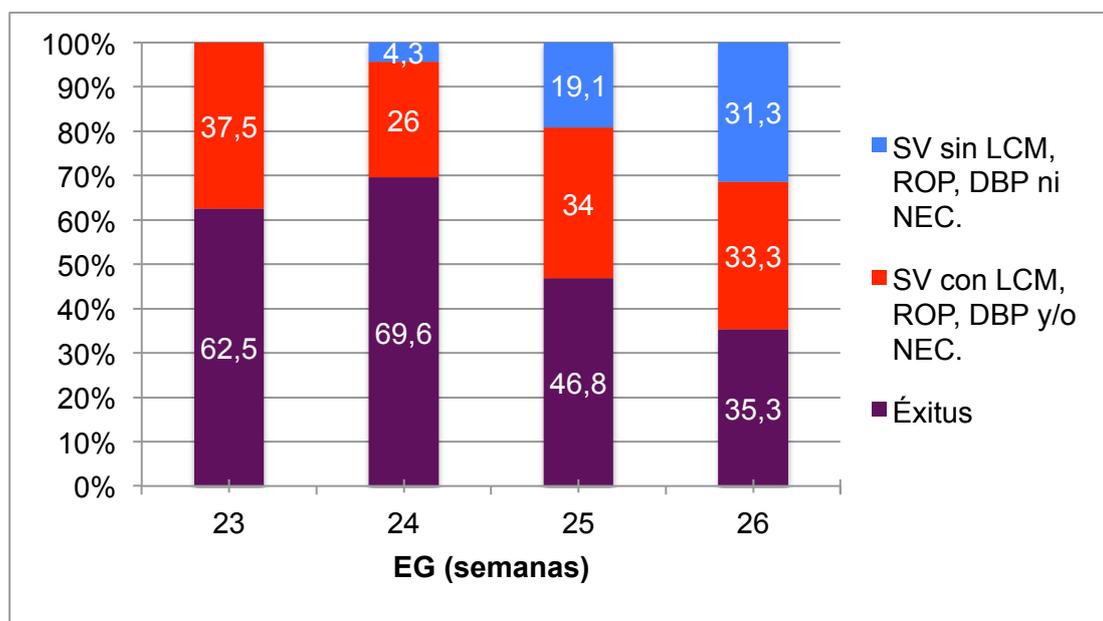


Figura 37. Supervivencia con y sin LCM, ROP, BDP y/o NEC (%).



Finalmente, las Figuras 38 y 39 muestran el incremento progresivo de la supervivencia y de la supervivencia sin morbilidad mayor, objetivado en función de la EG.

Figura 38. Supervivencia con y sin morbilidad mayor (n°).

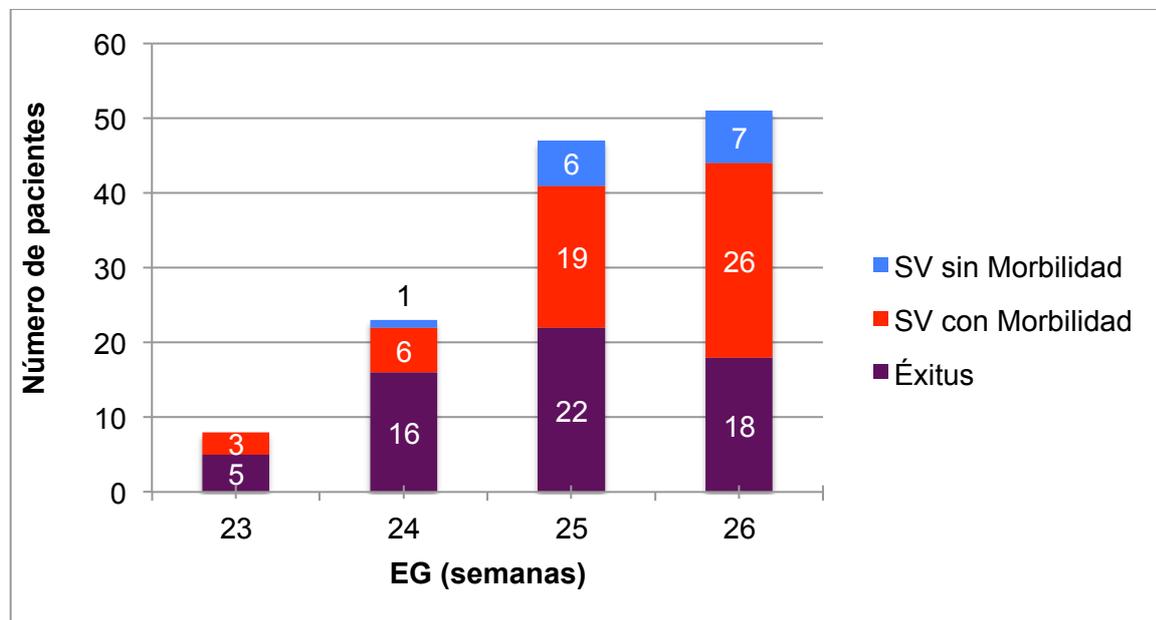
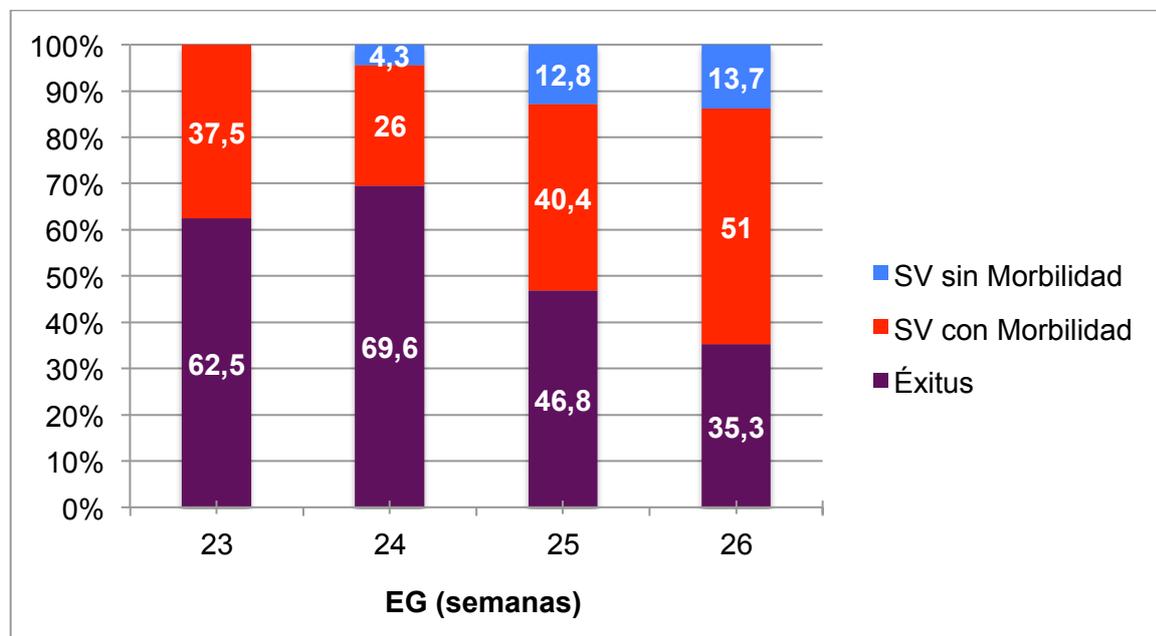


Figura 39. Supervivencia con y sin morbilidad mayor (%).



Nota: Morbilidad mayor incluye: HIV grados 3-4, LPVq, DBP, Infección (sepsis precoz y/o tardía), NEC ≥ estadio 2, ROP ≥ grado 3 y/o laserterapia.

Análisis de factores de riesgo.

Uno de los objetivos del presente estudio fue establecer la capacidad predictiva de potenciales factores de riesgo conocidos prenatalmente y que, por tanto, pudieran ser de ayuda en la toma de decisiones consensuadas con los padres. Por otra parte, es posible que las probabilidades de supervivencia se modifiquen en relación con factores que tienen que ver con las condiciones del parto, las actitudes obstétricas y perinatales, así como las complicaciones inmediatas tras el nacimiento. Por este motivo analizamos también otros factores intraparto y postnatales conocidos en las primeras 24 horas de vida del paciente.

1. Valoración de la capacidad predictiva de factores de riesgo conocidos prenatalmente.

Para establecer el modelo máximo se consideraron 5 variables que ya han mostrado su utilidad previamente en otros estudios (Tyson E, 2008). Estas variables constituyen factores de riesgo que pueden conocerse prenatalmente y son la EG, el peso fetal estimado (PFE), el sexo del feto, si la gestación es múltiple o no y la administración prenatal de esteroides para maduración pulmonar fetal. En nuestro estudio no se recogió de forma sistemática el PFE, por lo que utilizamos en su lugar el PRN, si bien es cierto, como ya se comentó en la introducción, que puede existir una diferencia de hasta un 15% con el peso real.

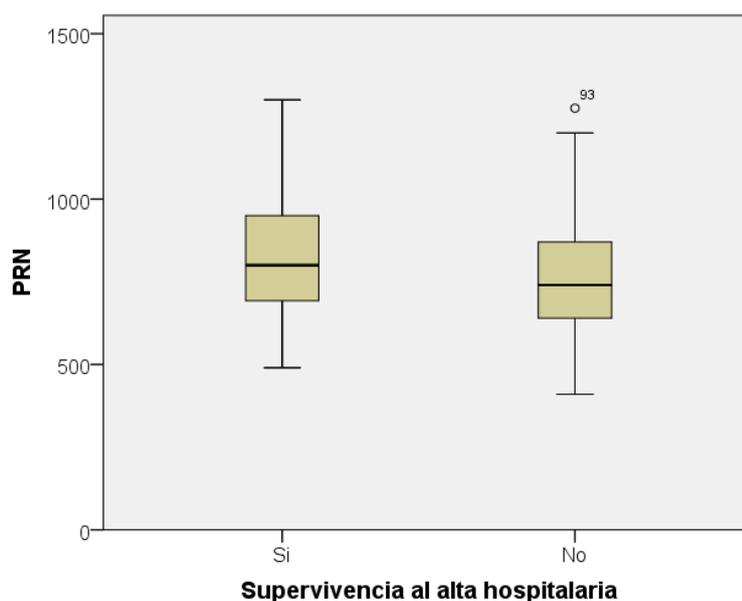
En la Tabla 63 ya se mostraron los datos de mortalidad específica por EG, objetivándose una disminución significativa a medida que aumenta ésta [Chi-cuadrado = 8,269; (p = 0,041)].

Respecto al PRN, se compararon las medias mediante la T de Student, con los resultados que se muestran en las siguientes Tabla y Figura:

Tabla 66. Comparación del PRN entre supervivientes y éxitus.

Variable	Supervivientes Media (DS)	Éxitus Media (DS)	p
PRN	N = 68 823,71 (165,08)	N = 61 745,05 (178,55)	0,01

Figura 40. Comparación del PRN entre supervivientes y éxitus.



En las siguientes tablas se muestran los análisis individuales de cada una de las restantes variables categóricas estudiadas para el desenlace principal: Supervivencia SI ó NO, mediante el test de la Chi-cuadrado.

Tabla 67. Supervivencia en función del sexo.

Sexo	Supervivencia		Total
	SI	NO	
Hombre	35 (51,5%)	33 (48,5%)	68
Mujer	33 (54,1%)	28 (45,9%)	61
Total	68	61	129 (100%)

Chi-cuadrado de Pearson: 0,089 ($p = 0,765$).

Tabla 68. Supervivencia en función del número de fetos.

Gestación	Supervivencia		Total
	SI	NO	
Única	57 (58,2%)	41 (41,8%)	98
Múltiple	11 (35,5%)	20 (64,5%)	31
Total	68	61	129 (100%)

Chi-cuadrado de Pearson: 4,86 ($p = 0,027$).

Tabla 69. Supervivencia en función de la administración de esteroides prenatales.

Corticoides prenatales*	Supervivencia		Total
	SI	NO	
SI	61 (58,7%)	43 (41,3%)	104
NO	6 (26,1%)	17 (73,9%)	23
Total	67	60	127 (100%)

Chi-cuadrado de Pearson: 8,015 (p = 0,005).

** Dos pacientes no incluidos en el análisis por desconocerse el dato.*

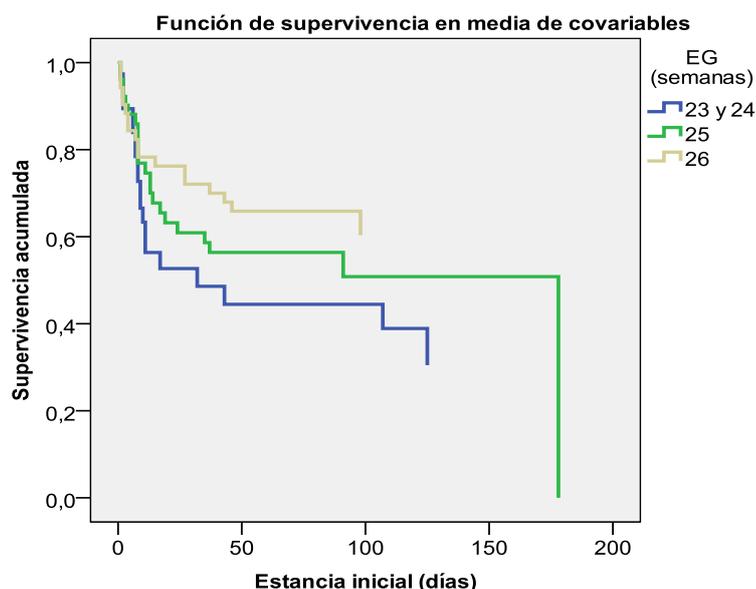
Con estos parámetros llevamos a cabo una regresión de Cox, para evaluar la supervivencia con respecto al tiempo, siendo la variable dependiente la estancia total de los pacientes. Dos niños no fueron incluidos en el análisis por no conocerse con certeza si las madres recibieron o no esteroides antes del parto. Todas las variables excepto el peso fueron codificadas como categóricas. Se llevó a cabo una regresión por pasos hacia adelante condicional, resultando significativos en el modelo obtenido solamente la administración de esteroides prenatales (mejoría de la supervivencia) y la gestación múltiple (disminución de la supervivencia). La influencia de dichos parámetros en el modelo, junto con su significación estadística se muestran en la Tabla 70.

Tabla 70. Variables prenatales asociadas a supervivencia.

Variable	OR	IC 95%	p
Corticoides antenatales	2,304	1,270 a 4,180	0,006
Gestación múltiple	0,449	0,260 a 0,776	0,004

Para el estudio de la función de supervivencia según este modelo y dado el escaso número de pacientes en el grupo de 23 semanas, las categorías inferiores se agruparon, mostrándose los resultados en la siguiente Figura:

Figura 41. Función de supervivencia.



En cuanto a los pacientes procedentes de gestaciones múltiples, quisimos saber si diferían en algunas otras características fundamentales del resto de la población, pero sólo encontramos una menor temperatura al ingreso y una tendencia a un mayor puntaje de riesgo clínico (CRIB) en las primeras 12 horas de vida. Dichas características se muestran en la Tabla 71.

Tabla 71. Comparación de pacientes procedentes de gestaciones múltiples frente a gestaciones simples.

Características*	Múltiples N = 31	Únicos N = 98	p
EG en semanas	25,45 ± 1,02	25,58 ± 0,89	0,488
PRN en g	746,45 ± 200,7	799,18 ± 165,7	0,145
pH AU	7,21 ± 0,09	7,22 ± 0,14	0,817
Ph VU	7,32 ± 0,08	7,32 ± 0,13	0,934
Apgar al minuto < 3 (%)	22,6	24,5	0,828
Intubación en sala de partos (%)	87,1	77,6	0,248
Tª al ingreso	35,36 ± 0,69	35,76 ± 0,75	0,019
CRIB (mediana, RIQ)	10 (4 – 12)	7 (4 – 9)	0,077**
Cesárea (%)	54,8	40,8	0,171

* medias ± DS, excepto cuando se especifique (mediana, RIQ ó %).

** U de Mann-Whitney.

Sin embargo, la mortalidad tanto en las primeras 12 horas como durante la estancia hospitalaria total fueron mayores en los RN de gestaciones múltiples (Tabla 72).

Tabla 72. Mortalidad en las primeras 12 horas y total hospitalaria, en gestaciones múltiples frente a gestaciones simples.

Características	Múltiples N = 31	Únicos N = 98	p
Mortalidad en las primeras 12 horas (%)	12,9	1,0	0,012
Mortalidad total (%)	64,5	41,8	0,027

2. Valoración de la capacidad predictiva de factores de riesgo conocidos postnatalmente, en las primeras 24 horas de vida.

Además de las variables analizadas en el apartado anterior, en este modelo se incluyeron diversos parámetros con potencial influencia en el resultado final en cuanto a la supervivencia o no de los pacientes, conocidas en el momento del nacimiento o durante las primeras 24 horas tras su ingreso en UCIN. En un primer paso se analizaron de forma individual cada una de las variables, mediante la T de Student (variables cuantitativas), mediante la Chi-cuadrado (variables categóricas) y mediante el test de la U Mann-Whitney (Apgar y CRIB).

La Tabla 73 recoge los resultados de todas las variable cuantitativas estudiadas de forma individual.

Tabla 73. Comparación de diversas variables conocidas tras el nacimiento, entre supervivientes y éxitus.

Variable	Supervivientes (N)	Éxitus (N)	p
pH AU Media \pm DS	(51) 7,25 \pm 0,09	(51) 7,19 \pm 0,15	0,011
pH VU Media \pm DS	(55) 7,36 \pm 0,07	(48) 7,28 \pm 0,14	0,001
Apgar al 1' Mediana (RIQ)	(68) 5 (4 – 7)	(61) 5 (3 – 7)	0,118
Apgar a los 5' Mediana (RIQ)	(68) 8 (7 – 9)	(61) 8 (6 – 9)	0,207
T ^a al ingreso Media \pm DS	(66) 35,9 \pm 0,67	(54) 35,4 \pm 0,77	< 0,001
CRIB Mediana (RIQ)	(65) 6 (2 – 8)	(57) 8 (6 – 12)	< 0,001

Las siguientes tablas muestran el análisis individual mediante la Chi-cuadrado de las variables independientes categóricas de interés, conocidas en el momento del parto o en las primeras horas tras el mismo.

Tabla 74. Supervivencia en función del tipo de parto.

Tipo de Parto	Supervivencia		Total
	SI	NO	
Vaginal	40 (55,6%)	32 (44,4%)	72
Cesárea	28 (49,1%)	29 (50,9%)	57
Total	68	61	129 (100%)

Chi-cuadrado de Pearson: 0,528 (p = 0,467).

Tabla 75. Supervivencia según Apgar al 1' ≤ 3.

Apgar al 1'	Supervivencia		Total
	SI	NO	
≤ 3	13 (41,5%)	18 (58,1%)	31
> 3	55 (56,1%)	43 (43,9%)	98
Total	68	61	129 (100%)

Chi-cuadrado de Pearson: 0,528 (p = 0,168).

Tabla 76. Supervivencia si intubado a las 24 horas de vida.

Intubado a las 24 horas de vida.	Supervivencia		Total
	SI	NO	
SI	43 (48,3%)	46 (51,7%)	89
NO	25 (75,8%)	8 (24,2%)	33
Total	68	61	129 (100%)

Chi-cuadrado de Pearson: 0,528 (p = 0,007).

Todas las variables independientes con valores significativamente distintos para la supervivencia en el análisis individual se incluyeron en un análisis de Cox por pasos, encontrándose únicamente significativos el puntaje del CRIB y la temperatura al ingreso. La influencia de dichos parámetros en el modelo, junto con su significación estadística se muestran en la Tabla 77.

Tabla 77. Variables postnatales asociadas a mortalidad.

Variable	OR	IC 95%	p
T ^a al ingreso	0,559	0,335 a 0,934	0,026
CRIB	1,193	1,082 a 1,316	< 0,001

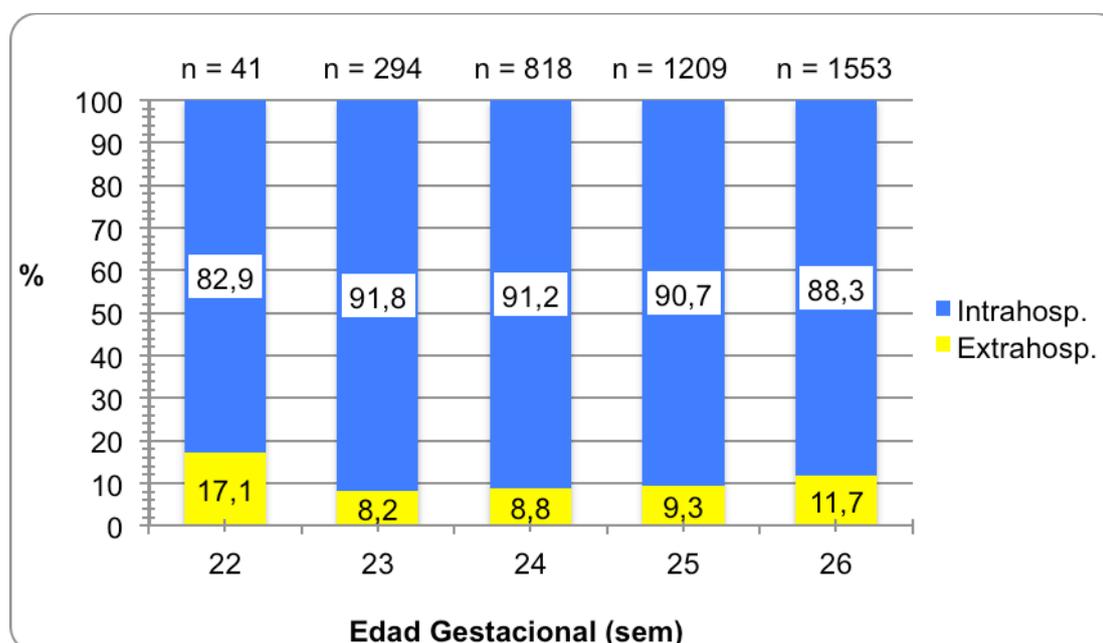
Resultados neonatales.

Segunda parte: Resultados poblacionales.

Características demográficas y somatométricas (SEN1500).

Durante el mismo periodo en que se llevó a cabo el estudio en nuestro centro (años 2004 – 2010), se registraron en la base de datos de la colaboración nacional SEN1500 un total de 19.482 RNMBP, de los que 3.915 (20,1%) eran de niños de 22 a 26 semanas de edad gestacional. Durante este periodo, el número de unidades que participaron en la recogida de datos varió entre 49 y 63, estimándose una inclusión de aproximadamente dos tercios de todos los RNMBP de nuestro país, de acuerdo con los datos registrados en el INE. La procedencia de los pacientes fue: Intrahospitalarios 3.518 (89,9%) y Extrahospitalarios 397 (10,1%). La distribución por EG se muestra en la Figura 42.

Figura 42. Distribución de pacientes ingresados en UCIN, por EG, y lugar de nacimiento (SEN1500).



Por las mismas razones argumentadas previamente al mostrar los resultados de nuestro centro, y para que aquellos puedan ser comparados con los resultados poblacionales, para el estudio de la morbilidad se incluirán solamente los niños nacidos “intramuros” y sin anomalías cromosómicas o malformaciones congénitas

mayores, incompatibles con la vida, que fueron un total de 3.377 neonatos. De estos, 141 (4,2%) fallecieron en sala de partos, siendo ello más frecuente a menor edad gestacional: 74,2% (22 semanas), 23,8% (23 semanas), 4,7% (24 semanas), 1,5% (25 semanas y 0,5% (26 semanas). Dado que en estos casos una actitud no intervencionista podría estar decidida desde antes del nacimiento y puesto que nuestro objetivo es conocer las probabilidades de supervivencia de aquellos niños sobre los que se lleva a cabo una actitud activa, los pacientes fallecidos en sala de partos también fueron excluidos.

La Tabla 78 muestra las características demográficas y somatométricas, por EG, de los pacientes nacidos vivos e ingresados en UCIN.

Tabla 78. Características demográficas y somatométricas (SEN1500).

Características	22 sem	23 sem	24 sem	25 sem	26 sem	Total
Nº Ingresados vivos en UCIN	8	199	694	029	1.306	3.236
PRN (g) [#]	(n=8)	(n=199)	(n=694)	(n=1.029)	(n=1.306)	(n=3.236)
Media ± DS (rango)	600 ± 104 (485-780)	609 ± 87 (400-920)	676 ± 98 (413-1.030)	759 ± 129 (350-1.310)	864 ± 154 (340-1.410)	774 ± 156 (340-1.410)
Longitud (cm) [#]	(n=6)	(n=145)	(n=560)	(n=869)	(n=1.162)	(n=2.742)
Media ± DS (rango)	30,5 ± 2,3 (28,0-34,0)	30,2 ± 2,2 (22,0-40,0)	31,5 ± 2,0 (22,5-40,0)	32,8 ± 2,2 (21,2-43,0)	34,1 ± 2,3 (20,0-45,0)	32,9 ± 2,5 (20,0-45,0)
PC (cm) [#]	(n=4)	(n=143)	(n=570)	(n=875)	(n=1.172)	(n=2.764)
Media ± DS (rango)	20,5 ± 2,0 (18,5-23,0)	21,3 ± 1,5 (18,0-27,0)	22,2 ± 1,5 (19,0-34,0)	23,0 ± 1,6 (18,0-34,0)	24,0 ± 1,6 (19,0-36,0)	22,2 ± 1,8 (18,0-36,0)
Sexo masculino N (%)	5 (62,5)	118 (59,3)	409 (58,9)	567 (55,1)	688 (52,7)	1.878 (55,2)
Raza: N (%):						
Blanca	6 (85,7)	142 (82,1)	497 (82,1)	765 (85,8)	1.015 (88,3)	2.425 (85,8)
Gitana	0	6 (3,5)	17 (2,8)	21 (2,4)	23 (2)	67 (2,4)
Negra	0	6 (3,5)	23 (3,8)	26 (2,9)	21 (1,8)	76 (2,7)
Asiática	0	1 (0,6)	10 (1,7)	9 (1)	7 (0,6)	27 (1)
Latino	1 (14,3)	17 (9,8)	53 (8,8)	58 (6,5)	60 (5,2)	189 (6,7)
Gestac. Múltiple N (%)	1 (12,5)	67 (33,7)	207 (29,8)	306 (29,8)	364 (27,9)	945 (29,2)

[#] Los números entre paréntesis en la parte superior de las casillas indican el total de pacientes con datos disponibles que se incluyeron en los cálculos.

En la siguiente tabla se muestran algunos datos en relación con los cuidados y asistencia obstétrica en lo que se refiere al control de la gestación, maduración pulmonar fetal y tipo de parto.

Tabla 79. Control gestacional, maduración pulmonar y tipo de parto (SEN1500).

Intervenciones	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1.029)	26 sem (n=1.306)	Total (n=3.236)
Control Prenatal %	87,5	79,5	85,3	86,5	88,1	86,5
Corticoides prenatales (al menos una dosis) N (%)	57,1	58,8	80,3	84,8	85,8	82,6*
Parto mediante cesárea (%)	37,5	17,6	35,6	46,5	58,0	47,0*

* $p < 0,001$.

Situación al nacimiento, reanimación e ingreso en UCIN (SEN1500).

La siguiente tabla muestra la actitud de los profesionales durante la reanimación neonatal para las diferentes edades gestacionales, así como la situación de los pacientes al nacimiento y su respuesta a dichas maniobras.

Tabla 80. Situación al nacimiento y reanimación en sala de partos (SEN1500).

Intervenciones y Apgar	22 sem (n=8)	23 sem (n=197)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1.027)	26 sem (n=1.304)	Total (n=3.230)
RCP (%)						
Oxígeno	100	86,3	94,5	93	89,7	91,6
Vent Masc*	100	68,0	76,8	76,2	76,0	75,8
Intubación	62,5	80,2	86,6	78,5	69,8	76,8
Adrenalina	0	7,1	7,9	6,1	5,2	6,2
Masaje Card	12,5	8,1	10,6	8,2	6,9	8,2
RCP avanzada**	62,5	80,2	86,6	78,7	70,1	77,0
* Ventilación con Ambú, bolsa de anestesia o Neopuff						
** Incluye intubación endotraqueal, administración de adrenalina y masaje cardiaco						
Surfactante en sala de partos [#]	(7) 1	(188) 32	(659) 147	(988) 191	(1.247) 229	(3.089) 600
N (%)	(14,3)	(17,0)	(22,3)	(19,3)	(18,4)	(19,4)
Apgar ≤ 3 (%). [#]	(8)	(196)	(683)	(1.019)	(1.292)	(3.197)
Al minuto	62,5	44,9	31,1	25,6	22,3	26,7
A los 5 min.	25,0	17,6	6,3	3,8	3,9	5,3

[#] Los números entre paréntesis en la parte superior de las casillas indican el total de pacientes con datos disponibles que se incluyeron en los cálculos.

La temperatura durante la primera hora tras el ingreso comenzó a registrarse de forma sistemática en la base de datos a lo largo del año 2006. En la siguiente tabla se muestran la temperatura media al ingreso por EG, así como la proporción de pacientes con temperatura inferior a 36,5°C, sobre el total de 1.749 RN para los que el dato fue registrado.

Tabla 81. Temperatura al ingreso en UCIN (SEN1500).

Temperatura al ingreso	22 sem (n=4)	23 sem (n=96)	24 sem (n=380)	25 sem (n=537)	26 sem (n=732)	Total (n=1.749)*
Temperatura al ingreso Media \pm DS (rango)	34,8 \pm 0,4 (34,2-35,0)	34,8 \pm 1,1 (31,1-37,8)	35,3 \pm 1,1 (32,0-38,6)	35,5 \pm 0,9 (32,0-38,0)	35,7 \pm 0,8 (31,5-39,0)	35,5 \pm 0,9 (31,1-39,0)
Temperatura al ingreso < 36,5° C N (%)	4 (100)	91 (94,8)	329 (86,6)	469 (87,3)	608 (83,1)	1.501 (85,8)

* La temperatura no comenzó a registrarse sistemáticamente hasta el año 2006.

En el análisis bivariado, las variables que se asociaron con la temperatura al ingreso fueron la administración prenatal de esteroides, la gestación múltiple, el tipo de parto (vaginal o cesárea), el PRN, la EG y el Apgar a los 5 minutos. Las variables que mantuvieron su significación estadística en el análisis multivariante se muestran en la Tabla 82.

Tabla 82. Variables asociadas con la temperatura al ingreso (SEN1500).

Variable	Parámetro estimado*	IC 95%	p
PRN (por cada 100 g).	0,173	0,146 a 0,201	< 0,001
Esteroides prenatales.	0,184	0,068 a 0,300	0,002
Parto mediante cesárea	0,236	0,150 a 0,322	< 0,001
Multiplicidad.	- 0,157	- 0,253 a - 0,062	0,001
Apgar a los 5 minutos \leq 3	- 0,058	- 0,088 a -0,028	< 0,001

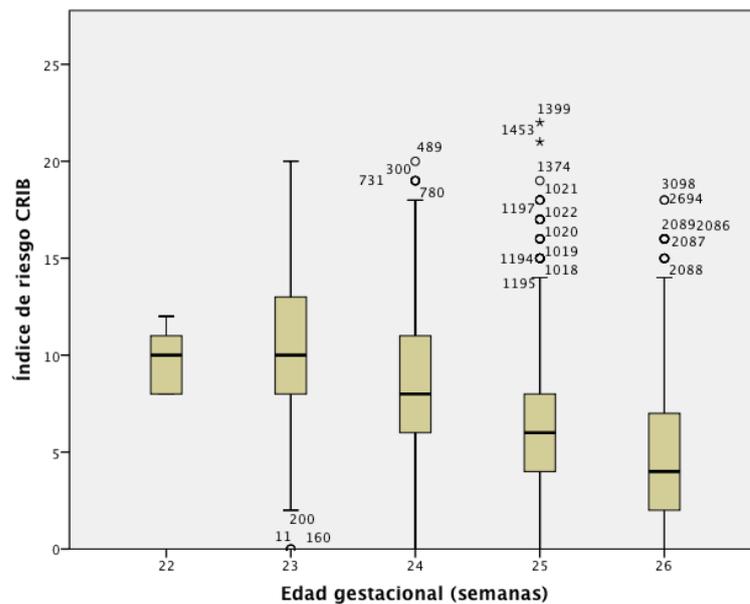
* El parámetro estimado indica la magnitud del cambio de temperatura (° C) en presencia de la variable correspondiente. El coeficiente de correlación corregido (R^2) del modelo fue 0,114 ($p = 0,002$).

La estabilidad fisiológica de los pacientes en las primeras 12 horas de vida aumentó con la EG, como se evidencia por una menor puntuación en el índice CRIB. Dichas puntuaciones se muestran en siguiente tabla y en la figura ($p < 0,001$).

Tabla 83. Índice de riesgo clínico tras el ingreso en UCIN (CRIB) (SEN1500).

Semanas EG (Total con CRIB registrado)	22 sem (n=6)	23 sem (n=159)	24 sem (n=574)	25 sem (n=857)	26 sem (n=1098)	Total (n=2.694)
Índice CRIB Mediana (RIQ)	10 (8-11,25)	10 (8 - 13)	8 (6 - 11)	6 (4 - 8)	4 (2 - 7)	6 (3 - 9)

Figura 43. Índice de CRIB por EG (mediana, RIQ e intervalo 95%) (SEN1500).



(Los puntos fuera del intervalo representan casos atípicos).

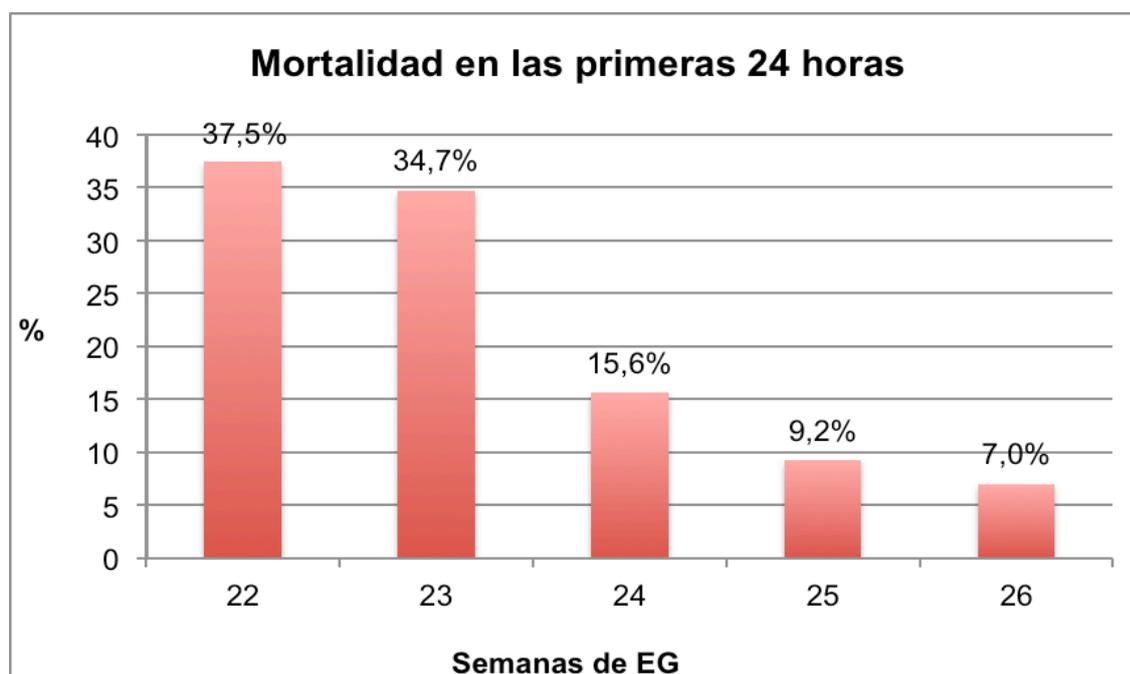
Al igual que se objetivó entre los pacientes de nuestro centro, la proporción de niños fallecidos en las primeras horas tras el ingreso fue mayor entre los de menor EG. Sin embargo, en la base de datos de la SEN1500 no se registraron de forma sistemática los pacientes fallecidos en las primeras 12 horas de vida. No obstante, en la siguiente tabla se muestra la proporción de niños fallecidos con estancias iguales o inferiores a un día.

Tabla 84. Mortalidad en las primeras 24 horas de vida (SEN1500).

EG	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1.029)	26 sem (n=1.306)	Total (n=3.236)
Mortalidad N (%)	3 (37,5)	69 (34,7)	108 (15,6)	95 (9,2)	92 (7,0)	367 (11,3)

P < 0,001

Figura 44. Mortalidad en las primeras 24 horas de vida (SEN1500).



P < 0,001

Morbilidad respiratoria y Ductus arterioso permeable (SEN1500).

En la siguiente tabla se muestran la morbilidad respiratoria y algunos indicadores de práctica clínica. En esta tabla y en algunas de las siguientes, en el denominador de las distintas celdas se indica el número de pacientes con datos adecuadamente registrados que se incluyeron en el cálculo del porcentaje. Este número no siempre coincide con el número total de pacientes ingresados debido a valores perdidos de forma ocasional.

Tabla 85. Morbilidad respiratoria e indicadores de práctica clínica (SEN1500).

EG (N° Ingresados vivos en UCIN)	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1.029)	26 sem (n=1.306)	Total (n=3.236)	p
SDR n/total* (%)	6/7 (85,7)	164/187 (87,7)	599/659 (90,9)	866/986 (87,8)	1.048/1.238 (84,7)	2.683/3.077 (87,2)	0,002
<i>* A algunos pacientes no se les realizó radiografía de tórax probablemente en relación con limitación de esfuerzos terapéuticos, por lo que no se diagnosticaron de SDR de acuerdo a la definición operativa.</i>							
Surfactante en algún momento** n/total (%)	6/8 (75,0)	175/198 (88,4)	632/692 (91,3)	903/1.028 (87,8)	1.080/1.304 (82,8)	2.796/3.230 (86,6)	<0,001
<i>** Incluye SF en sala de partos.</i>							
Neumotórax n/total (%)	2/8 (25,0)	27/195 (13,8)	90/691 (13,0)	111/1.023 (10,9)	81/1.302 (6,2)	311/3.219 (9,7)	<0,001
Esteroides para BDP n/total (%)	0	14/198 (7,1)	128/692 (18,5)	159/1017 (15,6)	180/1.295 (13,9)	481/3.210 (15,0)	0,001
Muerte o Dependencia de Oxígeno a los 28 días n/total (%)	8/8 (100)	199/199 (100)	669/690 (97,0)	919/1.006 (91,4)	1011/1.278 (79,1)	2.806/3.181 (88,2)	<0,001
Muerte o dependencia de Oxígeno a las 36 semanas EPM n/total (%)	8/8 (100)	188/195 (96,4)	570/678 (84,1)	680/954 (71,3)	636/1.156 (55,0)	2.082/2.991 (69,6)	<0,001
Supervivencia sin dependencia de Oxígeno a las 36 semanas EPM n/total (%)	0	7/195 (3,6)	108/678 (15,9)	274/954 (28,7)	520/1.156 (45,0)	909/2.991 (30,4)	<0,001

Figura 45. Administración de surfactante (SEN1500).

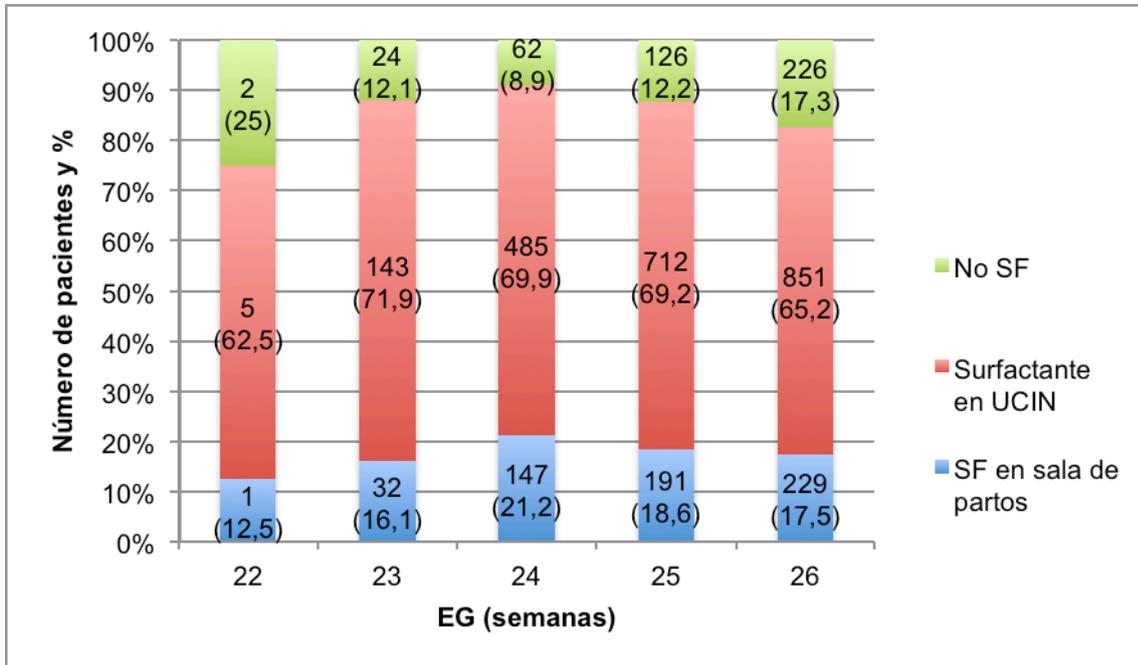
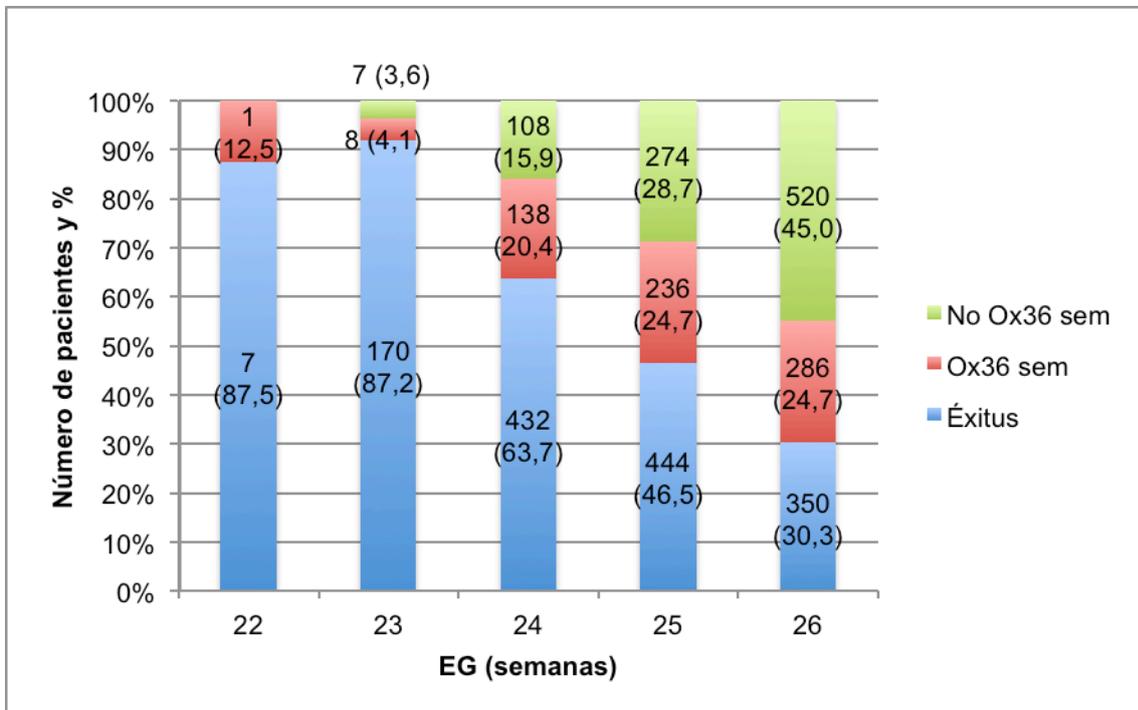


Figura 46. Dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM (SEN1500).

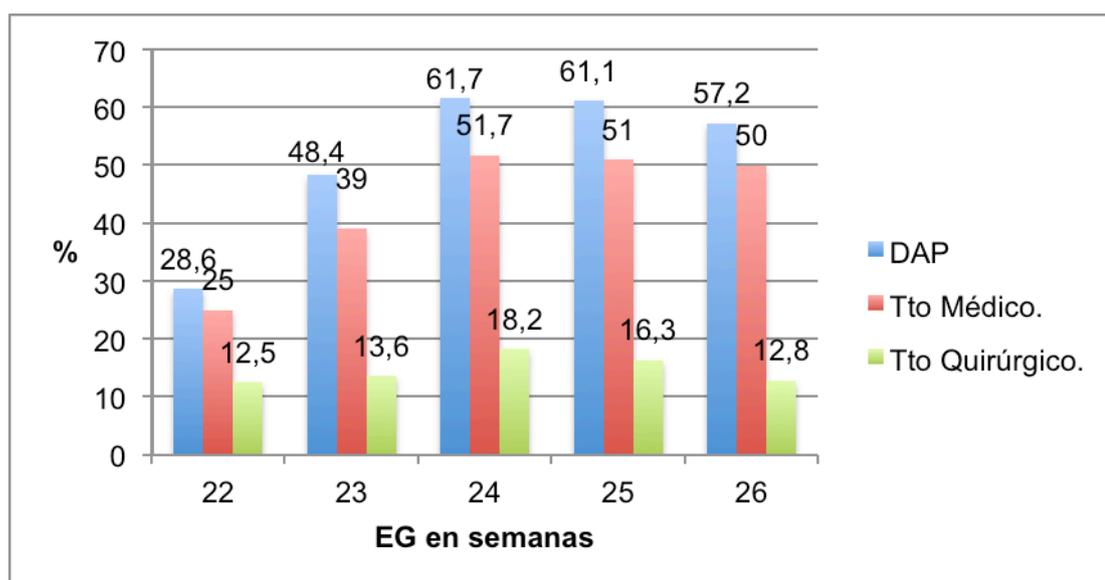


La Tabla 86 y la Figura 47 muestran la incidencia de DAP hemodinámicamente significativo y el tratamiento recibido por los pacientes.

Tabla 86. Ductus arterioso permeable y tratamiento recibido (SEN1500).

EG (N° Ingresados vivos en UCIN)	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1.029)	26 sem (n=1.306)	Total (n=3.236)	p
DAP n/total (%)	2/7 (28,6)	90/186 (48,4)	398/645 (61,7)	599/980 (61,1)	708/1.238 (57,2)	1.797/3.056 (58,8)	<0,001
Indometacina (profiláctica o tratamiento) n/total (%)	1/8 (12,5)	37/190 (19,5)	196/677 (29,0)	295/1.008 (29,3)	346/1.278 (27,1)	875/3.161 (27,7)	<0,071
Ibuprofeno n/total (%)	1/8 (12,5)	37/190 (19,5)	154/677 (22,7)	219/1.008 (21,7)	293/1.278 (22,9)	704/3.161 (22,3)	
Tratamiento médico (Indometacina o Ibuprofeno) n/total (%)	2/8 (25,0)	74/190 (39,0)	350/677 (51,7)	514/1.008 (51,0)	639/1.278 (50,0)	1.579/3.161 (50,0)	
Tratamiento quirúrgico n/total (%)	1/8 (12,5)	27/198 (13,6)	126/691 (18,2)	166/1.021 (16,3)	166/1.299 (12,8)	486/3.217 (15,1)	0,016

Figura 47. Incidencia de DAP y tipo de tratamiento aplicado (SEN1500).



Nota: Porcentajes sobre el total de pacientes en cada grupo. Tratamiento médico incluye Indometacina profiláctica.

Morbilidad neurológica (SEN1500).

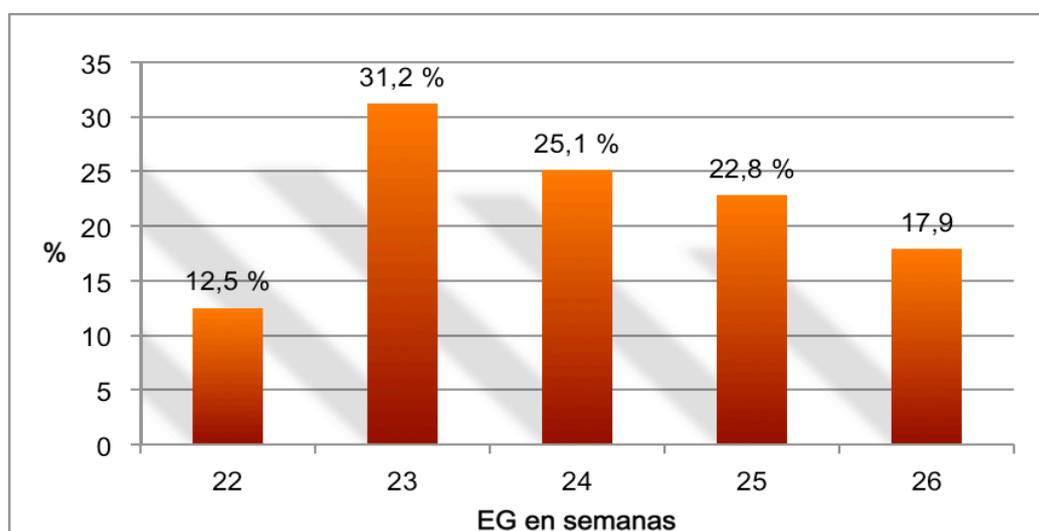
El porcentaje de pacientes con al menos un estudio ultrasonográfico tras su ingreso en UCIN fue del 90,7%, algo inferior al de nuestro centro (94,6%). Sin embargo, a diferencia de lo que observamos en nuestra unidad, el porcentaje de niños a quienes se realizó dicho estudio varió de forma significativa con la EG. Así, sólo se llevó a cabo en el 50% de los de 22 semanas de EG, en el 76% de los de 23, en el 86,9% de los de 24, en el 92,8% de los de 25 y en el 93,6% de los de 26 semanas ($p < 0,001$). Los resultados de dichos estudios se muestran en la Tabla 87.

Tabla 87. Incidencia y gradación de la HIV-MG (SEN1500).

EG (N° Ingresados vivos en UCIN)	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1029)	26 sem (n=1306)	Total (n=3236)	p
No HIV-MG N (%)	2 (25,0)	45 (22,6)	230 (33,1)	456 (44,3)	662 (50,7)	1395 (43,1)	<0,001
HIV grado 1 N (%)	1 (12,5)	15 (7,5)	78 (11,2)	130 (12,6)	165 (12,6)	389 (12,0)	
HIV grado 2 N (%)	-	27 (13,6)	115 (16,6)	124 (12,1)	149 (11,4)	415 (12,8)	
HIV grado 3 N (%)	-	26 (13,1)	70 (10,1)	98 (9,5)	102 (7,8)	296 (9,1)	
HIV grado 4 N (%)	1 (12,5)	36 (18,1)	104 (15,0)	137 (13,3)	132 (10,1)	410 (12,7)	

Los porcentajes están calculados sobre el total de pacientes en cada grupo, con o sin estudio ecográfico.

Figura 48. HIV-MG grados 3 y 4 en función de la EG (SEN1500).



Como se refirió con anterioridad, la LSB se clasificó como LPV quística o hiperecogenicidades persistentes. Los resultados obtenidos a nivel poblacional se muestran en la siguiente tabla.

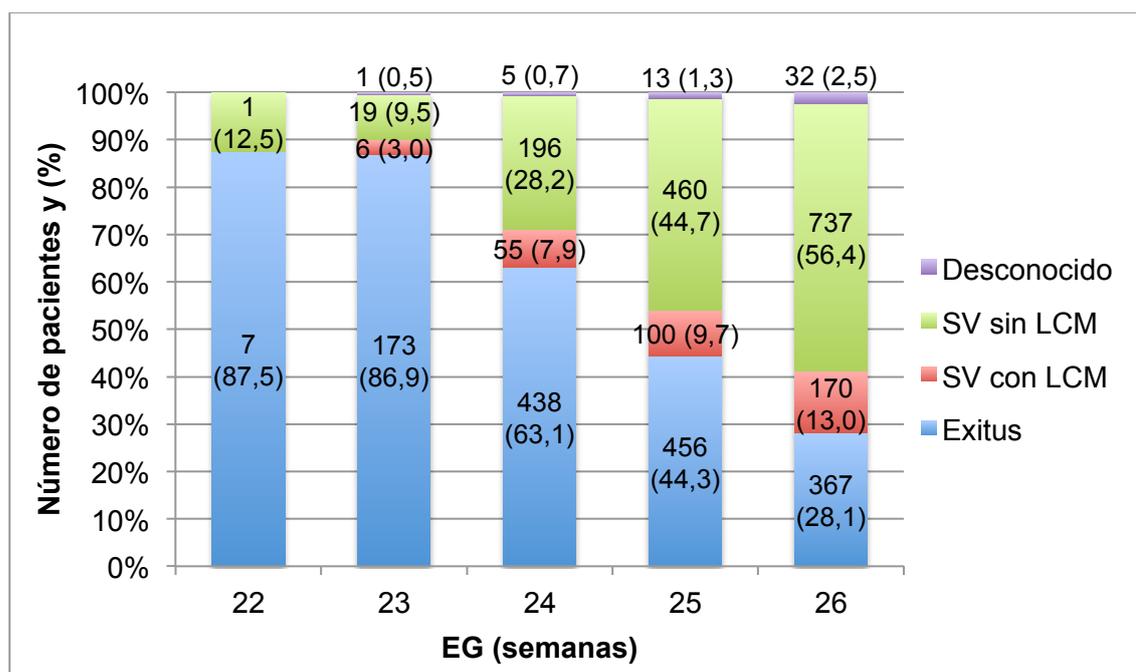
Tabla 88. Leucomalacia periventricular quística o ecogénica (SEN1500).

EG (Nº Ingresados vivos en UCIN)	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1.029)	26 sem (n=1.306)	Total (n=3.236)	P
No leucomalacia N (%)	6 (75,0)	162 (81,4)	580 (83,6)	892 (86,7)	1.106 (84,7)	2.746 (84,9)	0,042
Leucomalacia quística N (%)	0	5 (2,5)	13 (1,9)	35 (3,4)	60 (4,6)	113 (3,5)	
Hiperecogenicidad persistente N (%)	0	8 (4,0)	42 (6,1)	42 (4,1)	79 (6,0)	171 (5,3)	

Los porcentajes están calculados sobre el total de pacientes en cada grupo, con o sin estudio ecográfico.

La siguiente figura muestran la supervivencia específica por EG con y sin lesión cerebral “mayor” combinada (HIV-MG grados 3 y 4, y LPV quística y/o ecogénica). En 51 pacientes la situación no era conocida debido al traslado del paciente a otro centro antes de la realización del estudio o por no haberse registrado adecuadamente el resultado.

Figura 49. Supervivencia (SV) con y sin lesión cerebral “mayor” combinada (HIV-MG grados 3 y 4, y LPV quística o ecogénica) (SEN1500).



Retinopatía de la Prematuridad (ROP) (SEN1500).

Los estudios oftalmológicos se llevaron a cabo en cada centro de acuerdo a sus protocolos habituales. Más del 50% de los pacientes tenían al menos un examen retiniano antes del alta hospitalaria. Los resultados de dichos exámenes, así como la proporción de pacientes que precisaron laserterapia se muestran en la Tabla 89.

Tabla 89. Retinopatía de la prematuridad (SEN1500).

EG (Nº Ingresados vivos en UCIN)	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1.029)	26 sem (n=1.306)	Total (n=3.236)	p
Pacientes con examen de Retina N (%)	1 (12,5)	30 (15,1)	271 (39,0)	568 (55,2)	928 (71,1)	1.798 (55,6)	
No ROP N (%)	0	9 (4,5)	92 (13,3)	203 (19,7)	510 (39,1)	814 (25,6)	<0,001
ROP Grado 1-2 N (%)	0	9 (4,5)	107 (15,4)	243 (23,6)	332 (25,4)	691 (21,4)	
ROP Grado ≥ 3 N (%)	1 (12,5)	12 (6,0)	72 (10,4)	122 (11,9)	86 (6,6)	293 (9,1)	
No aplicable (fallecidos o traslado antes del examen) N (%)	7 (87,5)	169 (84,9)	423 (61,0)	461 (44,8)	378 (28,9)	1.438 (44,4)	
Laserterapia N (%)	1 (12,5)	9 (4,5)	79 (11,4)	116 (11,3)	101 (7,7)	306 (9,5)	0,001

Infecciones bacterianas y fúngicas (SEN1500).

La incidencia de sepsis neonatal precoz con hemocultivo positivo fue del 7%, algo superior a la encontrada en nuestro medio (4,7%). Lo mismo observamos respecto a las sepsis tardías por gérmenes distintos a *Estafilococo epidermidis*, que fueron del 24% y del 17,6% respectivamente. En cuanto al resto de infecciones, presentaron un incidencia similar: *Estafilococo epidermidis* 29,3% vs 27,5% y hongos 8,9% vs 7,8%. En la Tabla 90 se muestra la frecuencia de los distintos tipos de infección y su incidencia por EG.

Tabla 90. Incidencia de infecciones por EG (SEN1500).

EG (Nº Ingresados vivos en UCIN)	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1.029)	26 sem (n=1.306)	Total (n=3.236)	p
Sepsis Precoz (< 72 horas) N (%)	0	12 (6,0)	39 (5,6)	68 (6,6)	107 (8,2)	226 (7,0)	0,226
Sepsis Bacteriana Tardía [#] (> 72 horas) N (%)	2 (25,0)	43 (21,6)	164 (23,6)	275 (26,7)	292 (22,4)	776 (24,0)	0,207
Sepsis por <i>Estafilococo</i> Coagulasa neg. N (%)	1 (12,5)	31 (15,6)	192 (27,7)	335 (32,6)	391 (29,9)	950 (29,3)	<0,001
Sepsis bacteriana nosocomial [*] N (%)	2 (25,0)	68 (34,2)	333 (48,0)	561 (54,5)	671 (51,4)	1.635 (50,5)	<0,001
[#] Sepsis Bacteriana Tardía por gérmenes diferentes del <i>Estafilococo</i> coagulasa negativo.							
Sepsis Fúngica N (%)	1 (12,5)	12 (6,0)	73 (10,5)	100 (9,7)	101 (7,7)	287 (8,9)	0,107

(Los porcentajes están calculados sobre el total de pacientes en cada grupo).

^{*} Incluye los pacientes que presentaron al menos una de las anteriores o ambas (sepsis bacteriana tardía o por *Estafilococo* coagulasa negativo) después de las 72 horas de vida. No representa el número de episodios sino el número de pacientes que tuvieron al menos un episodio de sepsis confirmada.

Enterocolitis Necrosante y aspectos nutricionales (SEN1500).

Como muestra la Tabla 91, la incidencia de NEC y PGIF fueron muy parecidas a las que observamos en nuestro medio (Tabla 52). Asimismo, la proporción de pacientes que precisaron intervención quirúrgica fue similar: 7,8% y 7%, respectivamente.

Tabla 91. Incidencia de NEC y perforación gastrointestinal focal (SEN1500).

EG (Nº Ingresados vivos en UCIN)	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1029)	26 sem (n=1306)	Total (n=3236)	p
NEC N (%)	1 (12,5)	27 (13,6)	106 (15,3)	135 (13,1)	158 (12,1)	427 (13,2)	0,381
NEC Tratamiento Quirúrgico N (%)	1 (12,5)	13 (6,5)	66 (9,5)	84 (8,2)	90 (6,9)	254 (7,8)	0,271
PGIF N (%)	0	8 (4,0)	48 (6,9)	58 (5,6)	70 (5,3)	184 (5,7)	0,448

En la base de datos de la SEN1500 no se recogieron específicamente datos respecto al inicio de la nutrición enteral ni acerca de la duración total de la nutrición parenteral. Sí disponemos, sin embargo, de los pesos a los 28 días de vida y a las 36 semanas de EPM, que fueron discretamente inferiores a los de nuestro centro, como puede comprobarse si se comparan las Tablas 57 y 92.

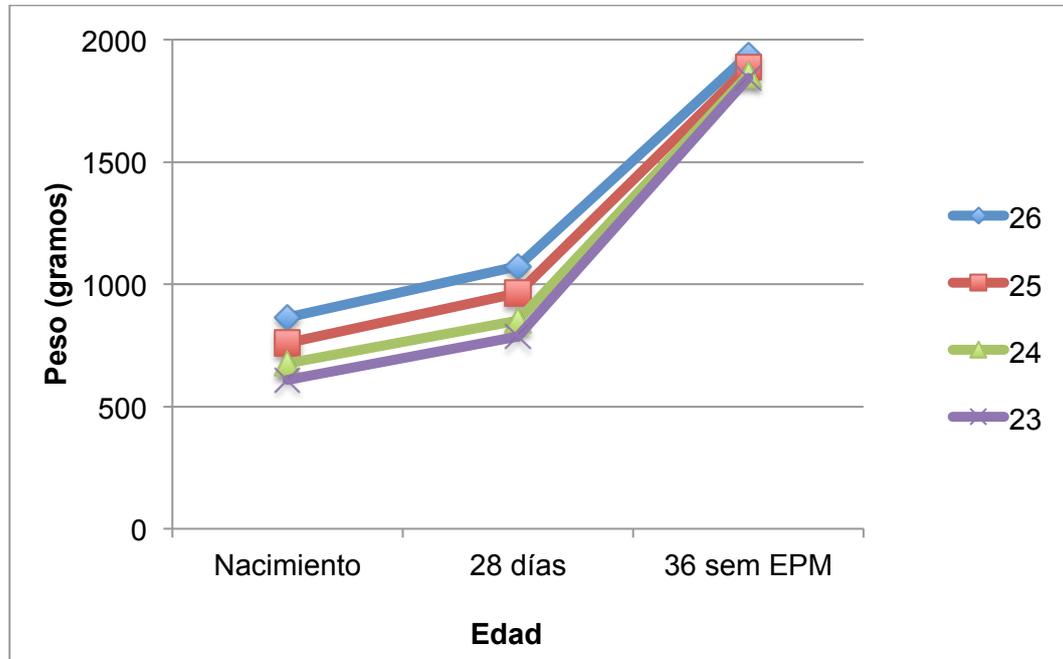
Tabla 92. Ganancia ponderal (SEN1500).

EG (Nº Ingresados vivos en UCIN)	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1.029)	26 sem (n=1.306)	Total (n=3.236)	p
Peso a los 28 d Media ± DS	(n=2) 777 ± 66 (730-823)	(n=30) 786 ± 144 (550-1260)	(n=271) 851 ± 148 (485-1.390)	(n=544) 965 ± 185 (505-1.990)	(n=866) 1.074 ± 206 (490-2.005)	(n=1.713) 999 ± 209 (485-2.005)	<0,001
Peso a las 36 sem de EPM Media ± DS (rango)	(n=1) 2.870	(n=24) 1.843 ± 564 (960-3.300)	(n=213) 1.857 ± 336 (850-2.800)	(n=481) 1.892 ± 381 (810-3.550)	(n=740) 1.937 ± 372 (750-3.160)	(n=1459) 1.910 ± 375 (750-3.550)	0,002

* Entre paréntesis en la parte superior de cada casillero se señala el número de pacientes sobre el que se hizo el cálculo. El resto de los pacientes fallecieron antes de alcanzar la edad referida.

Con la excepción del único superviviente de 22 semanas de EG, en la Figura 50 se puede apreciar una mayor convergencia en el peso a las 36 semanas de EPM en los supervivientes, si se compara con nuestros datos en la Figura 24.

Figura 50. Evolución ponderal en pacientes supervivientes (SEN1500).



Mortalidad, Supervivencia y Estancia hospitalaria (SEN1500).

A continuación se presentan los resultados relativos a la mortalidad, supervivencia, estancia hospitalaria y características de los pacientes al alta o fallecimiento. El destino inicial tras el alta de Neonatología se muestra en la Tabla 93.

Tabla 93. Destino inicial tras el alta de Neonatología (SEN1500).

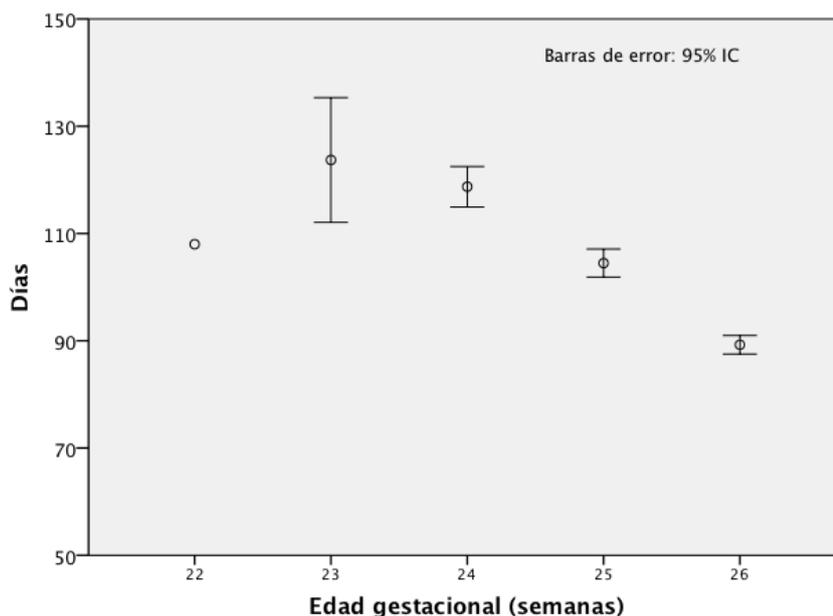
EG (Nº Ingresados vivos en UCIN)	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1.029)	26 sem (n=1.306)	Total (n=3.236)	P
Domicilio N (%)	1 (12,5)	24 (12,1)	237 (34,1)	529 (51,4)	878 (67,2)	1669 (51,6)	<0,001
Éxito N (%)	7 (87,5)	173 (86,9)	438 (63,1)	456 (44,3)	367 (28,1)	1441 (44,5)	
Traslado N (%)	0	2 (1,0)	18 (2,6)	39 (3,8)	55 (4,2)	114 (3,5)	
Hospitalizado al año N (%)	0	0	1 (0,1)	5 (0,5)	6 (0,5)	12 (0,4)	

Como puede apreciarse en la tabla anterior, la mortalidad en este grupo de pacientes es totalmente superponible a la encontrada en nuestro medio (Tabla 59). Asimismo, la estancia media de los supervivientes fue muy parecida (ver Tablas 61 y 94).

Tabla 94. Estancia hospitalaria en los supervivientes y EPM al alta (SEN1500).

EG (N° Ingresados vivos en UCIN)	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1029)	26 sem (n=1306)	Total (n=3236)	p
Supervivientes al alta hospitalaria N (%)	1 (12,5)	26 (113,1)	256 (36,9)	573 (55,7)	939 (71,9)	1796 (55,5)	<0,001
Edad al Alta a Domicilio (días) Media ± DS (rango)	108	123,7±27,5 (87-229)	118,7±29,5 (60-261)	104,4±30,6 (55-285)	89,3±26,3 (40-365)	98,8±30,3 (40-365)	<0,001
Edad al Alta a Domicilio (sem) Media ± DS (rango)	15,4	17,7 ± 3,9 (12,4-32,7)	17,0 ± 4,2 (8,6-37,3)	14,9 ± 4,4 (7,9-40,7)	12,8 ± 3,8 (5,7-52,1)	14,4±4,3 (5,7-52,1)	<0,001
Edad Postmenstrual al Alta a Domicilio (sem) Media ± DS (rango)	38,0	41,3 ± 3,9 (36,3-56,4)	41,4 ± 4,2 (33,1-61,7)	40,3 ± 4,3 (33,4-65,7)	39,1 ± 3,7 (31,7-78,4)	39,9±4,1 (31,7-78,4)	<0,001

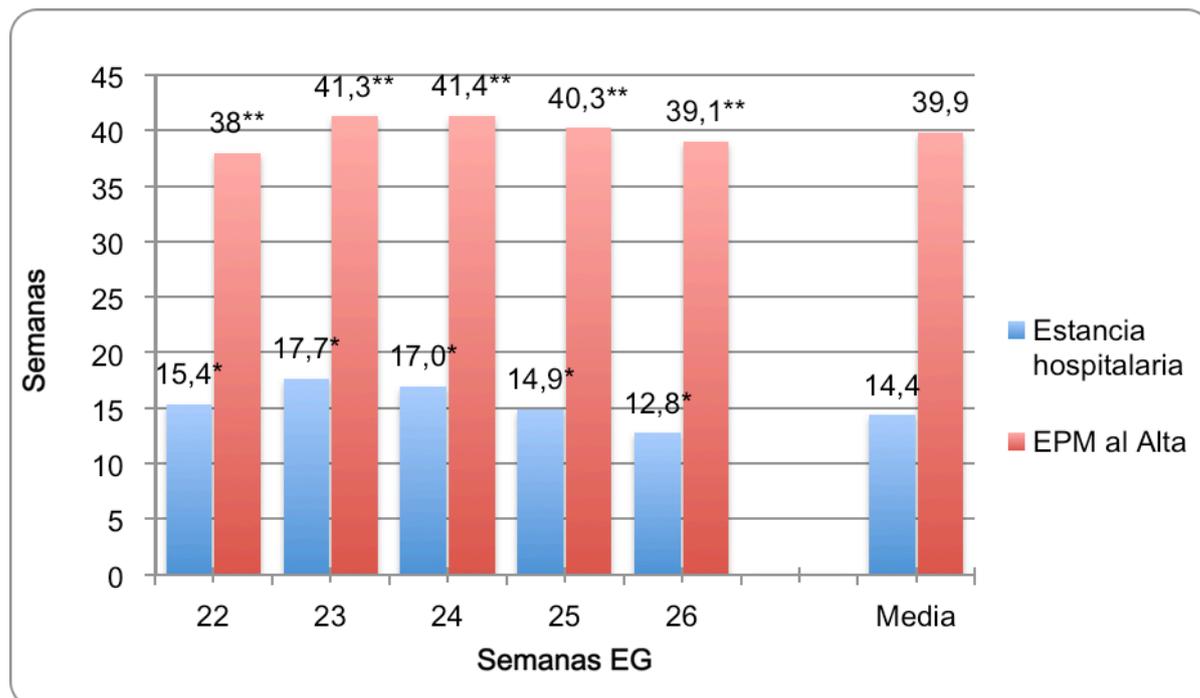
Figura 51. Estancia media (IC95%) al alta a domicilio, por EG (SEN1500).



ANOVA: F = 64,866 (p < 0,001)

En la Figura 52 podemos apreciar cómo la EPM al alta, globalmente, es muy similar a la encontrada entre nuestros pacientes (39,9 vs 39,5 semanas) (comparar con la Figura 27). De nuevo se pone de manifiesto que los pacientes más inmaduros precisan una EPM mayor para alcanzar la estabilidad necesaria para el alta. No obstante, la variabilidad y dispersión de nuestros datos es mayor debido al menor número de pacientes.

Figura 52. Estancia (en semanas) y EPM al alta a domicilio (SEN1500).



* ANOVA: $F = 64,866$ ($p < 0,001$)

** ANOVA: $F = 18,514$ ($p < 0,001$)

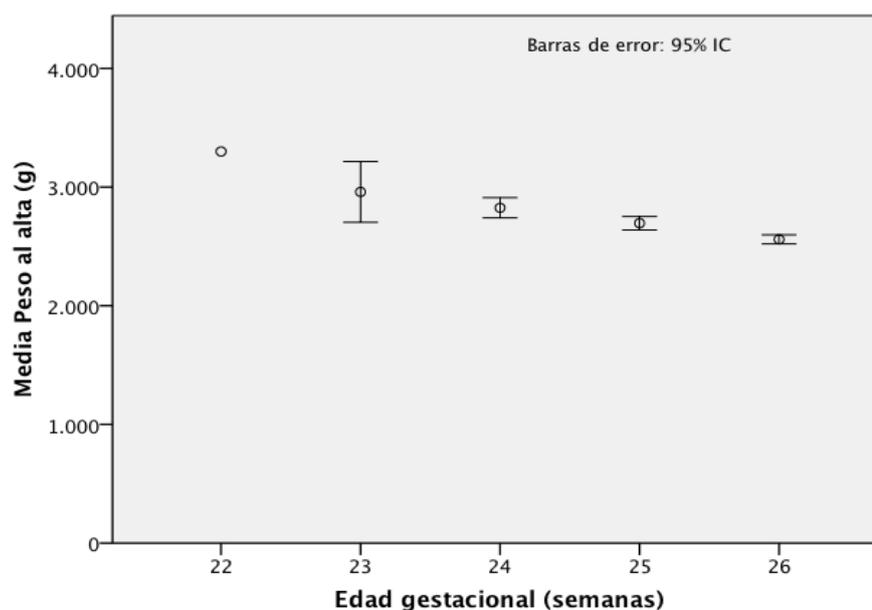
Otro posible indicador de la mayor estabilidad de los pacientes al alta es el menor peso y PC con el que son dados de alta los niños de mayor EG, como puede apreciarse en la Tabla 95. Esta tendencia ya la encontramos entre nuestros pacientes (Tabla 62), si bien en aquel caso no alcanzó significación estadística.

Tabla 95. Peso y PC en los supervivientes al alta a domicilio (SEN1500).

EG (N° Ingresados vivos en UCIN)	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1029)	26 sem (n=1.306)	Total (n=3.236)	p
Supervivientes al alta hospitalaria N (%)	1 (12,5)	26 (113,1)	256 (36,9)	573 (55,7)	939 (71,9)	1.796 (55,5)	<0,001
Peso al Alta a Domicilio (g) Media ± DS (rango)	(n=1) 3300	(n=24) 2.959 ± 605 (1.840 – 4.350)	(n=236) 2.825 ± 659 (1.885 – 5.300)	(n=520) 2.696 ± 663 (1.800 – 7.700)	(n=877) 2.559 ± 579 (1.700 – 8.770)	(1.656) [#] 2.646 ± 626 (1.700 – 8.770)	<0,001
Ganancia ponderal (g/día) Media ± DS (rango)	24,6	18,7 ± 4,6 (10,3-30,2)	18,1 ± 4,0 (8,2-34,3)	18,5 ± 4,2 (5,8-35,9)	19,0 ± 4,1 (8,1-38,8)	18,7 ± 4,1 (5,8-38,8)	0,018
PC al Alta a Domicilio (cm) Media ± DS (rango)	(n=1) 33	(n=21) 33,8 ± 1,9 (30,5 – 37)	(n=217) 33,9 ± 2,1 (28,5 – 43)	(n=464) 33,5 ± 2,3 (28,5 – 45)	(n=777) 33,3 ± 2,0 (26,3 – 45,5)	(n=1.480) [#] 33,4 ± 2,1 (26,3 – 45,5)	0,002
Incremento del PC (cm/sem) Media ± DS (rango)	(n=1) 0,8	(20) 0,7 ± 0,1 (0,5-0,8)	(206) 0,7 ± 0,1 (0,2-1,5)	(433) 0,7 ± 0,2 (0,2-1,9)	(736) 0,7 ± 0,2 (0,1-2,0)	(n=1.396) 0,7 ± 0,2 (0,1-2,0)	0,143

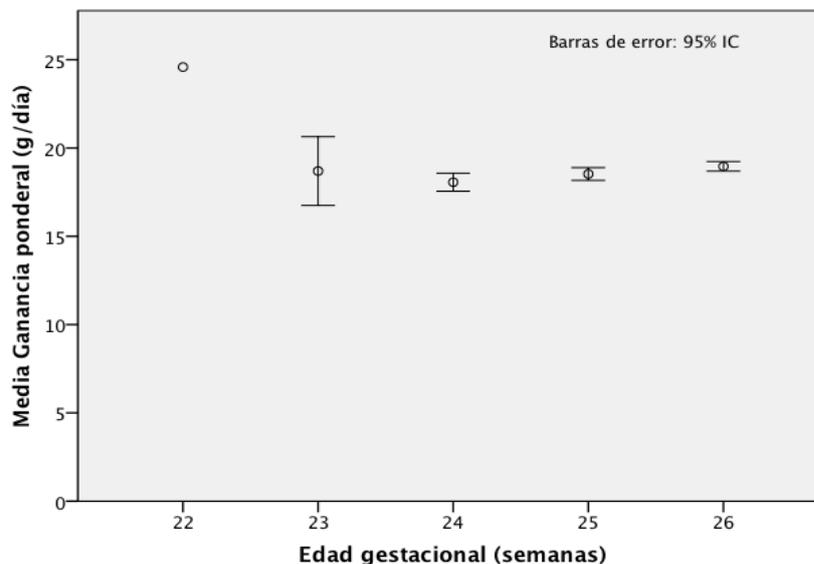
[#] En la parte superior de las casillas, entre paréntesis, se indica el número total de pacientes con datos disponibles que se incluyeron en el cálculo del correspondiente parámetro.

Figura 53. Peso de los pacientes al alta a domicilio (SEN1500).



ANOVA: $F = 11,888$ ($p < 0,001$)

Figura 54. Ganancia ponderal de los pacientes durante su estancia hospitalaria (SEN1500).

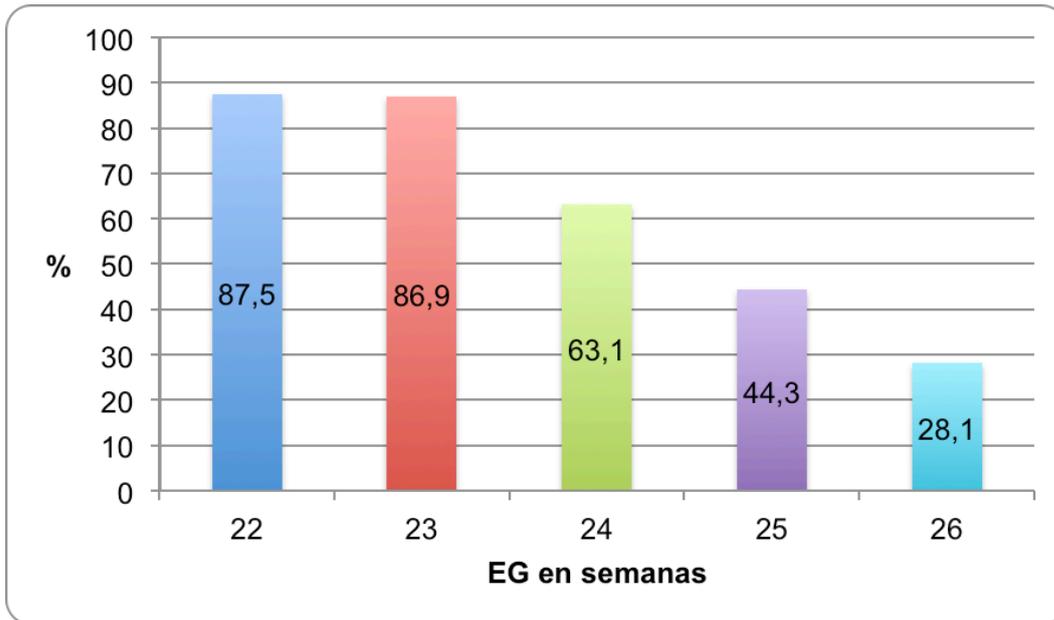


ANOVA: $F = 2,980$ ($p = 0,018$)

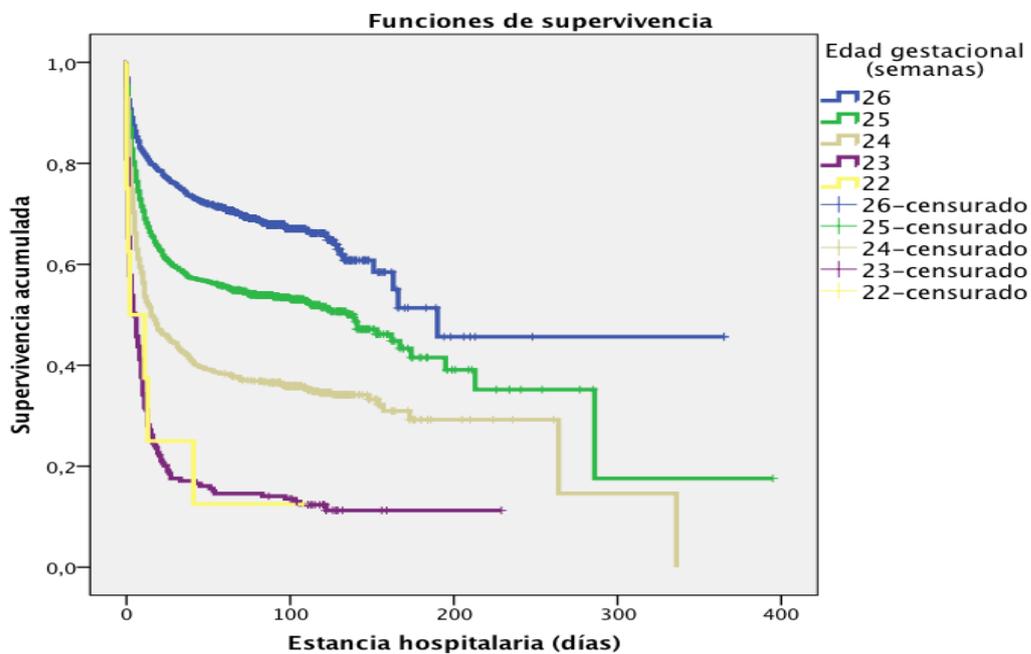
Como ya vimos en la Tabla 93, la mortalidad disminuyó significativamente con el aumento de la EG. Respecto a la edad en que se produjo el fallecimiento, a diferencia de lo que ocurría en nuestro medio (Tabla 63), sí encontramos diferencias significativas en función de la EG, siendo ésta más temprana en los pacientes más inmaduros (Tabla 96).

Tabla 96. Datos generales sobre mortalidad total hospitalaria (SEN1500).

EG (Nº Ingresados vivos en UCIN)	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1.029)	26 sem (n=1.306)	Total (n=3.236)	p
Éxito N (%)	7 (87,5)	173 (86,9)	438 (63,1)	456 (44,3)	367 (28,1)	1.441 (44,5)	<0,001
Edad al Éxito, en días. Media ± DS (rango)	9,7 ± 14,8 (0 - 41)	9,2 ± 17,8 (0 - 122)	11,7 ± 18,3 (0 - 148)	14,8 ± 26,3 (0 - 213)	17,7 ± 28,5 (0 - 190)	13,9 ± 23,9 (0 - 213)	<0,001
Edad al Éxito N (%)							
≤ 24 h.	3 (42,9)	69 (39,9)	108 (24,7)	95 (20,8)	92 (25,1)	367 (25,5)	<0,001
1 - 3 días	1 (14,3)	23 (13,3)	67 (15,3)	75 (16,4)	46 (12,5)	212 (14,7)	
4 - 7 días	0	20 (11,6)	95 (21,7)	85 (18,6)	59 (16,1)	259 (18,0)	
8 - 14 días	2 (28,6)	33 (19,1)	67 (15,3)	78 (17,1)	52 (14,2)	232 (16,1)	
15 - 28 días	0	18 (10,4)	46 (10,5)	65 (14,3)	47 (12,8)	176 (12,2)	
≥ 29 días	1 (14,3)	10 (5,8)	55 (12,6)	58 (12,7)	71 (19,3)	195 (13,5)	

Figura 55. Mortalidad específica por EG (SEN1500).

La siguiente figura muestra la supervivencia en función de la EG (análisis de Kaplan-Meier). Los valores censurados corresponden a pacientes fallecidos o trasladados a otros centros.

Figura 56. Supervivencia en función de la EG (SEN1500).

La distribución de supervivencia para los distintos niveles fue estadísticamente significativa: Chi-cuadrado por el método de Log Rank (Mantel Cox) ($p < 0,001$).

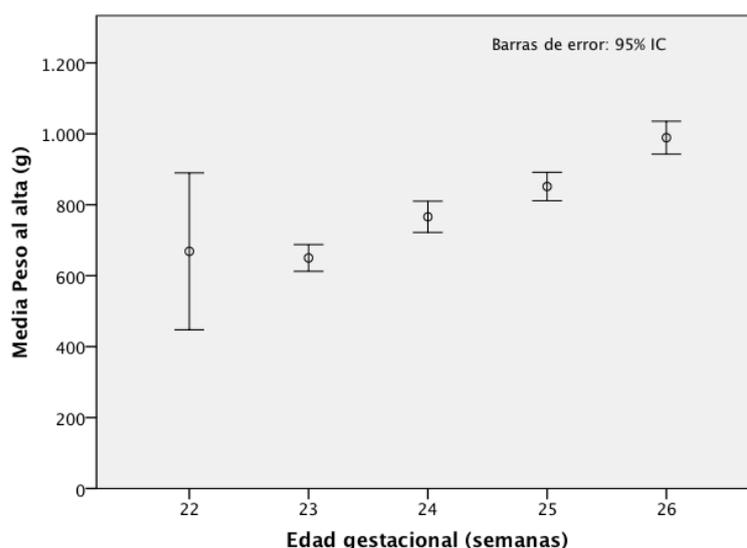
La Tabla 97 y la Figura 57 muestran el peso y el PC de los pacientes en el momento del fallecimiento que de nuevo fue mayor, por regla general, a mayor EG.

Tabla 97. Peso y PC en los pacientes fallecidos (SEN1500).

EG (N° Ingresados vivos en UCIN)	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1.029)	26 sem (n=1.306)	Total (n=3.236)	p
Éxito N (%)	7 (87,5)	173 (86,9)	438 (63,1)	456 (44,3)	367 (28,1)	1.441 (44,5)	<0,001
Peso al Fallecimiento (g)	(n=7)	(n=173)	(n=435)	(n=452)	(n=364)	(1.431) [#]	<0,001
Media ± DS (rango)	668 ± 239 (475 – 1156)	650 ± 252 (400 – 2455)	766 ± 468 (400 – 5800)	851 ± 434 (400 – 4900)	989 ± 448 (400 – 3540)	835 ± 443 (400 – 5800)	
Ganancia ponderal (g/día)	(n=7)	(n=173)	(n=429)	(n=452)	(n=362)	(1.423) [#]	0,649
Media ± DS (rango)	1,5 ± 5,3 (-5,0 a 11,9)	-1,0 ± 15,8 (-55,0 a 95,0)	-0,4 ± 18,6 (-190 a 110)	1,8 ± 32,6 (-150 a 475)	-0,6 ± 40,5 (-166 a 189)	0,6 ± 25,0 (-190 a 457)	
PC al Fallecimiento (cm)	(n=2)	(66)	(169)	(166)	(145)	(548) [#]	<0,001
Media ± DS (rango)	23,7 ± 1,1 (23,0-24,5)	21,6 ± 2,1 (18,5-31,5)	22,9 ± 2,4 (20,0-34,0)	23,6 ± 2,3 (20,0-34,0)	24,8 ± 2,9 (19,5-34,0)	23,5 ± 2,7 (18,5-34,0)	

[#] Los números entre paréntesis en la parte superior de las casillas indican el total de pacientes con datos disponibles que se incluyeron en los cálculos.

Figura 57. Peso de los pacientes al fallecimiento (SEN1500).



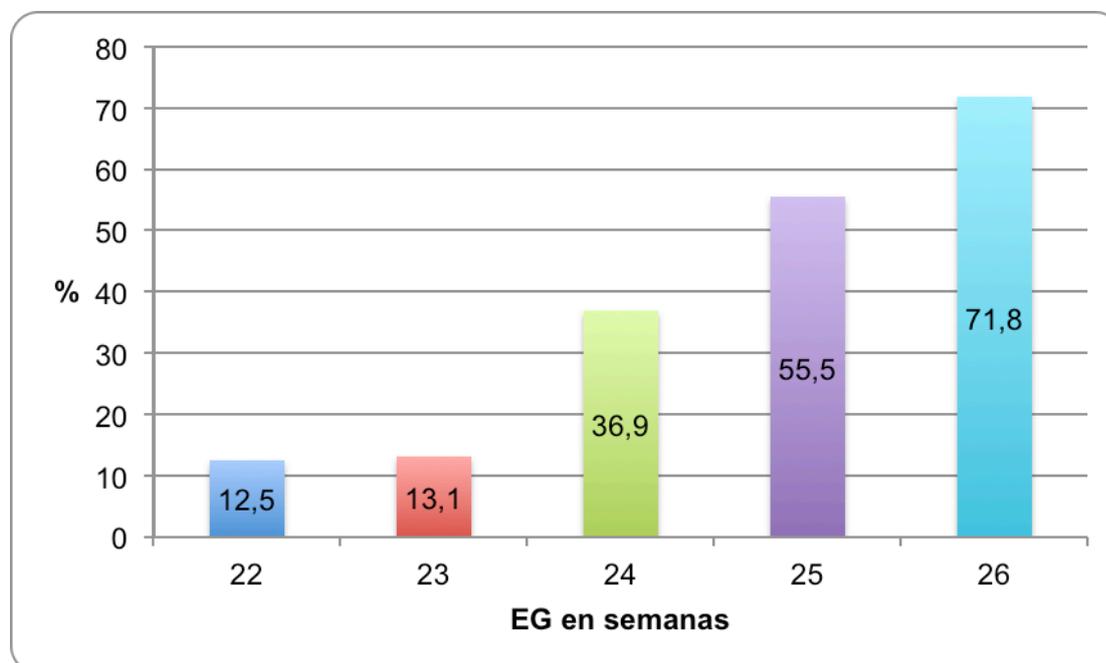
Al igual que presentamos respecto a los resultados de nuestro centro, a continuación se detallan las tasas de supervivencia específica por EG y de supervivencia sin morbilidad a nivel poblacional, objetivándose de nuevo un aumento progresivo conforme aumenta la madurez de los pacientes en el momento del nacimiento.

Tabla 98. Tasas de supervivencia y supervivencia sin morbilidad (SEN1500).

EG (N° Ingresados vivos en UCIN)	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1029)	26 sem (n=1306)	Total (n=3236)	p
Supervivientes al alta hospitalaria N (%)	1 (12,5)	26 (13,1)	256 (36,9)	568 (55,5)	934 (71,8)	1785 (55,3)	<0,001
Supervivientes sin Morbilidad* N (%)	0	1 (0,5)	18 (2,6)	52 (5,1)	125 (9,6)	196 (6,1)	<0,001

* Morbilidad incluye: HIV grados 3-4, LPV, DBP, Infección (sepsis precoz y/o tardía), NEC ≥ estadio 2, ROP ≥ grado 3 y/o laserterapia.

Figura 58. Supervivencia específica por EG al alta hospitalaria (SEN1500).



Pearson Chi-Square = 387,905 ($p < 0,001$)

A continuación se muestran las Figuras correspondientes a la supervivencia específica por EG con y sin morbilidad mayor, según se especifica en cada una de ellas.

Figura 59. Supervivencia con y sin LCM, DBP, ROP y/o laserterapia. N° y (%) (SEN1500).

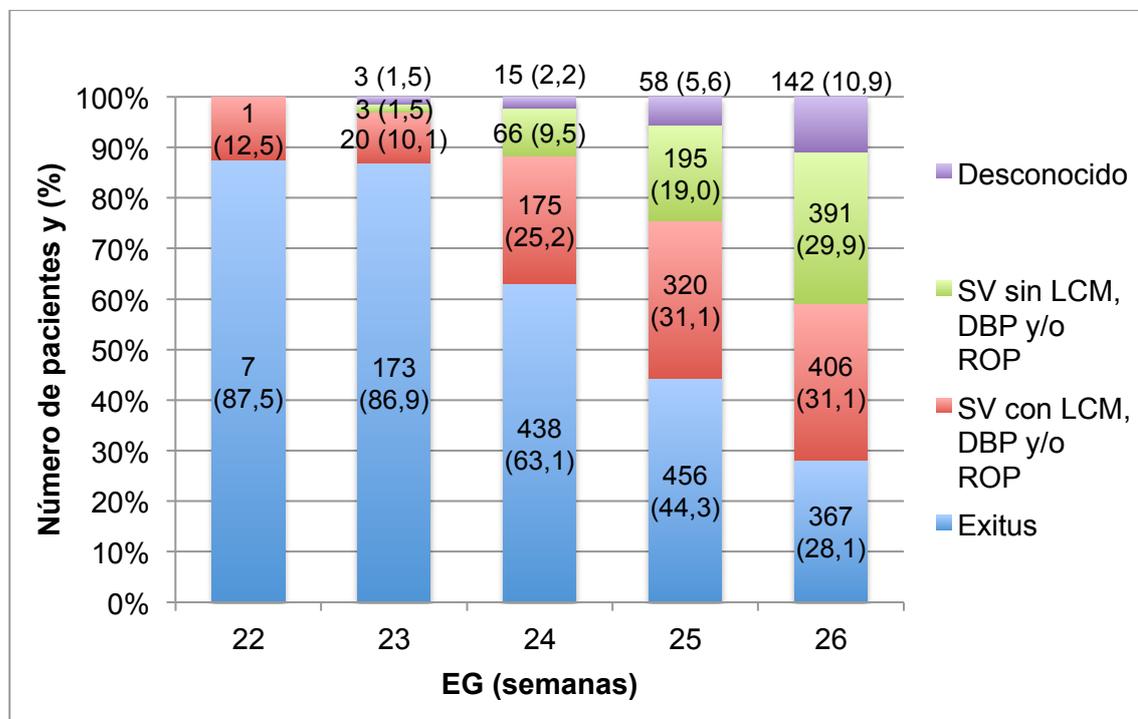


Figura 60. Supervivencia con y sin LCM, DBP, ROP, laserterapia, y/o NEC. N° y (%) (SEN1500).

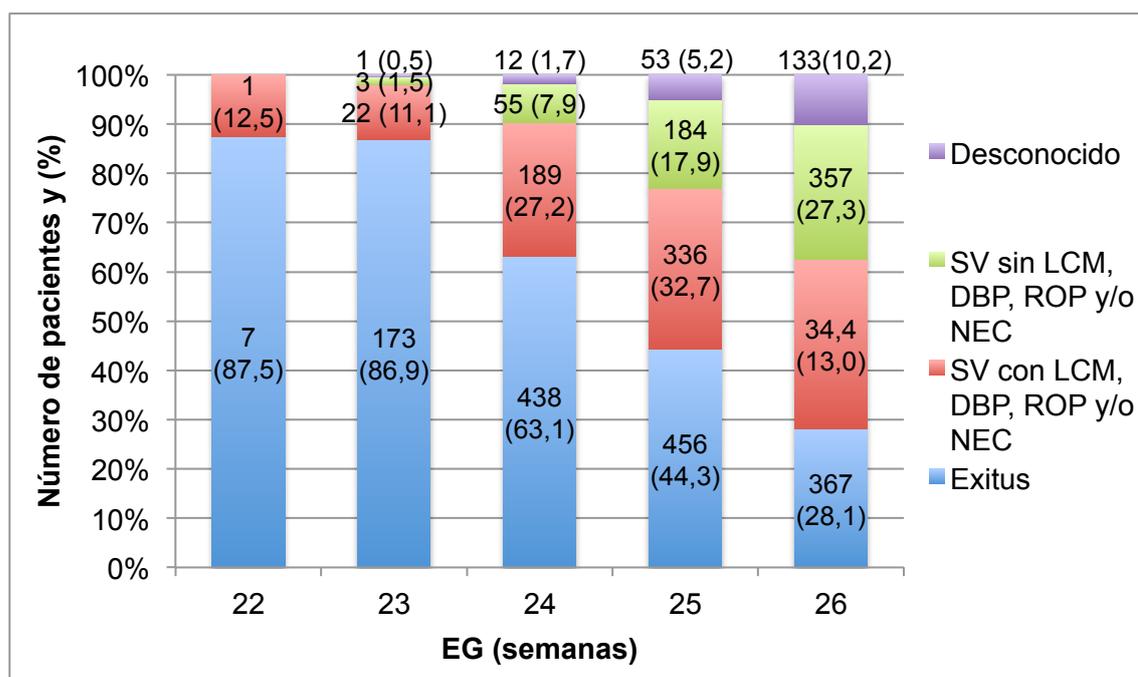
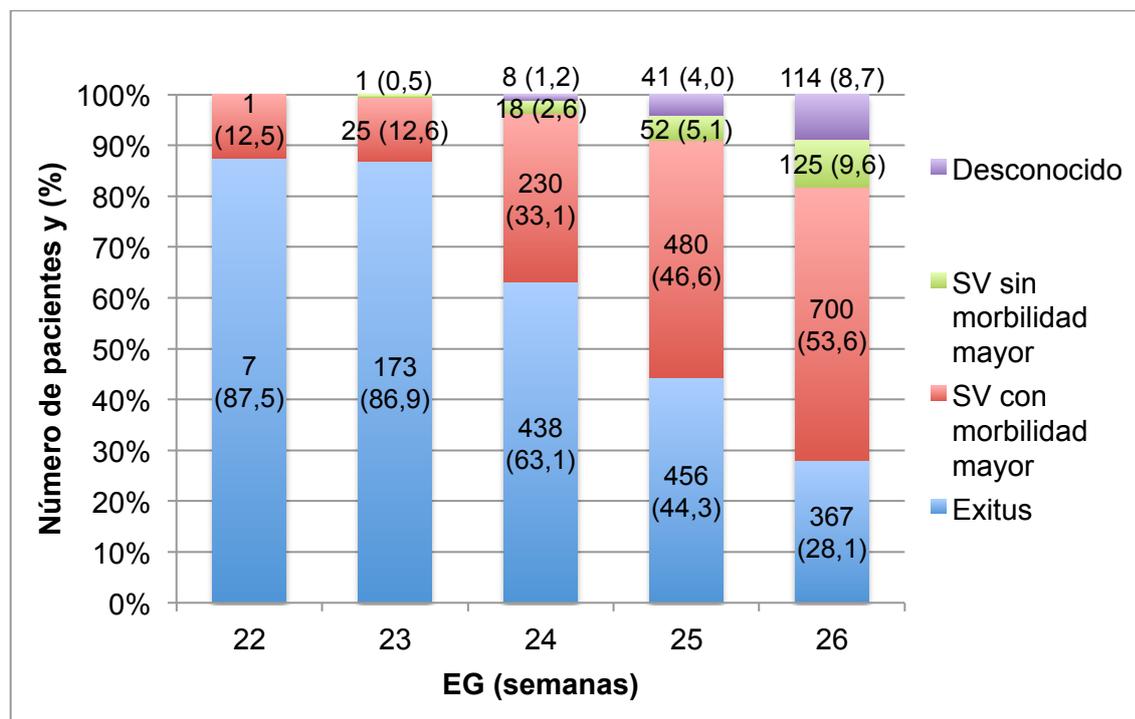


Figura 61. Supervivencia específica por EG con y sin morbilidad conocida*, n° y (%) (SEN1500).



*Morbilidad conocida incluye: HIV grados 3-4, LPV, BDP, Infección (sepsis precoz y/o tardía), NEC \geq estadio 2, ROP \geq grado 3 y/o laserterapia.

Análisis de factores de riesgo (SEN1500).

Al igual que hicimos con los datos de nuestro centro, se estudiaron los potenciales factores de riesgo de mortalidad conocidos prenatalmente con los datos nacionales procedentes de la colaboración SEN1500. De nuevo, dado que es posible que las probabilidades de supervivencia se modifiquen en relación con factores que tienen que ver con las condiciones del parto, las actitudes obstétricas y perinatales, así como las complicaciones inmediatas tras el nacimiento, se analizan también otros factores intraparto y postnatales conocidos en las primera 24 horas de vida del paciente.

1. Valoración de la capacidad predictiva de factores de riesgo conocidos prenatalmente.

Se estudiaron las mismas 5 variables que se analizaron previamente. En la Tabla 96 y en la Figura 55 se mostraron los datos de mortalidad específica por EG, objetivándose una disminución significativa a medida que aumenta ésta ($p < 0,001$).

Respecto al PRN, se compararon las medias mediante la T de Student con los resultados que se muestran en la Tabla 99.

Tabla 99. Comparación del PRN entre Supervivientes y Éxitus (SEN1500).

Variable	Supervivientes N = 1.785	Éxitus N = 1.441	p
PRN Media ± DS	819 ± 151	717 ± 145	< 0,001

En las siguientes tablas se muestran los análisis individuales de cada una de las restantes variables categóricas estudiadas para el desenlace principal: Supervivencia SI ó NO, mediante el test de la Chi-cuadrado.

Tabla 100. Supervivencia en función del sexo fetal (SEN1500).

	Supervivencia		
Sexo	SI	NO	Total
Hombre	943 (52,9%)	839 (47,1%)	1782
Mujer	842 (58,3%)	602 (41,7%)	1444
Total	1785	1441	3226 (100%)

Chi-cuadrado de Pearson: 9,384 (p = 0,002).

Tabla 101. Supervivencia en función del número de fetos (SEN1500).

	Supervivencia		
Gestación	SI	NO	Total
Única	1329 (58,3%)	952 (41,7%)	2281
Múltiple	453 (48,1%)	489 (51,9%)	942
Total	1782	1441	3223 (100%)

Chi-cuadrado de Pearson: 27,920 (p < 0,001).

Tabla 102. Supervivencia en función de la administración de esteroides prenatales (SEN1500).

	Supervivencia		
Corticoides prenatales	SI	NO	Total
SI	1587 (60,3%)	1045 (39,7%)	2632
NO	186 (33,6%)	367 (66,4%)	553
Total	1773	1412	3185 (100%)

Chi-cuadrado de Pearson: 131,629 (p < 0,001).

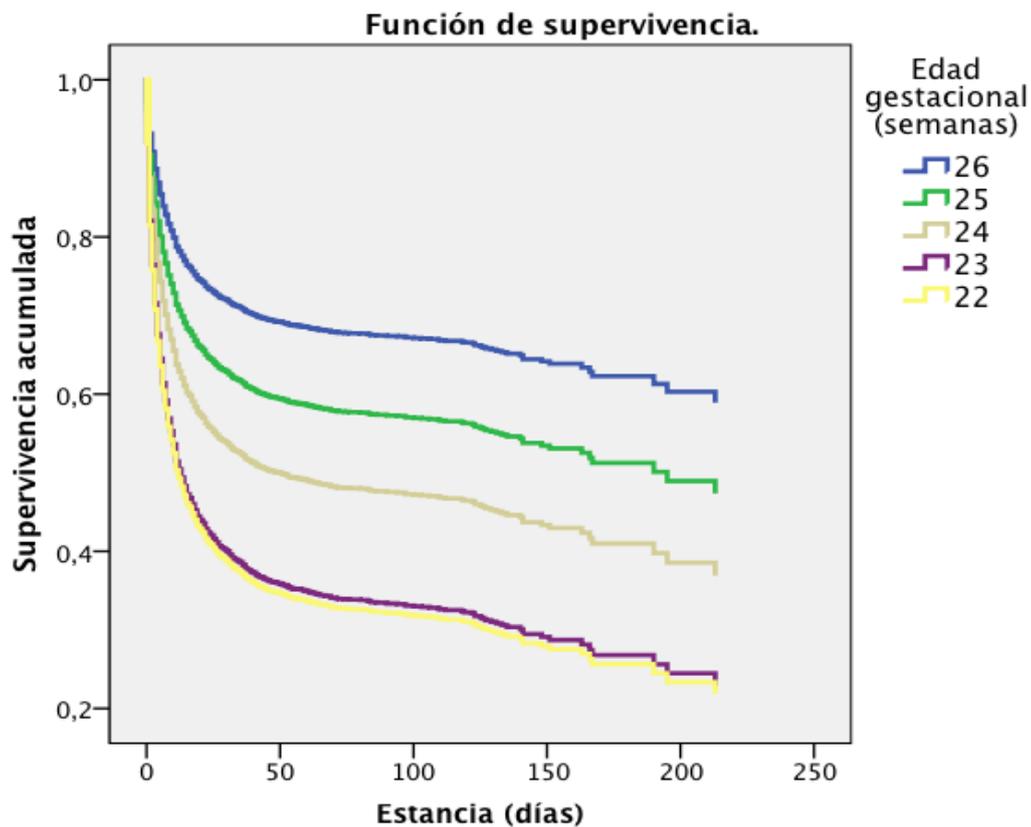
Con estos cinco parámetros llevamos a cabo una regresión de Cox, para evaluar la supervivencia con respecto al tiempo, siendo la variable dependiente la estancia total de los pacientes. Los pacientes con datos incompletos fueron excluidos del análisis (62 niños en total). Todas las variables excepto el peso y la EG fueron codificadas como categóricas. Se llevó a cabo una regresión por pasos hacia adelante condicional, resultando todas ellas significativas en el modelo, según se muestra en la Tabla 103.

Tabla 103. Variables prenatales asociadas a supervivencia (SEN1500).

Variable	OR	IC 95%	p
EG	1,665	1,507 – 1,839	< 0,001
PRN	1,003	1,003 – 1,004	< 0,001
Corticoides antenatales	2,805	2,270 – 3,467	< 0,001
Sexo (varón)	0,716	0,610 – 0,840	< 0,001
Gestación múltiple	0,697	0,588 – 0,826	< 0,001

La función de supervivencia según este modelo, por EG, se muestra en la Figura 62.

Figura 62. Función de supervivencia (regresión de Cox) (SEN1500).



En cuanto a los pacientes procedentes de gestaciones múltiples, al igual que con los pacientes de nuestro centro, quisimos saber si diferían en algunas otras características fundamentales del resto de la población. En este caso encontramos que, a pesar de una EG similar, los pacientes procedentes de gestaciones múltiples

presentaron un peso menor y un mayor puntaje de inestabilidad fisiológica (CRIB) en las primeras 12 horas de vida. Respecto a la temperatura al ingreso, ésta fue discretamente inferior entre los niños procedentes de gestaciones múltiples, pero, dada la pequeña magnitud del cambio, aunque éste fue estadísticamente significativo, no parece clínicamente relevante. El resto de las características estudiadas se muestran en la Tabla 104.

Tabla 104. Comparación de pacientes procedentes de gestaciones múltiples frente a gestaciones simples (SEN1500).

Características	Múltiples	Únicos	p
EG en semanas media ± DS	(n = 945) 25,0 ± 0,9	(n = 2.288) 25,1 ± 0,9	0,147
PRN en g media ± DS	(n = 945) 755 ± 151	(n = 2.288) 782 ± 158	< 0,001
Corticoides prenatales (%)	(n = 925) 81,7	(n = 2.262) 82,9	0,421
Apgar al minuto < 3 (%)	(n = 930) 24,2	(n = 2.264) 27,7	0,04
Intubación en sala de partos (%)	(n = 943) 75,5	(n = 2.284) 77,3	0,266
T^a al ingreso media ± DS	(n = 499) 35,4 ± 1,1	(n = 1.250) 35,5 ± 0,9	0,002
CRIB mediana (RIQ)	(n = 799) 7 (4 - 10)	(n = 1.913) 6 (3 - 9)	< 0,001
Cesárea (%)	(n = 945) 58,3	(n = 2.288) 42,2	< 0,001

2. Valoración de la capacidad predictiva de factores de riesgo conocidos postnatalmente, en las primeras 24 horas de vida.

Además de las variables analizadas en el apartado anterior, en este modelo se incluyeron diversos parámetros con potencial influencia en el resultado final en cuanto a la supervivencia o no de los pacientes, conocidas en el momento del nacimiento o durante las primeras 24 horas tras su ingreso en UCIN. En un primer paso se analizaron de forma individual cada una de las variables, mediante la T de Student (variables cuantitativas) y mediante la Chi-cuadrado (variables categóricas). El Apgar al minuto y a los 5 minutos y el CRIB, fueron analizados mediante tests no paramétricos.

La Tabla 105 recoge los resultados de todas las variables estudiadas de forma individual.

Tabla 105. Comparación de diversas variables independientes conocidas tras el nacimiento, entre supervivientes y éxitus (SEN1500).

Variable	Supervivientes	Éxitus	p
Cesárea (%)	(n = 1.785) 50,8	(n = 1.414) 42,3	< 0,001
Apgar al 1' mediana (RIQ)	(n = 1.773) 6 (4 - 7)	(n = 1.414) 5 (3 - 6)	< 0,001
Apgar al minuto < 3 (%)	(n = 1.773) 20	(n = 1.414) 35,3	< 0,001
Apgar a los 5' mediana (RIQ)	(n = 1.736) 8 (7 - 9)	(n = 1.375) 7 (6 - 8)	< 0,001
Apgar a los 5' < 3 (%)	(n = 1.736) 2,4	(n = 1.375) 8,9	< 0,001
Intubación en sala de partos (%)	(n = 1.783) 70,5	(n = 1.437) 84,7	< 0,001
T^a al ingreso media ± DS	(n = 991) 35,7 ± 0,8	(n = 750) 35,2 ± 1,0	< 0,001
CRIB mediana (RIQ)	(n = 1.496) 4 (2 - 7)	(n = 1.192) 8 (5 - 11)	< 0,001

Todas las variables independientes con valores significativamente distintos para la supervivencia en el análisis individual se incluyeron en un análisis de Cox por pasos, encontrándose todos ellos, excepto el Apgar al minuto, significativos.

La influencia de dichos parámetros en el modelo, junto con su significación estadística se muestran en la Tabla 106.

Tabla 106. Variables postnatales asociadas a mortalidad (SEN1500).

Variable	OR	IC 95%	p
Cesárea	0,798	0,681 – 0,935	0,005
Apgar a los 5'	0,943	0,894 – 0,976	0,002
Intubación en sala de partos	1,256	1,017 – 1,550	0,034
Tª al ingreso	0,976	0,968 – 0,984	< 0,001
CRIB	1,172	1,149 – 1,196	< 0,001

Discusión.

Aspectos generales y datos socio-demográficos maternos.

Este es el primer estudio sistemático de morbilidad y mortalidad al alta hospitalaria en RN al límite de viabilidad que se lleva a cabo en nuestro medio. Asimismo, el análisis de los datos procedentes de la colaboración SEN1500 supone, hasta donde sabemos, el primer estudio con base poblacional de este tipo de pacientes que se lleva a cabo en nuestro país.

Como se mencionó en la introducción, durante el periodo de tiempo en que se llevó a cabo nuestro estudio las tasas de prematuridad aumentaron en todo el mundo, habiendo pasado del 9,6% en 2005 (Beck S, 2010) a aproximadamente un 11,1% del total de RNV en 2010 (Blencowe H, 2012). Sin embargo, en nuestro medio se han mantenido estables en torno al 8,29%, con una discreta tendencia descendente (Tabla 18), aunque algo superior a la media nacional para el mismo periodo (2004 – 2010): 7,76% (Tabla 2). Es posible que aspectos metodológicos en la recogida de datos, como la EG mínima declarada (en nuestro país es obligatoria la declaración a partir de los 6 meses de EG, es decir, aproximadamente 26 semanas) estén en la base de esta variabilidad, sin embargo, otros muchos factores demográficos y socio-sanitarios pueden también influir en la misma. No obstante, el diseño del presente trabajo no nos permite ahondar en estas cuestiones, más allá de subrayar las diferencias encontradas.

En cuanto al objeto de interés principal de nuestro estudio, la prematuridad extrema, en nuestro medio pudieron ser analizados globalmente los datos de 136 madres, encontrándose diferencias significativas entre las madres de RN \leq 26 semanas de EG y la población general. Aquellas fueron casi dos años más jóvenes por término medio ($28,1 \pm 8,6$ vs $29,9 \pm 5,9$; $p < 0,05$). El promedio de edad materna en nuestra población fue, además, un año menor que la media nacional (30,8 años, según datos del INE para el año 2007). La edad materna muy joven es, de hecho, un factor de riesgo de prematuridad reconocido (Goldenberg RL, 2008), (Muglia LJ, 2010). Sin embargo, también la edad materna avanzada ha sido considerada un factor de riesgo, lo que tal vez pudiera estar en relación, entre otras cosas, con una mayor utilización de TRA y

gestaciones múltiples. En nuestro estudio tanto la proporción de TRA (5,15% vs 2,3%; $p < 0,05$), como la de gestaciones múltiples (16,9% vs 2,1%; $p < 0,05$) fueron mayores en el GPE que en la PG. Aunque globalmente la edad de las madres del GPE fue menor, dentro del mismo el subgrupo cuyas gestaciones fueron conseguidas mediante TRA fue, lógicamente, mayor que el de las madres que concibieron espontáneamente ($34 \pm 2,2$ vs $27,9 \pm 6,9$, respectivamente).

Otros factores tradicionalmente asociados con una mayor incidencia de parto prematuro también fueron puestos de relieve en nuestro estudio. Si bien los antecedentes familiares y personales de parto prematuro no fueron estudiados, sí observamos una mayor tendencia a haber tenido al menos un aborto previo (31,1% vs 26,0%; n.s.) y un menor control de la gestación (89,7% vs 94,9%; $p = 0,0057$). La ausencia de pareja estable fue similar en ambos grupos (19,9% vs 18,9%; n.s.), sin embargo la alta proporción de madres en las que este dato era desconocido (14,7% en el GPE frente al 0,3% en la PG) hace que no podamos extraer conclusiones definitivas a este respecto. Lo mismo ocurrió en relación al nivel de estudios, que fue “bajo” en el 50,7% frente al 50,2%, respectivamente (n.s.), pero el dato era desconocido en un 17,5% de las madres del GPE frente al 1,2% en la PG.

Un dato interesante en nuestro país es que la proporción de RN de madres no casadas está en el 30,24% de media, variando entre un mínimo del 21,45% en La Rioja y un máximo del 50,57% de la Comunidad Canaria (Datos del INE para el año 2007). La diferencia tan llamativa entre nuestros resultados y los datos del INE pudiera deberse, en primer lugar, a que en nuestro estudio se consideró “pareja estable” aunque los padres no estuvieran casados y, además, solamente hacen referencia a los nacimientos en nuestro centro y no al total de la región.

En cuanto a las complicaciones obstétricas, globalmente consideradas, fueron más frecuentes en el GPE (63,3% vs 52,3%), aunque este dato no fue estadísticamente significativo. No obstante, la incidencia de diabetes (21,5% vs 6,6%), la HTA (25,4% vs 3,9%) y la hemorragia materna anteparto (13,8% vs 0,1%), sí fueron significativamente más frecuentes en el GPE ($p < 0,05$), como también ha sido referido previamente en la literatura.

Un factor de riesgo ampliamente reconocido como causa de parto prematuro es la corioamnionitis, que puede estar implicada hasta en el 25% de los mismos y con mayor frecuencia cuanto menor sea la EG (Watts DH, 1992). El diagnóstico puede hacerse antes del parto mediante hallazgos como la fiebre materna, leucocitosis, dolor

a la palpación del útero, etc. y mediante análisis del líquido amniótico para cultivos bacterianos, células inflamatorias o moléculas mediadoras de la inflamación. La corioamnionitis histológica es un diagnóstico postparto que se gradúa evaluando la cantidad de necrosis y de células inflamatorias en la placenta. El diagnóstico clínico de corioamnionitis no predice la presencia o severidad de la corioamnionitis histológica, y ésta puede incluso no ser reproducible entre patólogos (Redline RW, 2003). En nuestro medio el diagnóstico fue clínico y los criterios para el mismo variaron durante el tiempo que duró el estudio, no recogiéndose el dato de forma sistemática en los registros maternos por lo que los resultados en este sentido, muy por debajo de las tasas referidas en la literatura, es posible que no reflejen la situación real. Sin embargo, la RPM ha mostrado una alta concordancia con la corioamnionitis (Goldenberg RL, 2008). En nuestro estudio la proporción de RPM fue similar entre el GPE (18,7%) y la población general (19,8%) (Tabla 32).

Manejo perinatal.

La decisión de proporcionar cuidados obstétricos activos, reanimación neonatal e iniciar cuidados intensivos en este grupo de niños continúa generando controversias entre los profesionales. Un dato que refleja el interés obstétrico por una intervención activa es la frecuencia de maduración pulmonar fetal anteparto y la tasa de cesáreas, que se elevan significativamente a partir de las 23 semanas de EG (Stoll BJ, 2010). Los esteroides han mostrado ser eficaces en la disminución de la mortalidad neonatal (RR: 0,69; IC 95%: 0,58 – 0,81), el SDR (RR: 0,66; IC 95%: 0,59 – 0,73), la HIV-MG (RR: 0,54; IC 95%: 0,43 – 0,69), la NEC (RR: 0,46; IC 95%: 0,29 – 0,74), el ingreso en UCIN y la necesidad de ventilación mecánica (RR: 0,80; IC 95%: 0,65 – 0,99), y las infecciones sistémicas en las primeras 48 horas de vida (RR: 0,56; IC 95%: 0,38 – 0,85) (Roberts D, 2006). En nuestro medio, el protocolo de intervención es llevar a cabo la administración de esteroides a las madres con amenaza de parto prematuro entre las 24 y 34 semanas. Como muestra la Tabla 31, la proporción de madres que recibieron esteroides se elevó del 28,6% a las 23 semanas, al 81,0% a las 24, y permaneció en ese nivel posteriormente ($p < 0,001$). La supervivencia global fue mayor entre los pacientes que los recibieron (58,7% v 26,1%; $p = 0,005$) (Tabla 69). No obstante, es preciso señalar que, debido a la protocolización mencionada, a los pacientes de 23 semanas sólo se les administró de forma ocasional, pudiendo esto ser

un factor de confusión precisamente por la mayor mortalidad de este grupo más inmaduro de pacientes.

En este sentido, datos del NICHD muestran que la supervivencia global predicha del 26% para niños de 23 semanas de EG se eleva al 37% cuando se les proporciona ventilación mecánica (Tyson JE, 2008). Otro estudio en un único centro entre 1996 y 2006 que incluyó 100 pacientes consecutivos de 23 semanas a quienes se ofreció RCP universal, consiguió una supervivencia del 40%, similar a la del subgrupo anterior que recibió ventilación mecánica (Batton DG, 2011). El impacto de una intervención activa o no es aún más notorio entre los niños de 22 semanas de EG. Según datos del NICHD la supervivencia en este grupo está en torno al 6%, sin embargo una actitud activa sólo se intentó en el 19% de los pacientes. En otros países con una actitud más agresiva la supervivencia puede llegar al 34% (Itabashi K, 2009).

Una cuestión relevante es que, si finalmente se decide una actitud activa respecto a niños de 22 y 23 semanas de EG, sus madres deberían recibir esteroides prenatales. Un estudio prospectivo con pacientes de 22 a 25 semanas mostró una reducción de la mortalidad, determinadas complicaciones y muerte o alteraciones en el neurodesarrollo a los 18 – 22 meses, entre los de 23 a 25 semanas, pero sólo una reducción de la mortalidad o NEC en los de 22 semanas (Mercurio MR, 2009). Otro estudio ha sugerido que la actitud más activa en el centro, sobre todo en cuanto a la administración de esteroides en gestaciones de 22 a 24 semanas, se asoció a una menor mortalidad en este grupo, junto a una mejoría en los resultados entre los niños de 25 a 27 semanas (Batton DG, 2011). A pesar de todo, es preciso resaltar que discrepancias importantes entre obstetras y neonatólogos respecto al manejo proactivo de las gestaciones al límite de la viabilidad siguen presentes en muchas ocasiones (Guinsburg R, 2012).

Respecto a la frecuencia de realización de parto mediante cesárea en nuestro medio, ésta se elevó del 14,3% a las 23 semanas, al 38,1%, 37,0% y 49,1% a las 24, 25 y 26 semanas de EG, respectivamente (Tabla 34 y Figura 10). Sin embargo, a diferencia de la administración de esteroides, su eficacia en la disminución de la morbimortalidad neonatal no está claramente establecida. De hecho, en nuestro estudio, la mortalidad fue similar entre los niños nacidos por cesárea (50,9%) y los nacidos por parto vaginal (44,4%) ($p = 0,467$) (Tabla 74). No se recogió de forma sistemática si la indicación de la cesárea fue materna o fetal, no obstante la política habitual del centro es no realizar cesáreas por indicación fetal por debajo de las 25 semanas.

Las características de los RN en función del tipo de parto se muestran en la Tabla 107.

Tabla 107. Comparación de pacientes en función del tipo de parto.

Características*	Vaginal N = 72	Cesárea N = 57	p
EG en semanas	25,46 ± 0,99	25,66 ± 0,80	0,205
PRN en g	812,11 ± 182,267	754,18 ± 162,133	0,062
Gestación múltiple (%)	19,4	29,8	0,171
pH AU	7,24 ± 0,11	7,19 ± 0,15	0,03
pH VU	7,35 ± 0,99	7,28 ± 0,13	0,004
Apgar al minuto Mediana (RIQ)	5 (4 – 7,75)	5 (3,5 – 6,5)	-
Apgar al minuto < 3 (%)	23,6	24,6	0,9
Apgar a los 5 minutos Mediana (RIQ)	8 (7 – 9)	8 (6 – 8,5)	-
Intubación en sala de partos (%)	72,2	89,5	0,015
Tª al ingreso	35,83 ± 0,75	35,49 ± 0,72	0,014
CRIB Mediana (RIQ)	6 (2 – 9)	9 (6 – 11)	0,005

* medias ± DS, excepto cuando se especifique otra cosa (mediana, RIQ ó %).

Llama la atención que, a pesar de la similitud de EG en ambos grupos, los niños nacidos mediante cesárea tendían a tener un menor peso y procedían con mayor frecuencia de gestaciones múltiples (29,8% vs 19,4%; n.s.), presentando pH en arteria y vena umbilical significativamente inferiores a los de los niños nacidos por vía vaginal. Asimismo, necesitaron intubación endotraqueal con mayor frecuencia, a pesar de una puntuación en el test de Apgar similar.

En contraste con los datos de nuestro centro, la frecuencia de realización de cesáreas fue algo superior a nivel nacional, sobre todo en las gestaciones de 25 y 26 semanas (Tabla 79) y ésta se asoció con un aumento en la supervivencia de los RN (Tablas 105 y 106). No obstante, de nuevo carecemos de datos relativos a la indicación de la misma y el diseño retrospectivo de la recogida de los datos no permite establecer conclusiones definitivas al respecto. Otros estudios han mostrado también resultados controvertidos: algunos encontraron un aumento en la supervivencia entre los RNPE nacidos mediante cesárea (Vanhaesebrouck P, 2004), pero otros no (Costeloe K,

2000). Algunos, incluso, mostraron un aumento de la mortalidad (El-Metwalli D, 2000). En el estudio de Chan y cols. (Chan K, 2001), la frecuencia de parto por cesárea en niños de 22 a 25 semanas de EG fue del 33%, totalmente superponible a la de nuestro medio (28 de 83 RN, 33,7%, comprendidos entre esas EG). En el citado estudio, la cesárea se asoció con una disminución de las HIV-MG grados 3 y 4, al contrario que en otros trabajos que han mostrado un aumento de la supervivencia con morbilidad mayor (Bottoms SF, 1997). Entre nuestros pacientes no encontramos diferencias en supervivencia ni en morbilidad, a excepción de una menor frecuencia de NEC y necesidad de cirugía para NEC entre los nacidos por cesárea, sin que podamos explicar una posible relación causal.

En la Tabla 108 se muestran los resultados del análisis de regresión logística para la supervivencia y morbilidad principal estudiada en RN nacidos mediante cesárea en comparación con los nacidos por vía vaginal.

Tabla 108. Supervivencia y morbilidad en cesáreas respecto de partos vaginales.

Variable	OR	IC 95%	p
Supervivencia	1,295	0,645 a 2,599	0,468
SDR	1,656	0,473 a 5,805	0,430
Neumotórax	0,332	0,066 a 1,667	0,181
Dependencia Ox 28 días	1,008	0,210 a 4,836	0,992
Dependencia Ox 36 sem.	1,143	0,412 a 3,173	0,798
HIV-MG grados 3 y 4	1,308	0,577 a 2,964	0,521
LPVq	8,5	0,991 a 72,899	0,051
ROP	0,539	0,187 a 1,549	0,251
DAP	0,739	0,370 a 1,517	0,409
NEC	0,282	0,088 a 0,903	0,033
Cirugía para NEC	0,121	0,015 a 0,986	0,048

En el momento actual no existen evidencias que permitan recomendar definitivamente una vía electiva del parto en RNPE. Las revisiones sistemáticas llevadas a cabo hasta la fecha han puesto de relieve un incremento en la morbilidad materna perioperatoria sin aumento significativo de los beneficios para el RN, estimándose complejo poder realizar estudios que puedan responder a esta pregunta (Grant A, 2001).

Por otra parte, la actitud respecto de la reanimación neonatal activa y la ventilación mecánica en sala de partos también han sido referidas como un reflejo del deseo por intervenir activamente a partir de una cierta EG. Así, en el estudio de Stoll y cols. (Stoll BJ, 2010), la reanimación activa y la ventilación en sala de partos aumentó significativamente entre las 22 y 23 semanas de EG (19% vs 68%). El escaso número de pacientes de estas edades gestacionales en nuestro estudio, no nos permiten analizar en profundidad este aspecto. Como se mencionó al principio de los resultados (Tabla 19), los pacientes que fallecieron en sala de partos presentaron escasa vitalidad, con puntuaciones de Apgar menores o igual a 3 al minuto y a los 5 minutos y sólo en dos de ellos se intentó algún tipo de RCP. Los restantes fueron considerados muy inmaduros o se encontraban en muy mal estado general a juicio de los reanimadores, por lo que no se aplicaron medidas avanzadas de RCP. Estos 8 pacientes fueron todos intrahospitalarios. A pesar de que se trata de un número pequeño, la proporción de niños que no recibieron RCP o en los que ésta fue limitada fue mayor entre los más inmaduros: 4 de 12 (33,3%) en los de 22 y 23 semanas, frente a 4 de 125 (3,2%) en los de 24 a 26 semanas. Desconocemos el número de niños nacidos en otros centros de nuestra área que no fueron reanimados.

Otro aspecto que pudiera reflejar el deseo de proporcionar cuidados intensivos a los niños más inmaduros es la tasa de mortalidad en las primeras 12 horas de vida. En el estudio de Stoll y cols. ésta disminuyó progresivamente desde el 85% a las 22 semanas al 2 % a las 28 semanas de EG. En nuestro estudio no sobrevivió ningún niño de 22 semanas y la proporción de niños fallecidos en las primeras 12 horas de vida disminuyó desde el 12,5% a las 23 semanas de EG hasta el 2% a las 26 semanas (Tabla 41), pero dicho descenso no fue estadísticamente significativo, probablemente debido al pequeño número de pacientes en cada grupo. Sin embargo, a nivel poblacional la mortalidad en las primeras 24 horas de vida experimentó un descenso claramente significativo con el aumento de la EG (Tabla 84 y Figura 44). Una posible explicación es que, en la mayor parte de los casos, la decisión de intervenir activamente o no ya estaba consensuada con los obstetras y la familia, y tomada antes del nacimiento y del ingreso del RN en UCIN.

Una discusión en mayor profundidad de la mortalidad en este grupo de pacientes se desarrolla más adelante.

Discusión de los resultados neonatales.

Para conocer la morbilidad específica por EG decidimos centrarnos en los pacientes nacidos “intramuros”, ya que el objetivo principal era obtener datos propios que resultaran de utilidad para la toma de decisiones conjunta con los padres. La inclusión de pacientes nacidos fuera del mismo podría dar lugar a sesgos de selección (sólo los “más viables” llegan a ser trasladados) o a incrementos de morbilidad en relación con la demora y complicaciones del traslado. Tampoco los fallecidos en sala de partos fueron considerados en el estudio ya que una decisión tomada de antemano habría podido condicionar los cuidados obstétricos y la actitud perinatal en cuanto a maduración pulmonar fetal mediante esteroides, tipo de parto, reanimación neonatal, etc. En definitiva, sólo aquellos RN considerados a priori potencialmente viables, que nacieron vivos y que no fallecieron en sala de partos fueron incluidos finalmente en los análisis.

En nuestro centro, durante el periodo de estudio sólo un RN de 22 semanas nació vivo, pero falleció en pocos minutos en sala de partos. El número de RNV que finalmente ingresaron en la UCIN aumentó conforme aumentó la EG, desde 8 a las 23 semanas hasta 51 de 26 semanas de EG (Tabla 19 y Figura 11). Si exceptuamos los resultados obtenidos en el grupo de 23 semanas, en el que se incluyó un número muy escaso de pacientes, lo que hace difícil obtener conclusiones significativas en el mismo, los principales hallazgos de este estudio están en consonancia con otros trabajos previos en el sentido de un aumento progresivo de la supervivencia y de la supervivencia libre de morbilidad relevante a medida que aumenta la EG (Figuras 33 a 39). Resultados similares obtuvimos del análisis de los datos nacionales (Figuras 58 a 61).

La mayor parte de los estudios llevados a cabo en este terreno, incluyendo el nuestro, muestran que la morbilidad que desarrolla este grupo de pacientes extremadamente inmaduro antes del alta hospitalaria sigue siendo elevada, y ésta podría contribuir a los resultados adversos en el futuro neurodesarrollo de los niños. La mayoría de los pacientes en nuestro estudio presentaron al menos una complicación mayor durante su estancia hospitalaria inicial, siendo el riesgo de aquellas inversamente proporcional a la EG al nacimiento (Figura 39). Así, ningún niño de 23 semanas de EG sobrevivió sin haber padecido alguna de las complicaciones mayores estudiadas; sólo uno (4,3%) lo hizo en el grupo de 24 semanas; 6 (12,8%) entre los de 25 semanas; y finalmente, 7

(13,7%) entre los de 26 semanas de EG. Es decir, sólo 14 de 129 pacientes (10,85%) con EG \leq 26 semanas, ingresados en nuestra UCIN, sobrevivió sin haber presentado al menos una complicación mayor, o lo que es lo mismo: uno de cada 10 niños.

Existen diferencias importantes entre centros en cuanto a la proporción de niños con morbilidades específicas, sobre todo entre los niños más inmaduros (22 – 24 semanas de EG). En general el número de niños incluido en estos grupos suele ser pequeño, como ocurre en nuestro estudio, lo cual puede contribuir a esa variabilidad. No obstante, otra posible razón pudiera ser las elecciones que toman los profesionales respecto a las intervenciones en pacientes particulares. Estos aspectos no suelen estar claramente definidos en los estudios, por lo que no es posible un análisis acerca de cómo dichas preferencias influyen en las diferencias entre centros.

Otra posible fuente de variabilidad es la gravedad de los pacientes al nacimiento y al ingreso en UCIN, pero estos datos tampoco suelen estar recogidos de forma sistemática en los diversos estudios. En nuestro medio varios parámetros podrían contribuir al conocimiento de la gravedad inicial de los niños.

En primer lugar, la proporción de pacientes con una puntuación en el test de Apgar al minuto \leq 3 fue globalmente del 24%, siendo mayor en los niños más inmaduros: 50% a las 23 semanas y 34,8% a las 24 semanas de EG, en comparación con un 17% y 21,6% a las 25 y 26 semanas, respectivamente (Tabla 37). No obstante, estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Once niños (8,5%) precisaron compresiones torácicas durante la reanimación y 7 (6,2%) administración de adrenalina, llamativamente ninguno de los de 23 semanas de EG (Tabla 37). La misma tabla muestra el pH de arteria y vena umbilical, que tampoco mostró diferencias significativas entre las distintas EG, con una media de $7,22 \pm 0,13$ (rango 6,78 – 7,42) para la arteria y $7,32 \pm 0,12$ (rango 6,81 – 7,50) para la vena. No obstante, tanto el pHAU como el pHVU fueron significativamente distintos entre los grupos de pacientes que posteriormente sobrevivieron o fallecieron (Tabla 73). No dispusimos de valores para el pH en la base de datos nacional, pero los datos referidos al test de Apgar y a las maniobras de RCP fueron muy similares a las de nuestro centro (Tabla 80).

Termorregulación.

Otro parámetro clínico de fácil obtención tras el nacimiento y que ha mostrado una clara influencia en los resultados respecto a la supervivencia, es la temperatura al ingreso, en la primera hora de vida. En el momento del nacimiento el pinzamiento del

cordón umbilical, junto con el inicio de la respiración y el enfriamiento cutáneo ponen en marcha mecanismos simpáticos que activan la termogénesis fundamentalmente a nivel de la grasa parda (Power G, 2011), la cual hacia el final de la gestación supone aproximadamente el 1% del peso corporal del feto (Merklin RJ, 1974). La temperatura ambiental, por regla general 12 – 13 grados inferior a la que el niño tiene dentro del seno materno, junto a su gran superficie corporal, hace que se produzcan grandes pérdidas de calor por evaporación, convección y conducción si no se ponen en marcha de forma inmediata tras el nacimiento las medidas necesarias para evitarlo (Merklin RJ, 1972). La caída excesiva de la temperatura puede interferir con la adaptación postnatal debido sobre todo a su efecto sobre el tono vasomotor pulmonar y el equilibrio ácido-base (Oliver TK Jr, 1961; Gandy GM, 1964).

Múltiples estrategias son utilizadas habitualmente para prevenir el enfriamiento de los niños tras el nacimiento, como son la colocación inmediata del bebé bajo un lecho de calor radiante o cuna térmica, el secado amplio y rápido, la utilización de mantas eléctricas, etc. Sin embargo, la menor cantidad de grasa parda, la mayor relación entre la superficie corporal y el peso, así como las características de la piel del niño prematuro y las mayores necesidades de reanimación avanzada para la estabilización inicial, suponen un reto importante para conseguirlo (LeBlanc MD, 2002). En los últimos años, algunos estudios sistemáticos y aleatorizados han puesto de relieve la eficacia y los potenciales beneficios a corto plazo de la envoltura corporal con polietileno (Vohra S, 2004), o de la utilización de gorritos del mismo material (Trevisanuto D, 2010), para la prevención de la pérdida de calor. En nuestro centro la utilización de cunas térmicas y mantas eléctricas ha constituido el manejo estándar durante muchos años y durante todo el periodo de duración de este estudio. La utilización de bolsas de plástico se introdujo progresivamente a partir del año 2006 para todos los RN menores de 30 semanas de EG, pero este dato no fue registrado de forma sistemática e individual en los pacientes de este estudio.

La temperatura media al ingreso de nuestros pacientes fue de $35,7 \pm 0,8$ °C, con un rango de 33,0 a 37,8 °C (Tabla 38). La proporción de RN con hipotermia al ingreso, considerada como una temperatura $\leq 36,5$ °C en la primera hora de vida fue del 85%. Estos datos son totalmente superponibles a los que se constataron a nivel poblacional (Tabla 81). A pesar de que un aumento en la proporción de niños con hipotermia ha sido referido cuanto menor fue la EG (Costeloe K, 2000), en nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de EG (Tabla 38). En el trabajo de Costeloe y cols., por ejemplo, una temperatura < de 35

°C se objetivó en el 30% de los niños de 25 semanas de EG, en el 43% de los de 24 y en el 58% de los de 23 semanas.

Como puede verse en la Tabla 39, los factores que se asociaron de forma independiente con la temperatura al ingreso fueron la administración de esteroides prenatales, el PRN y la gestación múltiple. El modelo obtenido mediante regresión lineal múltiple predice un incremento de 0,4 °C en la temperatura al ingreso en los pacientes cuyas madres recibieron esteroides frente a los que no los recibieron, un aumento 0,1°C por cada 100 gramos de PRN y una disminución de 0,37°C en los niños procedentes de gestaciones múltiples frente a los RN de gestaciones únicas. El análisis de los datos poblacionales en este sentido mostró además un incremento en la temperatura de los niños nacidos mediante cesárea y una disminución de la misma en aquellos que nacieron más deprimidos, con una puntuación en el test de Apgar a los 5 minutos ≤ 3 (Tabla 82).

En un estudio metodológicamente similar al nuestro, pero que incluyó pacientes mayores (PRN 401 – 1.499 g; media: 1.032 ± 288 g. y EG $28,0 \pm 2,8$ semanas), las variables predictoras de la temperatura al ingreso fueron la administración de esteroides prenatales, la gestación múltiple, el TBR > 18 horas, el PRN, el Apgar a los 5 minutos y la necesidad de intubación (Laptook AR, 2007). En una población similar a la referida, nosotros también encontramos una asociación independiente entre la necesidad de RCP avanzada y la temperatura al ingreso (García-Muñoz F, 2013). Así, los niños que precisaban RCP avanzada presentaban por término medio 0,2 °C menos que los que no precisaban intubación, compresiones torácicas o medicación durante la RCP.

Como muestra la Tabla 73, la temperatura al ingreso fue significativamente diferente entre los pacientes que finalmente sobrevivieron ($35,9 \pm 0,67$ °C) y los que fallecieron ($35,4 \pm 0,77$ °C) ($p < 0,001$). En el análisis de regresión logística para estudiar la asociación entre la temperatura al ingreso y la morbilidad, encontramos una relación significativa no sólo con la mortalidad [OR: 0,368; IC 95%: 0,206 a 0,656; ($p=0,001$)], sino también con el desarrollo de HIV-MG grados 3 y 4 [OR: 0,502; IC 95%: 0,277 a 0,908 ($p=0,023$)] y con el resultado combinado “supervivencia libre de lesión cerebral mayor (HIV-MG grado 3 y 4 y LPVq)” [OR: 0,392; IC95%: 0,222 a 0,691; ($p = 0,001$)]. No se encontró asociación estadísticamente significativa con otros parámetros estudiados, como infección nosocomial, DBP, ROP, etc.

Otros estudios, si bien con pacientes mayores, han encontrado resultados similares. Así, el trabajo de Miller y cols. (Miller SS, 2011), en una cohorte de 8.782 RNMBP encontró una proporción de hipotermia al ingreso del 56,2%. En este estudio la hipotermia moderada se asoció a un aumento del riesgo de HIV-MG, y la hipotermia moderada y severa se asociaron a un incremento en el riesgo de mortalidad. Sin embargo, el estudio de Laptook y cols. (Laptook AR, 2007), con una temperatura media al ingreso de $35,9 \pm 1$ °C (rango 28 a 39,6 °C) y una proporción de pacientes con temperatura < 36°C del 46,9%, no encontró asociación con la HIV-MG grave, pero sí con sepsis tardía. Donde sí coincide con nuestro trabajo es en un incremento del riesgo de muerte por cada °C menos de temperatura al ingreso.

A pesar de todas las medidas utilizadas para la prevención de la pérdida de calor en el RN, la hipotermia al ingreso en la UCIN es un acontecimiento frecuente (O'Donnell CPF, 2012). La importancia y las estrategias más apropiadas para la prevención de la pérdida de calor en la estabilización inicial del RN han sido puestas de relieve por instituciones y organismos nacionales e internacionales, estando recogidas en guías oficiales como el Programa de Reanimación Neonatal de la Academia Americana de Pediatría (AAP, 2000), la actualización de 2005 de las recomendaciones del International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR, 2005), el European Resuscitation Council (Nolana JP, 2010), y en el Manual de Reanimación Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología (Burón E, 2007). Sin embargo, un reciente estudio en nuestro país, llevado a cabo en 2007, puso de relieve la variabilidad de la práctica clínica en este terreno (Iriando M, 2009). Así, la monitorización de la temperatura durante la reanimación en sala de partos era llevada a cabo de forma "ocasional o nunca" en el 81% de los centros encuestados, y la utilización de envolturas de plástico (polietileno o bolsas de poliuretano) sólo eran utilizadas en el 31% de los mismos: 21% entre los centros de nivel I-II y 38% en los de nivel III.

Por regla general, se acepta que el rango de temperatura óptima para cualquier neonato es aquel que minimiza el estrés fisiológico y el consumo metabólico, habiéndose establecido en torno a 36,5 – 37°C. El polietileno permite el paso del calor radiante y reduce las pérdidas por evaporación, pero su utilización junto con otras medidas, como las mantas o colchones térmicos, ha generado la preocupación acerca de un posible sobrecalentamiento de los pacientes. Existen datos que indican que la hipertermia moderada tras un insulto hipóxico-isquémico podría empeorar la posible lesión cerebral más allá del periodo de reanimación (Gunn AJ, 2001). En nuestra población, aunque aproximadamente el 80% precisó RCP avanzada, ningún paciente

ingresó con 38°C o más, y sólo un RN lo hizo con $\geq 37,5$ °C. Las revisiones sistemáticas y meta-análisis en este sentido sugieren que las temperatura elevadas al ingreso de los pacientes en las unidades pueden reflejar otros factores, como fiebre materna o infección, más que el hecho de la envoltura en plásticos, y sugieren la necesidad de más estudios (Cramer K, 2005; McCall EM, 2010).

En nuestro trabajo no se recogió de forma sistemática la temperatura de la madre en el momento del parto, ni pudimos objetivar otros factores ambientales, como la temperatura de la sala o la humedad relativa, que son determinantes respecto a la pérdida de calor del RN (Hammarlund K, 1980 y 1982). La determinación de estos parámetros sería fundamental en futuros estudios. Asimismo es preciso señalar que, a pesar de la asociación estadística entre la disminución de la temperatura al ingreso y la morbilidad en el RNMBP referida en los distintos trabajos, no puede establecerse con seguridad una relación causal. Es posible que los pacientes más graves al nacimiento permanezcan más tiempo en las salas de reanimación y estén más expuestos al enfriamiento. Nuevos estudios son necesarios para establecer los mecanismos fisiopatológicos y el nexo de unión entre los diferentes acontecimientos que conducen finalmente a la aparición de esta compleja morbilidad, de etiología sin duda multifactorial y, eventualmente, a la muerte.

Índice de riesgo clínico tras el ingreso (CRIB).

Un “score” o sistema de puntaje que se ha utilizado tradicionalmente para evaluar la estabilidad fisiológica del RN en las primeras 12 horas de vida es el Clinical Risk Index for Babies (CRIB), que tiene en cuenta la EG, el PRN, la máxima y mínima FiO₂ necesarias para mantener una pO₂ adecuada en las primeras 12 horas de vida, el mínimo exceso de base (EB) y la presencia o no de malformaciones (International Neonatal Network, 1993). De acuerdo a este sistema de puntuación, a mayor puntaje mayor inestabilidad fisiológica y, por tanto, mayor gravedad del paciente. Los resultados locales de nuestro estudio se recogen en la Tabla 40 y en la Figura 12 y los poblacionales en la Tabla 83 y Figura 43. Como puede apreciarse, aunque las medianas fueron por término medio 1 punto más altas en cada EG en nuestro medio, en ambos casos se objetivó un descenso progresivo y significativo de las mismas según aumenta la EG ($p < 0,001$). Globalmente, nuestros pacientes presentaron un menor índice de gravedad al ingreso en comparación con los pacientes del estudio EPICure (Costeloe K, 2000), quienes tuvieron una mediana en la puntuación del CRIB de 13, 12 y 8 a las 23, 24 y 25 semanas de EG, respectivamente.

El CRIB, como numerosos otros modelos de predicción multivariantes, combina distintas características individuales de los pacientes con el objetivo de predecir un diagnóstico o resultado determinado (Steyerberg EW, 2009). Estos modelos pueden ser útiles para realizar pronósticos sobre pacientes individuales, para estratificar pacientes en función del riesgo en los ensayos clínicos, o como medida de ajuste o case-mix a la hora de comparar distintas poblaciones en estudios de calidad (Dorling JS, 2005).

Además del PRN y la EG, otras variables han mostrado ser útiles en la predicción de la supervivencia, como el peso adecuado a la EG, el sexo femenino, raza diferente a la blanca, ausencia de malformaciones congénitas, la utilización de esteroides prenatales, una puntuación alta en el test de Apgar a los 5 minutos, la temperatura normal al ingreso y parámetros clínicos y de laboratorio indicativos de un mejor estado respiratorio (Medlock S, 2011). No obstante, en opinión de estos últimos autores, se debe ser cauto cuando se utilizan modelos que incluyen variables subjetivas, como el Apgar, y aquellas que se pueden ver afectadas por las elecciones terapéuticas. Los fetos y los niños que aparenten tener menos probabilidades de sobrevivir pueden ser tratados de forma diferente y esto puede dar lugar a diferencias en morbimortalidad.

Además de las variables conocidas prenatalmente, en nuestro trabajo estudiamos las variables conocidas postnatalmente, con potencial asociación con la supervivencia de los pacientes (Tablas 73 a 76 para los datos locales y 105 para los poblacionales). Tras la evaluación mediante regresión de Cox por pasos adelante condicional, solamente la temperatura al ingreso y el CRIB resultaron significativos en nuestro medio (Tabla 77), mientras que a nivel poblacional, con un mayor número de pacientes, también el parto mediante cesárea, el Apgar a los 5 minutos y la necesidad de intubación en sala de partos, lo fueron (Tabla 106).

Numerosos estudios han mostrado una mayor capacidad predictiva de mortalidad / supervivencia del CRIB frente al PRN o EG aislados. Sin embargo, se ha criticado la inclusión de algunos parámetros como la FiO_2 máxima y mínima necesarias durante las primeras 12 horas, ya que se presta a variabilidad en función de las prácticas de las distintas unidades, pudiendo, por tanto, no ser un criterio objetivo de gravedad. Asimismo, el PRN sin tener en cuenta si el niño presenta retraso del crecimiento intrauterino, puede sesgar los resultados, ya que niños de bajo peso pero más maduros tenderían a presentar una mayor tasa de supervivencia. Una actualización de este score, el CRIB II (Parry G, 2003) excluyó la FiO_2 máxima y mínima, e incluyó la

temperatura al ingreso, en un intento de simplificar el sistema de puntaje, evitar los sesgos debido a las intervenciones iniciales y mejorar su capacidad predictiva. Los resultados, sin embargo, han sido en parte corroborados por algunos autores y refutados por otros muchos (Dorling JS, 2005; Bühner C, 2008; Medlock S, 2011).

El hecho de que una variable permanezca o no en el modelo final depende de su capacidad para discriminar los supervivientes de los que no sobreviven, lo cual está influido en parte por la prevalencia de la variable en la población (Medlock S, 2011). Así, por ejemplo, es conocida la eficacia de los esteroides prenatales en la disminución del SDR y la mortalidad entre los RN de 24 a 34 semanas de EG. Sin embargo, la alta tasa de utilización de los mismos podría hacer que la población fuera homogénea respecto de esta variable, al igual que si se utilizaran raramente. Esta es la razón de que no estén en muchos de los modelos predictivos publicados. En nuestro estudio su utilización se incrementó del 28,6% a las 23 semanas hasta alrededor del 80% en las madres de 24 a 26 semanas (Tabla 31). Esta podría ser la razón de que aparezca en nuestro modelo sobre factores conocidos prenatalmente junto con la gestación múltiple (Tabla 70). Sin embargo, la inclusión de otras variables conocidas postnatalmente también puede influir en la capacidad discriminativa de las anteriores. En nuestro estudio, de hecho, la temperatura al ingreso y el CRIB resultaron los parámetros más robustos (Tabla 77 y 106).

En cualquier caso, el objetivo del presente estudio no fue elaborar un modelo con capacidad pronóstica precisa para la supervivencia de nuestros pacientes, ni la metodología empleada hubiera sido la apropiada para ello. No obstante, nuestro resultados están en la línea de otros trabajos previamente publicados. La mayor parte de los autores están de acuerdo en que estos sistemas de puntaje de gravedad tienen más una utilidad para la clasificación y comparación de resultados entre unidades, que para la toma de decisiones en pacientes individuales. En este sentido, la revaloración permanente de la situación clínica del paciente es más útil en la toma de decisiones que una valoración puntual aislada.

Una discusión más en profundidad de los sistemas de valoración pronóstica de los pacientes está fuera de los objetivos del presente trabajo.

Morbilidad respiratoria.

La gran mayoría de los pacientes incluidos en este estudio presentaron SDR de acuerdo a la definición operativa adoptada en el mismo, tanto a nivel local (93,8%) (Tabla 42), como poblacional (87,2%) (Tabla 85), con una discreta disminución en la incidencia conforme aumenta la EG. En algunas ocasiones el diagnóstico no pudo establecerse con certeza, de acuerdo a las definiciones operativas, debido a la no realización de radiografía de tórax en aquellos que fallecieron muy precozmente o en los que se limitaron las medidas terapéuticas.

Asimismo, la mayor parte de ellos, el 84,5% en el HUMIC (Tabla 42) y el 86,6% en la SEN1500 (Tabla 85), recibieron SF en algún momento. Aunque el beneficio de la administración de SF por debajo de las 26 semanas de EG ha sido cuestionado en base a razones fisiológicas, en la práctica ha mostrado ser beneficioso en este grupo de pacientes (Ferrara TB, 1994; El-Metwally D, 2000). La frecuencia de su utilización en estudios recientes es similar a la nuestra: 84% en el estudio EPICure (Costeloe K, 2000) y 78% en el EPIBEL (Vanhaesebrouck P, 2004), aunque estos últimos autores refieren que las tasas de mortalidad no estuvieron influidas por su uso, al contrario que en el estudio de Ferrara (Ferrara TB, 1994), en el que la supervivencia aumentó del 55% al 73% en los niños tratados. El diseño de nuestro trabajo fue epidemiológico, por lo que nuestros datos no permiten evaluar la influencia del SF en la supervivencia. De hecho, la mortalidad fue mayor entre los más inmaduros, que a su vez eran quienes, proporcionalmente, más SF habían recibido (Tabla 42 y Figura 14). Tampoco encontramos relación entre la administración de SF y la supervivencia libre de DBP o de otras complicaciones mayores.

Durante el periodo de estudio era práctica habitual en nuestro centro administrar SF en sala de partos a todos los pacientes menores de 26 semanas de EG, y a los menores de 28 semanas que precisaran intubación durante la RCP. Como resultado de ello, el 47,3% de nuestros pacientes recibieron SF en sala de partos o quirófano (Tabla 37), tasa muy superior a la que encontramos a nivel nacional, que fue del 19,4% (Tabla 80). Estas diferencias se pueden deber a criterios organizativos y a la diferente protocolización de cada unidad. Si bien es cierto que, cuando está indicada, la administración del SF ha de ser lo más precoz posible, en el momento actual la recomendación estándar es administrarlo de rescate tras la estabilización inicial del RN, excepto en el caso de prematuros extremos cuyas madres no recibieron corticoides para maduración pulmonar fetal, y en los que necesiten intubación en sala

de partos, en cuyo caso se debería administrar el SF en ese momento (Sweet DG, 2013).

El tratamiento con SF, tanto profiláctico como de rescate, reduce el riesgo de síndrome de escape aéreo y la mortalidad neonatal (Soll RF, 2000). En nuestro medio, la incidencia de neumotórax en esta población de RN extremadamente prematuros fue del 7,0% (Tabla 42), algo inferior a la que encontramos en el estudio poblacional, que fue del 9,7% (Tabla 85), con una disminución significativa a medida que aumenta la EG en este último caso. La incidencia de neumotórax no suele ser reportada de forma sistemática en la literatura. Sin embargo, nuestros resultados poblacionales (Tabla 85) son muy similares a los referidos por la VON (Horbar J, 2012): 12%, 10%, 7,5% y 6%, a las 23, 24, 25 y 26 semanas, respectivamente, para el año 2010.

No obstante, en nuestro centro la proporción de niños con neumotórax entre los que fallecieron 6/60 (10%) fue el doble de su incidencia entre los que sobrevivieron 3/68 (4,41%). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa debido probablemente al escaso número de niños incluidos. Sin embargo, entre los pacientes incluidos en la SEN1500, la proporción de niños con neumotórax entre los que fallecieron fue del 15,7% frente al 4,8% entre los que sobrevivieron ($p < 0,001$) (Tabla 109).

Tabla 109. Neumotórax y mortalidad en ≤ 26 semanas de EG (SEN1500).

Neumotórax	Supervivencia		Total
	SI	NO	
Si	86 (4,8%)	225 (15,7%)	311
No	1.695 (95,2%)	1.205 (84,3%)	2.900
Total	1.781 (100%)	1.430 (100%)	3.211

Chi-cuadrado de Pearson: 107,838 ($p < 0,001$).

Algunos autores (Vanhaesebrouck P, 2004) han sugerido que ciertas variables clínicas, como el síndrome de escape aéreo de inicio precoz o la FiO₂ mínima elevada durante las primeras horas de vida, se asocian con mortalidad y con morbilidad neurológica. Por este motivo podrían ser considerados marcadores de riesgo y ser útiles, al menos parcialmente, en la toma de decisiones informadas tras el nacimiento, como por ejemplo a la hora de considerar la retirada del soporte vital en UCIN.

Entre las estrategias recientemente recomendadas para disminuir la incidencia de DBP se encuentran evitar la intubación, una menor utilización de SF profiláctico y el uso de estrategias de soporte respiratorio no invasivo (Pfister RH, 2012). En nuestro estudio encontramos una frecuencia global de intubación durante la RCP similar en nuestro centro: 79,8% (Tabla 37) y a nivel poblacional: 76,8% (Tabla 80). Asimismo, constatamos una disminución progresiva en la proporción de pacientes intubados en sala de partos conforme aumenta la EG y en los que recibieron SF profiláctico, a excepción del grupo de 22 semanas de la SEN1500, en el que se fue menos activo durante la RCP. En nuestro centro la proporción de niños que estaban con ventilación no invasiva a las 24 horas de vida aumentó del 0% a las 23 semanas a un 35,3% a las 26 (Tabla 42 y Figuras 14). Este dato no fue registrado de forma sistemática en la base de datos nacional.

Es difícil comparar la incidencia de SDR o la administración de SF profiláctico con otros estudios debido a las diferentes definiciones operativas o prácticas clínicas protocolizadas en los diversos centros. Por ejemplo, en el trabajo de Stoll y cols., llevado a cabo en 20 centros del NICHD (Stoll BJ, 2010), a diferencia de nuestro estudio, se definió SDR en base a los hallazgos clínicos y la necesidad de oxígeno o soporte respiratorio durante ≥ 6 horas en las primeras 24 horas. Sin embargo, los resultados en algunos aspectos más objetivamente comparables fueron similares. Así, la proporción del niños con ventilación no invasiva a las 24 horas de vida aumentó del 3% a las 23 semanas, al 33% a las 26 semanas de EG (Stoll BJ, 2010).

La comparación entre los pacientes supervivientes que permanecían dependientes de oxígeno a las 36 semanas de EPM se muestra en la Tabla 110 (para la comparación con otros estudios véase también la Tabla 9):

Tabla 110. Dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM.

	22 sem	23 sem	24 sem	25 sem	26 sem
HUMIC	-	100	62,5	42,9	34,5
SEN1500	100	72	54,5	45,6	35,2
NICHD* (Stoll BJ, 2010)	85 (0-100)	73 (35-100)	69 (31-100)	55 (20-100)	44 (19-100)

* Promedio y rango entre los hospitales participantes.

En nuestro estudio no diferenciamos entre DBP leve, moderada o grave, ni utilizamos el criterio de definición fisiológica de DBP (Walsh MC, 2004). La utilización de estas definiciones o categorización podría dar lugar a cambios significativos en las tasas reportadas. De hecho, la DBP leve incluye todos los niños que precisaron oxigenoterapia a los 28 días de vida y que ya no la necesitaron a las 36 semanas de EPM o al alta (lo que ocurriera antes). Esto quiere decir que el 100% de nuestros pacientes \leq 24 semanas y más del 80% de los de 25 y 26 semanas de EG que, tanto locales como a nivel poblacional, habrían tenido al menos una DBP leve, ya que a los 28 días de vida, o bien habían fallecido ya, o se encontraban recibiendo oxigenoterapia (Tablas 44 y 85). Como se comentó en la introducción, la definición de dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM, a pesar de discriminar menos la gravedad real de los pacientes, es más útil desde un punto de vista epidemiológico, por su uso más generalizado y por la posibilidad, por tanto, de comparar diferentes estudios.

Otro aspecto relevante a la hora de comparar resultados es la influencia que la mortalidad podría tener sobre las tasas de dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM en los supervivientes. Por este motivo es preferible referirse a la “supervivencia libre de DBP” o “supervivencia sin dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM”. En este sentido nuestros resultados son muy similares a los poblacionales, con un evidente y significativo incremento de las mismas a medida que avanza la EG y un promedio del 34,9% (HUMIC) (Tabla 45 y Figura 15) y del 30,4% (SEN1500) (Tabla 85 y Figura 46).

La asociación del uso de esteroides postnatales con un menor crecimiento cerebral y con alteraciones en el neurodesarrollo, ha conducido a una utilización más restringida de los mismos. El uso “precoz” (en la primera semana de vida) o “tardío” (después del 8º día) de los corticoides para la prevención o tratamiento de la DBP ha sido evaluado en numerosos ensayos clínicos y en varios meta-análisis (Halliday HL, 2009a,b). La utilización precoz se asoció con un incremento del riesgo de PCI (RR: 1,45; IC95%: 1,06 – 1,98), mientras que con la administración tardía se observaron alteraciones en el examen neurológico, pero no afectación neurosensorial, ni PCI. Sin embargo, entre los pacientes con alto riesgo de desarrollar DBP (> 65%), la utilización de esteroides disminuye la incidencia de muerte o PCI (Doyle LW, 2005).

En nuestro centro llevamos a cabo una utilización restringida de los mismos desde hace algunos años. No obstante, en este grupo de prematuros al límite de viabilidad y

con riesgo de DBP elevado se administraron en el 25% y 21,7% de los niños de 23 y 24 semanas, descendiendo al 10,6% y 3,9% en los de 25 y 26 semanas, respectivamente (Tabla 42). En promedio la utilización de corticoides para la prevención o tratamiento de la DBP en este grupo de pacientes en nuestro centro fue del 10,9%, algo inferior al 15% que encontramos en el estudio nacional (Tabla 85). Estas proporciones son significativamente inferiores a las mostradas en otros estudios como el de Costeloe y cols., con un 38,8% de utilización de esteroides postnatales en RN \leq 25 semanas (Costeloe K, 2000).

Ductus Arterioso Permeable.

La incidencia de DAP y los tratamientos llevados a cabo en nuestros pacientes se muestran en la Tabla 46 y en la Figura 16. Globalmente, el 60,5% de los niños desarrollaron un DAP hemodinámicamente significativo en los primeros días de vida, sin diferencias significativas por EG. A nivel nacional encontramos una proporción global similar de diagnósticos de DAP: 58,8% (Tabla 86 y Figura 47). En este caso el estudio estadístico sí evidenció diferencias significativas por EG, a expensas de una menor incidencia en los niños de 22 y 23 semanas de EG. No obstante, parece claro que la explicación más plausible acerca de esta menor incidencia en los niños más inmaduros puede estar en relación con una mayor y más precoz mortalidad en este subgrupo de pacientes, así como con una posible limitación de esfuerzos diagnósticos y terapéuticos entre los mismos.

Al inicio del periodo de estudio algunos de nuestros pacientes recibieron indometacina profiláctica, práctica que fue abandonada poco después debido a la falta de evidencias sobre sus beneficios a largo plazo (Fowlie PW, 2010). En esta revisión de la Cochrane se pone de manifiesto que la administración profiláctica de indometacina reduce la incidencia de DAP sintomático (RR: 0,44; IC95%: 0,38 a 0,50) y la necesidad de cierre quirúrgico (RR: 0,51; IC95%: 0,37 a 0,71), así como de la aparición de HIV-MG grave (RR: 0,66; IC95%: 0,53 a 0,82). Sin embargo, no pudo demostrarse una disminución de la mortalidad (RR: 0,96; IC95%: 0,81 a 1,12), o en el resultado combinado de muerte o discapacidad severa en el neurodesarrollo a los 18 a 36 meses (RR: 1,02, IC95%: 0,90 a 1,15).

El manejo del DAP, una vez establecido, es controvertido. Algunos clínicos prefieren el tratamiento precoz, en los primeros días, con el objetivo de prevenir complicaciones hemodinámicas, respiratorias y a otros niveles, mientras que otros prefieren un manejo

expectante en el convencimiento de que un alto porcentaje de ellos se cerrará espontáneamente, sin mayores complicaciones, evitando así los posibles efectos secundarios de las medicaciones o la intervención quirúrgica. De hecho, Koch y col. mostraron que aproximadamente el 15% de los DAP se cierran espontáneamente en niños menores de 25 semanas de EG, y hasta el 75% en los mayores de 29 (Koch J, 2006).

La práctica habitual en nuestro centro, en el momento actual, es la administración de ibuprofeno cuando el niño es menor de 1000 g, recibe ventilación mecánica y presenta alteraciones hemodinámicas que hacen necesario el soporte vasoactivo. Únicamente se someten a cirugía tras el fracaso de dos tandas de ibuprofeno, si la situación clínica se mantiene. Con estos criterios, el cierre quirúrgico fue necesario aproximadamente en el 25% de los niños de 23 y 24 semanas (el 40% de los diagnosticados de DAP), y en el 15 – 19% de los de 25 y 26 (el 28 – 30% de los diagnosticados de DAP), cifras muy similares a las reportadas en otros estudios (Stoll BJ, 2010) (Nótese que en la Tabla 46 los % están referidos al total de niños para cada EG).

En el análisis de los datos de la SEN1500, a pesar de una incidencia global similar a la nuestra, la proporción de niños tratados tanto médica como quirúrgicamente fue ligeramente inferior (Tabla 86 y Figura 47). Una vez más, la diferente protocolización de los servicios y las controversias acerca del manejo del DAP previamente referidas podrían ser la causa de esta variabilidad en la práctica clínica (Benitz WE, 2010). No está claro si la asociación del DAP con otras patologías se deben al propio DAP, a los tratamientos empleados o a la propia inmadurez de los niños (Bose CL, 2006). El estudio de Chorne y cols. (Chorne N, 2007) encontró que la mayoría de la morbilidad neonatal relacionada con el DAP y su tratamiento podía ser explicada por la inmadurez gestacional, aunque la ligadura quirúrgica del mismo sí se asoció de forma independiente con el desarrollo de EPC.

Por otra parte, un reciente “network” metanálisis comparando indometacina frente a ibuprofeno y frente a placebo (Jones LJ, 2010), concluyó que la administración intravenosa de ambos fármacos por encima de las 24 horas de vida consiguió cerrar el DAP, pero no otros beneficios a corto plazo, al mismo tiempo que el ibuprofeno podría incrementar el riesgo de EPC. Los autores sugieren que estudios de buena calidad acerca de los efectos del tratamiento sobre la morbilidad, la mortalidad y el neurodesarrollo son necesarios de manera urgente.

Lesión cerebral.

Aunque las alteraciones neurosensitivas se utilizan para medir el resultado y la eficacia de los cuidados neonatales en RNMBP, aquellas no siempre son indicativas de limitaciones funcionales, como trastornos del aprendizaje y alteraciones del comportamiento y, por tanto, no siempre predicen discapacidad significativa posterior en la infancia, ni calidad de vida (Butler C, 1999; Msall ME, 2000a). Sin duda, otros factores biológicos y ambientales pueden tener un efecto importante en este sentido. No obstante, de los factores estudiados, diversos autores encuentran que la variable que más fuertemente se asocia con un mal resultado es la lesión cerebral (HIV-MG grados 3 y 4, y LPV quística) (Luu TM, 2009; Farooqi, 2011).

En nuestra unidad es manejo estándar la realización de ecografía cerebral en las primeras 72 horas de vida en todos los pacientes, con controles posteriores en función de los hallazgos. Solamente en siete niños no se pudo realizar el estudio por haberse producido antes su fallecimiento. En total, 122 pacientes (94,6%) tienen al menos un estudio ecográfico realizado (Tabla 47). La incidencia y los grados de HIV-MG se muestran en la Tabla 48 y Figuras 17 y 18. Como puede apreciarse en las mismas, si exceptuamos el grupo de 23 semanas de EG que es poco representativo por el escaso número de pacientes incluidos, la incidencia disminuye conforme avanza la EG. Globalmente, las HIV-MG severas (grados 3 y 4) se produjeron en el 24 % del total de RN \leq 26 semanas de EG (25,4% si consideramos únicamente los 122 niños con estudios ecográficos realizados), tasa totalmente superponible a la de otros trabajos similares, como el estudio EPIBEL (Vanhaesebrouck P, 2004) con un 24,9%. En el estudio que llevamos a cabo con los datos de la SEN1500, la incidencia de HIV-MG grave fue del 21,8% sobre el total de RN ingresados en UCIN (Tabla 87). No obstante, teniendo en cuenta que sólo se realizaron estudios ultrasonográficos en el 90,7% de los pacientes ingresados, la proporción de HIV-MG grave fue de 24,3% (706 pacientes de 2.905 con ecografías realizadas). En la Figura 48 puede apreciarse también cómo la incidencia de la misma disminuye de forma significativa con el aumento de la EG.

Otros estudios con base poblacional de cohortes de prematuros de 23 a 25 semanas de EG con seguimiento a largo plazo, como el EPICure británico y el EPIPAGE francés, no encontraron diferencias significativas en los resultados, a pesar del diferente manejo clínico, incluyendo la actitud inicial tras el nacimiento (Bodeau-Livinec F, 2008). Antes del ingreso en UCIN, la mortalidad entre los RNV fue menor en el EPICure (25%) que en el EPIPAGE (34%), pero mayor tras dicho ingreso (45% frente

al 29%, respectivamente), de manera que no hubo diferencias en la supervivencia al alta hospitalaria tras ajustar por EG. El riesgo de lesiones cerebrales severas en pacientes ingresados fue del 24% en ambos estudios, mientras que entre los supervivientes fue del 17% y del 11% en el EPICure y en el EPIPAGE, respectivamente. A los 24 – 30 meses el riesgo de PCI fue del 20% vs 16%, y el retraso cognitivo (Score < 70 en el Kaufman-ABC test) a los 5 – 6 años, del 10% frente al 14% en cada uno de estos estudios. Los autores concluyen que, a pesar de las diferentes formas de limitación de los cuidados intensivos, los resultados no varían significativamente en la población de prematuros extremos (23 a 25 semanas de EG).

En nuestro trabajo no se recogieron de forma sistemática las indicaciones y los procedimientos de limitación de esfuerzos terapéuticos cuando éstos se llevaron a cabo, por lo que no podemos analizar de qué forma podrían haber influido en los resultados. Sin embargo, es posible que la HIV-MG grados 3 y 4 haya tenido un papel importante en la mortalidad directa o como resultado de la adecuación de esfuerzos terapéuticos, ya que su incidencia entre los niños ingresados en UCIN fue del 25,4% (31/122), mientras que entre los supervivientes fue del 13,2% (9/68), hallazgos muy similares al estudio EPIBEL: 25% y 12%, respectivamente y a nuestros resultados poblacionales (SEN1500): 24,3% y 11,6%.

De nuevo, dado que la mortalidad puede condicionar la incidencia de daño cerebral en los supervivientes, sin duda es más informativo expresar la supervivencia sin lesión cerebral mayor combinada (HIV-MG grave y/o LPV). En este sentido los datos de nuestro centro muestran un incremento progresivo y significativo de la misma conforme avanza la EG y son totalmente superponibles a los resultados poblacionales (ver Figuras 19 y 49).

Finalmente, es preciso enfatizar que la frecuencia de secuelas y efectos adversos discapacitantes en general dependen de múltiples factores, entre ellos las prácticas y formas de actuación de los profesionales sanitarios. Así, estas lesiones intracraneales pueden variar del orden de hasta cuatro veces en función del tipo de hospital y de la UCIN donde se asista al paciente, así como de la gravedad del niño al ingreso y de la administración o no de ciertas terapias pre o postnatalmente. Otros factores, como la utilización escrupulosa de analgesia y sedación, la mínima manipulación de los niños, el control y manejo riguroso de los problemas hemodinámicos y respiratorios, etc., también pueden influir en la mayor o menor incidencia de complicaciones neurológicas, debido a una menor capacidad de autorregulación del flujo sanguíneo

cerebral en estos pequeños. Todo esto señala que estas complicaciones no son únicamente función del peso o la edad gestacional, sino de muchos otros factores.

Retinopatía de la Prematuridad (ROP).

Los datos referentes a la ROP son especialmente difíciles de comparar con los procedentes de otros estudios, a pesar del intento de sistematizar las clasificaciones (Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 1984; The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity 1987). En nuestro centro seguimos las recomendaciones de la SEN para el cribado (Castro Conde JR, 2009), sin embargo algunos pacientes son trasladados, dados de alta o fallecen antes de la realización del mismo, razón por la cual la proporción de niños con estudio oftalmológico es sólo del 50,4% del total de ingresados en UCIN (Tabla 50), algo similar a lo que ocurre en el conjunto del territorio nacional, donde el número de pacientes con estudio oftalmológico antes del alta es del 55,6% (Tabla 89). El número de pacientes que desarrollaron ROP Grado ≥ 3 sobre el total de ingresados fue 22 (17,1%). Ahora bien, si consideramos solamente el número de niños con examen oftalmológico realizado la proporción sería de 22/65 (33,8%). Algunos pacientes, seguidos de forma ambulatoria por alto riesgo de ROP, fueron diagnosticados posteriormente, e incluso recibieron laserterapia o tratamiento con VEGF intraocular, pero dada la sistemática de recogida de datos de este estudio, no fue posible incluirlos en el análisis.

Las distintas formas de tratamiento, así como la posible variabilidad en las indicaciones también dificultan la comparación entre distintos centros (Tabla 10). En nuestro estudio 18 pacientes recibieron laserterapia, lo que supone un 14% del total de ingresados, pero un 27,7% entre los que se realizó examen oftalmológico. Estas cifras no parecen variar significativamente de otros datos publicados, sin embargo, un análisis más preciso no parece practicable por los motivos reseñados. Por ejemplo, Stoll y cols. (Stoll BJ, 2010) ofrecen datos sobre pacientes que permanecen en el hospital a los 28 días de vida, los cuales tienen estudios oftalmológicos entre el 91 y 96% para las diferentes EG. Si comparamos nuestros datos con los de este estudio, utilizando como denominador el número de pacientes con exámenes realizados, en nuestro centro se llevaron a cabo más intervenciones quirúrgicas globalmente (Tabla 111).

Tabla 111. Intervención para ROP entre pacientes con examen oftalmológico.

ROP que requiere intervención (%)	23 sem	24 sem	25 sem	26 sem
Stoll BJ, 2010.	40	35	17	9
Nosotros	33,3	42,8	39,1	15,6

Un detalle interesante de este último estudio es que durante los años 2006-2007 recogen los resultados oftalmológicos al alta o a los 120 días. De un total de 2.630 niños, el 39% tiene resultados “favorables”, el 7% “desfavorable”, y un 53% “indeterminado”, es decir, que no alcanzan criterios para cirugía o que aún son inmaduros y requieren nuevos controles de forma ambulatoria (Stoll BJ, 2010). Esto pone de relieve la importancia del seguimiento tras el alta y sugiere la posibilidad de que los datos epidemiológicos se modifiquen en función de sus resultados.

Es preciso no perder de vista que la ROP severa se ha asociado con alteraciones visuales posteriores (O'Connor AR, 2002) y discapacidad funcional (Msall ME, 2000a). En el reciente trabajo de Farooqi y cols. (Farooqi, 2011) se estudió, en RNPT < 26 semanas de EG, la relación entre lesión cerebral (HIV-MG grados 3 y 4, y LPVq), DBP (dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM) y ROP grave (grados 3 y 4), de forma independiente o asociadas, con los resultados adversos a los 11 años de vida en pacientes que sobrevivieron las 36 semanas de EPM. Se definió discapacidad mayor como la presencia de PCI moderada o discapacitante; alteraciones visuales severas, incluyendo ceguera uni o bilateral; hipoacusia moderada, severa o profunda que requiera amplificación; o necesidad de educación especial como medida de retraso mental importante. En el análisis univariante, cada uno de estos factores, así como cualquier combinación de dos de ellos y, por supuesto, la presencia de los 3 en un mismo paciente, supusieron un incremento significativo del riesgo de evolución adversa. Concretamente, para la ROP severa la proporción de pacientes con resultado adverso a los 11 años fue del 50% en comparación con el 20% entre los pacientes que no la habían presentado [OR 3,9 (IC 95%: 1,5 - 10,1), p = 0,004]. En la regresión logística multivariante, tras ajustar por la morbilidad, el sexo y la EG, la lesión cerebral y la ROP severa, pero no la DBP, continuaron fuerte e independientemente asociados con el riesgo de resultado adverso a los 11 años.

Una situación especialmente grave es la constituida por la ROP umbral, la cual se sigue de unas tasas elevadas de alteraciones en el neurodesarrollo, dificultades en el

aprendizaje e incluso sociales, según demostraron Msall y cols. (Msall ME, 2004), sobre todo cuando hay un resultado visual desfavorable (ceguera o agudeza visual por debajo de 6,4 ciclos por grado o mayor de una octava por debajo del rango normal según el examen de agudeza visual de Teller) (Teller Acuity Card Handbook, 1986). Pero incluso cuando el resultado visual fue favorable, los pacientes con antecedentes de ROP umbral presentaron necesidades de educación especial en el 27% de los casos y el 48% mostró desempeño académico por debajo del nivel que le correspondía.

Finalmente es interesante reseñar que el aumento en el número de ingresos y en la supervivencia al alta hospitalaria de RN ≤ 25 semanas de EG que mostró el estudio EPICure 2 (2006) respecto al EPICure 1 (1995), 53% frente a 40%, no se acompañó de un aumento significativo en las complicaciones neonatales graves en los supervivientes. Sin embargo, la proporción de pacientes que recibieron tratamiento por ROP severa se incrementó de un 15% aproximadamente, a un 23% (Costeloe KL, 2008). Estos datos no significan necesariamente un aumento de la incidencia de ROP grave, sino que pueden reflejar un cambio en la decisión de tratar más precozmente a los pacientes. A pesar de ello, estos pacientes siguen constituyendo un grupo de alto riesgo para el desarrollo de alteraciones neurosensoriales en el futuro.

Infecciones bacterianas y fúngicas.

La incidencia de sepsis precoz y tardía confirmada bacteriológicamente no fue elevada en nuestro centro (4,7% y 30,2%, respectivamente) (Tabla 51). Como se comentó en la introducción, la tasa de sepsis nosocomial aumenta a menor EG, habiéndose reportado incidencias de alrededor del 50 - 60%, en menores de 26 semanas (Stoll BJ, 2010). Otros autores, sin embargo, han encontrado cifras más próximas a las nuestras cuando se tienen en cuenta las sepsis confirmadas (25%), aunque también refieren tasas elevadas de “sospecha de sepsis” (31%). En nuestro estudio no se cuantificó la incidencia de “sospecha de sepsis”, pero la mayoría de estos pacientes recibieron antibioterapia empírica en alguna ocasión por deterioro clínico, aunque finalmente los hemocultivos resultaran negativos.

Respecto a la mayor incidencia de infecciones en EG inferiores, sólo pudimos comprobarlo para la sepsis precoz, aunque el escaso número de episodios hizo que no fuera estadísticamente significativo. En cuanto a las sepsis tardías, no observamos diferencias por EG en el número de pacientes que presentaron al menos un episodio.

Sin embargo, al no registrarse el número total de episodios no es posible distinguir si, efectivamente, los de menor EG presentaron mayor número o no. En nuestro medio no encontramos asociación entre la presencia de infección precoz o tardía y la mortalidad, ni con la estancia total de los pacientes supervivientes.

Como se comentó anteriormente, a nivel poblacional (datos SEN1500) la incidencia de sepsis neonatal precoz con hemocultivo positivo fue del 7%, algo superior a la encontrada en nuestro medio, al igual que las sepsis tardías por gérmenes distintos a *Estafilococo epidermidis* que fue del 24%. Las sepsis nosocomiales por *Estafilococo epidermidis* afectaron al 29,3% de los pacientes y las fúngicas al 8,9%. Dado que se contabilizaron los pacientes con al menos un episodio de sepsis, y no el número total de ellas, ni la incidencia ajustada por días de estancia, no es posible relacionar dicha incidencia con la EG de los pacientes. Sin embargo, en este conjunto de pacientes sí encontramos una estancia significativamente más alta entre los supervivientes que presentaron al menos un episodio de sepsis tardía (media \pm DS): $103,8 \pm 36$ días, frente a $85,8 \pm 28$ días.

Enterocolitis Necrosante y aspectos nutricionales.

En nuestro centro un total de 19 pacientes (14,7%) presentaron NEC (estadio IIc o superior, según nuestra definición operativa) (Tablas 12 y 52). De ellos, 9 (7%) recibieron sólo tratamiento médico y los otros 10 (7,8%) precisaron intervención quirúrgica (todos ellos drenaje peritoneal). La Tabla 52 muestra la distribución de dichos eventos, así como la incidencia de PGIF, por EG y los totales en todo el grupo. Salvo una mayor incidencia de NEC entre los niños de 23 semanas de EG, no encontramos diferencias significativas entre el resto de EG estudiadas.

Los resultados poblacionales derivados de los datos de la SEN1500 relativos a la incidencia de NEC, PGIF e intervenciones quirúrgicas, son totalmente superponibles a los de nuestro centro (Tabla 91), que además son similares a otros reportados en la literatura. Como se mencionó en la introducción, la prevalencia puede llegar al 11,5% en los menores de 750 g. (Holman RC, 2006). De hecho, en el estudio EPIBEL, la proporción de pacientes que precisó intervención quirúrgica por NEC o perforación intestinal fue del 14,5% de los ingresados en UCIN o del 15,9% de los supervivientes, algo superior a la encontrada en nuestro estudio. En cuanto a la distribución por semanas de EG, nuestros datos son similares a los de Stoll y cols. (Stoll BJ, 2010) (Ver Tablas 11, 52 y 91).

La mortalidad entre los pacientes que presentaron NEC fue mayor que entre los que no la presentaron: 11 de 19 (57,9%) frente a 50 de 110 (45,5%), así como entre los que precisaron cirugía por este motivo frente a los que no la necesitaron: 6 de 10 (60%) frente a 53 de 117 (45,3%), aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística (Tablas 55 y 56). Sin embargo, a nivel poblacional, con porcentajes de mortalidad similares: 53,5% entre los pacientes con NEC y 43,0% entre los que no la presentaron, las diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). También ocurrió así respecto de los pacientes que precisaron intervención quirúrgica, con una mortalidad del 53,9% frente al 43,9% de los que no la precisaron ($p = 0,002$).

En nuestro centro no encontramos mayor incidencia de sepsis precoz o tardía entre los pacientes con NEC (Tablas 53 y 54). No obstante, a nivel poblacional sí encontramos una mayor frecuencia de pacientes con al menos un episodio de sepsis tardías entre los que presentaron NEC: 19,4% vs 7,1% ($p < 0,001$).

Un factor protector frente al desarrollo de NEC es la alimentación con leche materna o de donante (Sisk PM, 2007; Quigley MA, 2007), por lo que ésta es utilizada preferentemente en nuestra unidad, siempre que está disponible. Sin embargo, este dato no fue recogido de forma sistemática para su análisis. Por otra parte, un inicio precoz de la nutrición enteral en cantidades pequeñas (nutrición enteral trófica) también se ha sugerido como un potencial factor protector frente a NEC. No obstante, ni la nutrición enteral trófica ni la progresión rápida en el incremento de la nutrición enteral han demostrado ser definitivamente beneficios en la reducción de la NEC, aunque sí en la disminución del tiempo hasta nutrición enteral total y, por tanto, en la necesidad de NPT y en la estancia hospitalaria (Tyson JE, 2005; Bombell S, 2009; Morgan J, 2011).

En nuestros pacientes se inició nutrición enteral trófica tan pronto como los pacientes se consideraron suficientemente estables. La mediana fue a los 4 días, con un amplio rango (1 – 48 días), pero sin diferencias significativas entre las diferentes EG (Tabla 57). Sin embargo, sí pudimos observar una más rápida progresión en los incrementos de los aportes orales por mejor tolerancia a EG mayores, de manera que se alcanzaron los 100 ml/kg/día a una mediana de 43,5 días en los niños de 23 semanas que sobrevivieron hasta ese momento, mientras que se alcanzó a los 38, 31 y 28 días, en los de 24, 25 y 26 semanas de EG, respectivamente (Tabla 57). De la misma forma, la duración de la NPT descendió desde 41 y 45 días, en los niños de 23 y 24

semanas, hasta 37 y 30,5 días en los de 25 y 26 semanas, respectivamente (Tabla 57).

Aunque el inicio (media \pm DS) de la nutrición enteral trófica y el momento en que se alcanzaron los 100 ml/kg/día de nutrición enteral fueron más tardíos entre los niños que presentaron NEC frente a los que no ($7,9 \pm 8,8$ vs $5,9 \pm 5,9$ días; y $33,9 \pm 13,2$ vs $30,3 \pm 13,9$ días, respectivamente), estas diferencias, aparte de no ser estadísticamente significativas, pueden deberse a la propia inestabilidad y complicaciones presentadas por los pacientes y no a las estrategias nutricionales, ya que no llevamos a cabo un diseño específico dirigido a estudiar este aspecto. Donde sí encontramos diferencias significativas es en el tiempo total de NPT: $48,5 \pm 9,3$ días en los pacientes con NEC, frente a $34,6 \pm 14,5$ días en los que no la presentaron ($p = 0,01$), lógicamente como consecuencia del propio proceso patológico y de su tratamiento. Es interesante resaltar que entre los supervivientes la ausencia de NEC supuso una reducción media del número de días con NPT de 16 días: diferencia de medias: $-16,0$ (IC 95%: $-27,1$ a $-4,9$) días, lo cual podría tener repercusiones obvias sobre el riesgo de infecciones asociadas a catéter, días de estancia, gastos sanitarios, etc.

De hecho, en un análisis posterior examinamos la estancia hospitalaria en función de la presencia o no de NEC, tanto en supervivientes como en niños que finalmente fallecieron. Los resultados se presentan en las Tablas 112 y 113.

Tabla 112. Estancia hospitalaria en Supervivientes en función de NEC.

NEC	Estancia Media \pm DS	Diferencia de medias (IC 95%)
Si (n = 7)	$121,1 \pm 37,4^*$	$-27,6$ ($-49,1$ a $-6,1$)
No (n = 58)	$93,6 \pm 25,5^*$	

* $p = 0,013$

Tabla 113. Estancia hospitalaria en Éxitus en función de NEC.

NEC	Estancia Media \pm DS	Diferencia de medias (IC 95%)
Si (n = 11)	$42,2 \pm 35,2^*$	$-25,9$ ($-47,4$ a $-4,4$)
No (n = 49)	$16,3 \pm 31,5^*$	

* $p = 0,019$

La Tabla 57 y la Figura 24 muestran la ganancia ponderal de los pacientes hasta los 28 días y las 36 semanas de EPM. Más de la mitad de los pacientes que sobrevivieron y para los que el dato estuvo disponible (57,1%) se encontraban por debajo del percentil 10 de peso a las 36 semanas de EPM. No encontramos diferencias significativas entre las distintas EG (Tabla 58).

El peso medio al alta fue de 2.846 ± 684 g (rango 1990 – 4.630) (Tabla 62 y Figura 28), aunque los pacientes más inmaduros fueron dados de alta con mayor peso, lo que pudiera ser reflejo de su mayor inmadurez clínica. La ganancia ponderal media fue de $20,9 \pm 3,5$ g (rango 13,8 – 30,8) (Tabla 62 y Figura 29). Aunque dicha ganancia media fue aproximadamente un gramo más por cada semana de EG al nacimiento, estas diferencias no fueron significativas. Tampoco encontramos diferencias significativas entre los diferentes grupos en el PC al alta, ni en la magnitud del incremento semanal del mismo (Tabla 62).

No disponemos de datos detallados respecto al inicio de la nutrición enteral trófica, progresión de la alimentación y duración de la NPT a nivel poblacional. No obstante, como puede observarse en las Tablas 57 y 92, el peso tanto a los 28 días, como a las 36 semanas de EPM fue ligeramente superior en nuestros pacientes. De hecho, entre los supervivientes, la ganancia ponderal media en nuestro centro (media \pm DS) fue de $20,9 \pm 3,5$ g frente a $18,7 \pm 4,1$ g de los supervivientes recogidos en la SEN1500 ($p < 0,05$) (Tabla 95 y Figuras 53 y 54). Sin embargo, el peso medio al alta fue por término medio 200 g menor a nivel poblacional (media \pm DS): 2.646 ± 626 g (rango 1.700 – 8.770 g) (Tabla 95).

Estancia hospitalaria.

En la Tabla 61 se muestran las estancias medias por EG y total de los pacientes que sobrevivieron hasta el alta hospitalaria. Se tuvieron en cuenta también los días de estancia en otras unidades diferentes a la nuestra (Lactantes, UEI, etc.) hasta el alta a domicilio. La estancia hospitalaria inicial media del grupo fue de $96,5 \pm 28,0$ días, para los 65 supervivientes, pero como puede apreciarse en dicha Tabla y en la Figura 26 la estancia disminuyó significativamente según avanza la EG (de 160 y 121 días a las 23 y 24 semanas, hasta 91 días a las 25 y 26 semanas de EG) ($p < 0,001$). Estas estancias medias por EG son totalmente superponibles a las que pudimos determinar a nivel poblacional, con una media para el grupo de $98,8 \pm 30,3$ días (Tabla 94).

Entre nuestros pacientes, la EPM media al alta fue de $39,5 \pm 3,8$ semanas, sin embargo, por cada semana adicional de EG al nacimiento entre la 23 y la 25, se redujo la EPM al alta en 3 ó 4 semanas (Tabla 61 y Figura 27) y la estancia hospitalaria total en alrededor de un mes, lo cual constituye un fiel reflejo tanto de la severidad de la enfermedad como de las complicaciones en esta población de RN extremadamente inmaduros. A nivel poblacional la EPM de los pacientes al alta fue similar a la de nuestro medio, $39,9 \pm 4,1$ semanas (Tabla 94), y los descensos en esta conforme aumenta la EG igualmente significativos, si bien con menor variabilidad debido probablemente al mayor número de pacientes incluido (Figura 52).

Mortalidad.

La Tabla 63 y la Figura 30 muestran la mortalidad específica por EG en nuestro centro, apreciándose una disminución progresiva y significativa con el aumento de la misma. Así la mortalidad fue del 62,5% y 69,6% para los RN de 23 y 24 semanas de EG, disminuyendo a 46,8% y 35,3% para los de 25 y 26 semanas, respectivamente ($p = 0,041$). Estos porcentajes son discretamente superiores a los encontrados a nivel poblacional (Tabla 93 y Figura 55).

La edad media al fallecimiento de nuestros pacientes fue de $20,7 \pm 33,3$ días, si bien el rango fue muy amplio (1 – 178 días). La mayoría de los pacientes, 49 de 61 (80%), fallecieron en los primeros 28 días de vida, siendo el periodo más frecuente la primera semana: 25 de 61 (41,0%). Globalmente no encontramos diferencias respecto a la edad en que se produjo el fallecimiento entre los diferentes grupos de EG. Sin embargo, a nivel poblacional los niños más inmaduros fallecieron más precozmente como puede apreciarse en la Tabla 96. En conjunto, los pacientes incluidos en la SEN1500 que fallecieron lo hicieron a una media del $13,9 \pm 23,9$ días (rango 0 – 213 días) y, al igual que en nuestro centro, una alta proporción lo hizo durante la primera semana de vida (58,2%).

Nuestros datos, en este sentido, son similares a los de otros estudios. Por ejemplo, en el estudio EPIBEL (Vanhaesebrouck P, 2004), que también incluyó pacientes de 22 a 26 semanas de EG, la proporción de pacientes fallecidos en la primera semana sobre el total de ingresados en UCIN fue de 89 de 303 (29,4%), frente a 25 de 129 (19,4%) en nuestro caso y 838 de 3.236 (25,9%) en la SEN1500. En cuanto a los fallecidos en los primeros 28 días, fueron 114 de 303 (37,6%) en el estudio EPIBEL, frente a 49 de 129 (38,0%) en nuestro estudio y 1.237 de 3.236 (38,2%) en la SEN1500.

Las Figuras 31 y 56 muestran la supervivencia en función de la EG (análisis de Kaplan-Meier) en nuestro centro y en la SEN1500, respectivamente, poniendo de relieve la mayor mortalidad para todos los grupos durante los primeros 28 días de vida y las diferencias significativas en función de supervivencia entre los distintos grupos de EG.

En nuestro centro no se recogió de forma sistemática la causa principal del éxitus ni si se llevaron a cabo medidas de limitación de soporte vital. Sin embargo, según los datos recogidos en la base SEN1500, la distribución de causas de éxitus fue: respiratoria 39,4%, infecciosa 23,8%, neurológica 15,8%, otras 19% y desconocida 2%. Hemos de recordar que las malformaciones congénitas se descartaron al inicio del estudio en consonancia con los objetivos del trabajo. En cuanto a la limitación del esfuerzo terapéutico, se recogieron datos en 1.204 pacientes (83,6% de todos los fallecidos). Alguna forma de LET se llevó a cabo en 432 pacientes (35,9%), siendo más frecuente entre los de menor EG (Tabla 114).

Tabla 114. Limitación del esfuerzo terapéutico (SEN1500).

EG (Nº Ingresados vivos en UCIN)	22 sem (n=8)	23 sem (n=199)	24 sem (n=694)	25 sem (n=1.029)	26 sem (n=1.306)	Total (n=3.236)	P
Éxitus N (%)	7 (87,5)	173 (86,9)	438 (63,1)	456 (44,3)	367 (28,1)	1.441 (44,5)	<0,001
LET N / total con dato conocido (%)	3 / 7 (42,9)	72 / 141 (51,1)	136 / 348 (39,1)	128 / 385 (33,2)	93 / 323 (28,8)	432 / 1.204 (35,9)	<0,001

Otros estudios han señalado la HIV-MG (28%), la insuficiencia respiratoria (27%), la hipotensión o shock intratable (13%) y las malformaciones congénitas (7%), como las causas principales de muerte (Vanhaesebrouck P, 2004). Una combinación de insuficiencia respiratoria, HIV-MG e infección se consideró responsable del 52% de los fallecimientos en este estudio. En el 50% de los pacientes fallecidos se mantuvieron todas las medidas de soporte vital hasta el éxitus. En el 39% se llevó a cabo algún tipo de limitación, mientras que en el 11% restante no se registraron datos en este sentido. En comparación, en el estudio EPICure, llevado a cabo en pacientes algo menores (21 a 25 semanas de EG), la proporción de pacientes fallecidos a quienes se retiró de forma activa la terapia intensiva fue del 55,3% (Costeloe K, 2000).

Supervivencia y Supervivencia sin Morbilidad.

La supervivencia global de nuestra cohorte de pacientes ≤ 26 semanas de EG, representativa de todos los recién nacidos de estas características de nuestra área geográfica, fue del 52,7%, similar al 55,3% de nuestro país (SEN1500) para el mismo periodo, y a la de otros estudios de países de nuestro entorno (54% por ejemplo en el estudio EPIBEL).

Si bien es preciso reconocer que la evolución a largo plazo es difícil de establecer en base únicamente a la morbilidad en el periodo neonatal, nuestros resultados nos permiten una primera aproximación para establecer la discusión inicial con obstetras y familia, respecto a la actitud a seguir en casos de amenaza de parto prematuro al límite de la viabilidad, a los cuidados ante e intraparto y la planificación de los cuidados del RN. Así mismo, podrían ser útiles desde el punto de vista de la planificación sanitaria, de la distribución de recursos y de la organización asistencial, en circunstancias en las que pueda ser necesaria la priorización.

El objetivo final de nuestra labor asistencial, aumentar la supervivencia de los niños extremadamente prematuros sin incrementar las secuelas y la discapacidad de los supervivientes, sigue siendo un reto difícil de alcanzar. Los conocimientos y la tecnología avanzan rápidamente, pero es difícil precisar con exactitud el potencial impacto de nuestras intervenciones sobre un organismo en desarrollo. Es posible que tratamientos beneficiosos a corto plazo pudieran tener efectos deletéreos más adelante.

Los resultados de diversos trabajos apuntan a que la morbilidad neonatal tiene un efecto causal más directo en el desarrollo de complicaciones y malos resultados a largo plazo que el PRN o la EG "per se" (Doyle LW, 2001; Schmidt B, 2003; Farooqi, 2011), de manera que incluso los RNPT más inmaduros tienen buenas posibilidades de sobrevivir sin discapacidad si no presentan morbilidad ni complicaciones importantes en el periodo neonatal inmediato. En nuestro medio, la proporción de pacientes que sobrevivieron sin LCM, DBP o ROP fue pequeña entre los niños de 23 y 24 semanas de EG (12,5% y 4,3%, respectivamente), pero se incrementó significativamente entre los de 25 y 26 semanas: 19,1% y 33,3% (Figura 35). En este sentido nuestros resultados son prácticamente superponibles a los resultados poblacionales (Figura 59).

Tradicionalmente, la mayor parte de los trabajos que examinaban la supervivencia de los RNPT extremos lo hacían en base al PRN, lo cual podría dar lugar a sesgos importantes al incluir pacientes de mayor EG con CIR. Más recientemente se ha hecho énfasis en la necesidad de referir los resultados a la EG, más que al PRN. Sin embargo, aparte de la dificultad de establecer con precisión la EG en algunos casos, otra de las dificultades en la comparación de los estudios es el denominador utilizado, es decir, incluir o no las muertes fetales, las muertes en sala de partos, o sólo los ingresos en UCIN. En nuestro trabajo, aunque se recogieron datos de pacientes nacidos vivos pero fallecidos en sala de partos, decidimos incluir únicamente los pacientes admitidos en la UCIN, ya que el registro de los primeros no se llevó a cabo de forma sistemática y es posible que una parte de ellos, difícil de estimar, se haya perdido. Una desventaja de esto podría ser que las tasas de supervivencia específica por EG tienden a incrementarse (Evans DJ, 2004), sin embargo nos permite ofrecer a los futuros padres una aproximación realista a los resultados cuando se decide una actitud intervencionista desde el principio, tanto obstétrica como neonatal, evitando el sesgo de la “profecía autocumplida” cuando la decisión de no-RCP y/o de suministrar o no cuidados intensivos ha sido decidida de antemano (Mercurio MR, 2009).

Durante el periodo de estudio, los RN \leq 26 semanas de EG supusieron aproximadamente el 5 – 6% de todos los ingresos en nuestra UCIN (Total ingresos: alrededor de 350/año). Esta cifra varía en los distintos estudios entre el 2% (Vanhaesebrouck P, 2004) y el 11% (Chan K, 2001). Aunque la proporción no es elevada, sin embargo son considerados un grupo que consume una gran cantidad de recursos. Así, mientras que la estancia media en nuestra UCIN es de 10 – 12 días, y 7 en hospitalización, los RN \leq 26 semanas de EG que sobrevivieron tuvieron una estancia media total hospitalaria antes del alta a domicilio (incluyendo, por tanto, la estancia en otras unidades a las que, en ocasiones, fueron trasladados desde Neonatología, como U. Lactates, UEI, UMI, etc.) de $96,5 \pm 28,0$ días. Sin embargo, es importante destacar que, aunque la proporción de fallecimientos en este grupo es elevada (47,3%), la edad media a la que éste se produce es considerablemente inferior: $20,7 \pm 33,3$ días, lo cual significa que los recursos son fundamentalmente invertidos en los supervivientes, a diferencia de lo que ocurre en medicina intensiva de adultos, donde más de la mitad de los días de ocupación se invierten en pacientes que eventualmente fallecen (Lantos JD, 1997).

Como se mencionó en la sección de “datos demográficos e información perinatal” al inicio de los resultados (pág. 54), la proporción de gestaciones múltiples fue del 16,9%

en el grupo de madres con RN \leq 26 semanas, frente al 2,1% en la población general ($p < 0,05$). De los 129 RN intrahospitalarios incluidos en el estudio, 31 (24%) procedían de gestaciones múltiples (28 gemelares y 3 trillizos). Estas cifras son similares a las del conjunto de nuestro país para estas EG (29,2%, SEN1500) y a otras reportadas en estudios poblacionales, las cuales varían desde un 23% al 35% (Costeloe K, 2000; Chan K, 2001; Larroque B, 2001; Cust AE, 2003; Vanhaesebrouck P, 2004). Este hecho se ha atribuido al incremento en las TRA que en nuestro caso, efectivamente, fue significativamente mayor entre las madres de RN \leq 26 semanas (5,15%), que en la población general (2,3%) ($p < 0,05$).

Algunos estudios no han encontrado relación entre las gestaciones múltiples y los resultados (Nielsen HC, 1997; Vanhaesebrouck P, 2004). En nuestro trabajo, sin embargo, los RN procedentes de gestaciones múltiples presentaron una mortalidad significativamente mayor que los RN únicos, tanto en nuestro centro (64,5% vs 41,8%; $p = 0,027$) (Tabla 68), como a nivel poblacional (51,9% vs 41,7%; $p < 0,001$) (Tabla 101). Esta asociación se mantuvo en el análisis de regresión de Cox para la supervivencia con un OR de 0,449 (IC 95% 0,260 – 0,776) ($p = 0,004$) en el primer caso (Tabla 70), y de 0,697 (IC 95% 0,588 – 0,826) ($p < 0,001$) según los datos de la SEN1500 (Tabla 103). En nuestro medio, la gestación gemelar no se asoció a incremento de morbilidad. Sin embargo, en el análisis de regresión múltiple de los datos poblacionales, tras corregir por el peso y la EG, los niños procedentes de gestaciones múltiples presentaron no sólo un aumento significativo de la mortalidad, sino también de la HIV-MG (Tabla 115).

Tabla 115. Morbimortalidad en gestaciones múltiples (SEN1500).

Variable	OR	IC 95%	p
HIV-MG grados 3 y 4	1,221	1,014 – 1,472	0,035
LPVq	1,128	0,864 – 1,473	0,375
ROP	1,311	0,987 – 1,741	0,062
Dependencia Ox 36 sem.	1,137	0,904 – 1,431	0,274
DAP	1,075	0,917 – 1,260	0,374
NEC	0,834	0,662 – 1,051	0,124
Mortalidad	1,452	1,231 – 1,714	< 0,001

En esta población, los niños procedentes de gestaciones múltiples nacieron con mayor frecuencia mediante cesárea (58,3% vs 42,2%; $p < 0,001$) y, aunque tenían un peso discretamente inferior, no nacieron más deprimidos ni necesitaron con más frecuencia

intubación en sala de partos. Sí presentaron, sin embargo, una mayor inestabilidad fisiológica en las primeras 12 horas de vida según se puso de manifiesto mediante la puntuación del CRIB (Tabla 104). Las causas y mecanismos implicados en la mayor mortalidad de los RN ≤ 26 semanas de EG procedentes de gestaciones múltiples en comparación con los de gestaciones únicas no pueden ser establecidas con la metodología llevada a cabo en este estudio y merecen una mayor atención en investigaciones futuras.

La mayor parte de las complicaciones típicas de la prematuridad (HIV-MG, LPV, ROP, DBP) son antecedentes reconocidos de discapacidad posterior en la infancia. En nuestro estudio, de los 68 supervivientes al alta hospitalaria, 40 (58,8%) presentaban una o más de las complicaciones señaladas (Figuras 34 y 35). Estas cifras son totalmente superponibles a las que encontramos en el estudio poblacional: 922 de 1.577 supervivientes con datos conocidos (58,5%) (Figura 59). Asimismo son similares a las del estudio EPIBEL (63%) y EPICure (62%), si bien éste último incluyó pacientes una semana más pequeños (≤ 25 semanas).

Respecto a la DBP los datos publicados muestran gran variabilidad en los resultados, lo cual sin duda puede reflejar los distintos criterios en la utilización del oxígeno y en las prácticas clínicas. La Tabla 116 muestra las grandes discrepancias en la proporción de niños supervivientes que recibían tratamiento con oxígeno a las 36 semanas de EPM y entre los que fueron dados de alta con oxígeno a domicilio. Sin embargo, puede apreciarse la similitud en cuanto a la proporción de supervivientes dados de alta con LCM.

Tabla 116. Morbilidad comparativa en supervivientes.

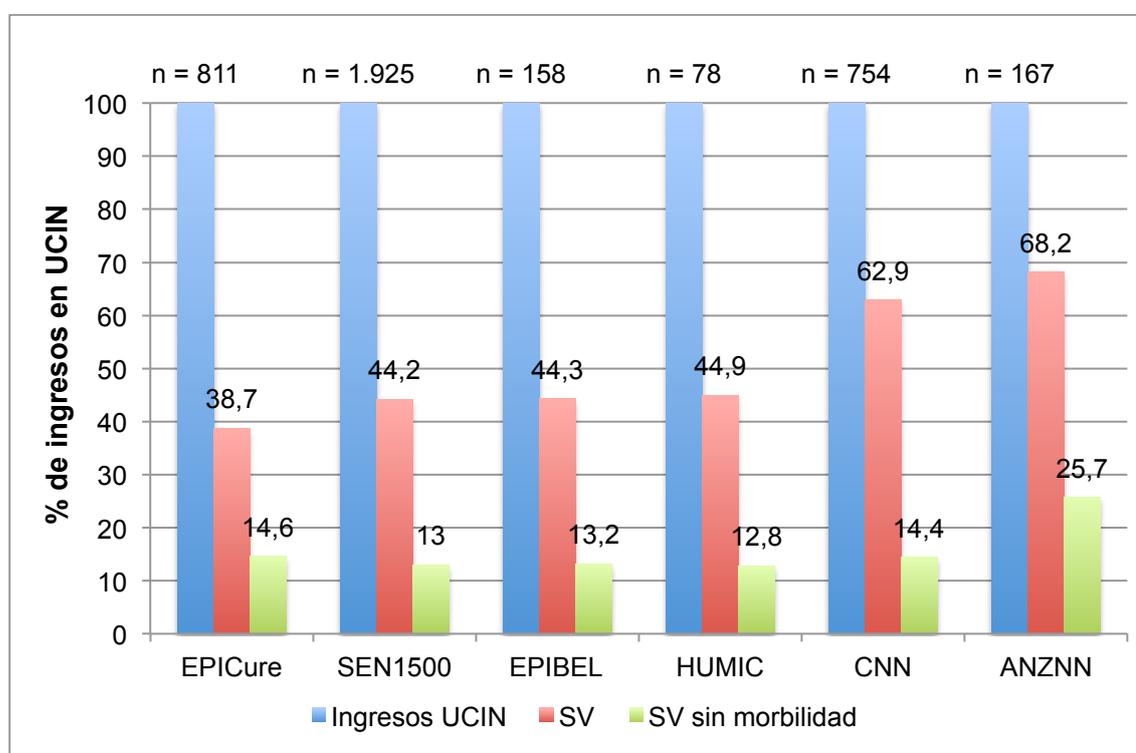
	HUMIC	SEN1500	EPIBEL	EPICure	CNN ¹
Población	≤ 26 sem.	≤ 26 sem.	≤ 26 sem.	≤ 25 sem.	≤ 25 sem.
Oxígeno a las 36 sem. EPM					
N / supervivientes (%)	24/68 (35,3)	679/1.626* (41,8)	78/175 (44,6)	231/314 (73,6)	242/475 (50,9)
Alta con oxígeno a domicilio	0	15,7%	7%	31%	-
SV con LCM	17%	19%	17%	17%	19%

¹ CNN: Canadian Neonatal Network (Chan K, 2001).

* No se contabilizan 159 pacientes supervivientes que fueron dados de alta o trasladados antes de las 36 semanas de EPM.

La mayor parte de los estudios llevados a cabo hasta la fecha muestran que la morbilidad es elevada en los RNPE supervivientes. Si bien existen dificultades para las comparaciones precisas debido a los diferentes criterios de inclusión, definiciones operativas, estrategias e intervenciones utilizadas, etc., es posible analizar algunos resultados limitándonos a los RN ≤ 25 semanas de EG y considerando la supervivencia hasta el alta hospitalaria y como morbilidad mayor la presencia de HIV-MG \geq grado 3, DBP, ROP \geq grado 3 y NEC. La Figura 63 muestra nuestros resultados en comparación con otros estudios de base poblacional.

Figura 63. Supervivencia y supervivencia sin morbilidad mayor en RN ≤ 25 semanas de EG.



Nota: CNN: Canadian Neonatal Network (Chan K, 2001). ANZNN: Australian and New Zealand Neonatal Network (Cust AE, 2003). En nuestra cohorte se incluye también LPVq y en la de la ANZNN se incluye LPV, quiste porencefálico e hidrocefalia como morbilidad mayor.

Esta Figura revela un dato preocupante: el posible incremento de la supervivencia con morbilidad mayor a medida que aumenta la supervivencia global. Así, dicha supervivencia con morbilidad sería del 24,1% en el estudio EPICure, pasando por el 31% a 32% de los estudios SEN1500, EPIBEL y nuestro, hasta el 48,5% y 42,5% en el CNN y ANZNN, respectivamente. Un hallazgo igualmente preocupante fue puesto de manifiesto hace más de una década al comparar dos series temporales en un único centro, objetivándose un aumento de la supervivencia global, sin cambios

significativos en la proporción de supervivientes normales (16% v 14%) (Emsley HCA, 1998).

En este sentido también es interesante recordar el estudio comparativo de New Jersey y Holanda (Lonrez JM, 2001), en el que el inicio universal de medidas de RCP y soporte intensivo en una cohorte de 146 pacientes de 23 a 26 semanas de EG, en comparación a una intervención selectiva en otra cohorte similar de 141 pacientes, se asoció a un incremento del doble en la supervivencia (46% vs 22%), al tiempo que a un aumento de cuatro veces la prevalencia de PCI discapacitante entre los supervivientes (17,2% vs 3,4%).

Aunque la morbilidad mayor estudiada en nuestro trabajo es considerada un factor de riesgo de potencial discapacidad en el futuro, no es en absoluto un equivalente de ella. Los estudios de seguimiento son fundamentales para ver la repercusión real de estas lesiones sobre el desarrollo neurosensorial y la adquisición de las capacidades motoras, cognitivas y ejecutivas de los pacientes. No obstante, como se mencionó en la introducción, los estudios de seguimiento son heterogéneos en muchos sentidos (población incluida, metodología, tiempo de seguimiento, herramientas utilizadas en la evaluación, etc.) y, para cuando los resultados están disponibles, el desarrollo tecnológico y los avances en el manejo clínico de los niños, hacen que dichos resultados sean de dudosa utilidad en la toma de decisiones.

Por todo ello, es fundamental continuar invirtiendo todos los esfuerzos necesarios tanto en la disminución de la morbilidad aguda durante la estancia hospitalaria de este grupo tan vulnerable de pacientes, como en mejorar las herramientas de seguimiento que nos permitan tener una perspectiva real de los resultados a largo plazo de nuestro trabajo.

Aspectos éticos.

La atención al recién nacido extremadamente prematuro (RNPE) y a su familia es una situación clínica compleja debido a la gran variabilidad individual con que se puede presentar cada gestación, así como a la enorme cantidad de factores biológicos, psicológicos, sociales, legales y económicos que pueden estar involucrados. Por límite de viabilidad entendemos el grado mínimo de madurez fetal que asegura unas probabilidades razonables de supervivencia sin discapacidad mayor fuera del útero materno. La alta morbilidad en este grupo de pacientes, por un lado, y la incertidumbre respecto al pronóstico en casos concretos, suponen una dificultad importante en la toma de decisiones (Seri I, 2008). Los límites a partir de los cuales los profesionales sanitarios consideran no justificados el inicio de cuidados intensivos o su suspensión están influenciados por sus antecedentes culturales y convicciones personales, así como por las expectativas de los padres y sus creencias, por lo que se trata de un “límite” teórico incierto, habiendo variado en el tiempo no sólo en función de los avances tecnológicos, sino también de las características sociodemográficas y culturales de la población (Field DJ, 2008; Modi N, 2008; Seri I, 2008).

Las tasas de morbilidad en prematuros extremos se correlacionan fuertemente con la EG, pero existen grandes diferencias entre países y centros (Tablas 14 a 17). Estas discrepancias se deben a factores metodológicos, como la variabilidad en el “denominador” en los estudios (RN totales, RN vivos, RN admitidos en UCIN, etc.), diferentes periodos de seguimiento, diferentes test de evaluación del neurodesarrollo, etc., lo que hace muy difícil la comparabilidad de los estudios. Por otra parte, algunas discrepancias pueden deberse a las convicciones y actitudes pre-establecidas de los profesionales. A pesar de todo, existe el acuerdo general de que hay un límite por debajo del cual las medidas de soporte vital no serán beneficiosas para el paciente y, por lo tanto, no deben ser aplicadas. De la misma forma, se acepta generalmente que por encima de una cierta edad gestacional (EG) no aplicar las medidas de soporte vital intensivo podría no estar éticamente justificado. Dado que el cambio del pronóstico no es algo puntual sino gradual, existe una zona “gris” entre estos límites caracterizada por la máxima incertidumbre, que es donde la controversia acerca de la aceptabilidad de iniciar o no medidas de soporte vital es máxima. Dentro de esta zona “gris” la valoración del balance riesgo – beneficio puede servir de criterio para juzgar si la intervención es o no razonable (Berger TM, 2011). De acuerdo a este esquema, las distintas situaciones y posibles cursos de acción quedarían resumidos en la Tabla 117.

Tabla 117. Situaciones previsibles y posibles cursos de acción.

Zona	RCP al nacimiento y terapia intensiva	Balace Riesgo/Beneficio	Discreción paterna en la toma de decisiones
A	No indicada	No aceptable	Los padres no pueden imponer una intervención no razonable
B	No recomendada, pero aceptable en casos individuales	Posiblemente no aceptable	Los deseos de los padres deben ser aceptados
C	Condionalmente recomendada, pero no-iniciar aceptable en casos individuales	Posiblemente aceptable	Los deseos de los padres deben ser aceptados
D	Recomendada	Aceptable	Los padres no pueden rechazar una intervención razonable

Modificada de Berger TM, y cols. 2011.

La delimitación exacta de estas zonas estará influenciada por los mejores datos disponibles de mortalidad y morbilidad para una EG determinada, tanto locales como poblacionales. Sin embargo, es preciso recordar que la estimación de la EG (pre y postnatalmente) puede ser imprecisa, variando de unos pocos días hasta 2 semanas, en función de la técnica empleada y del momento de la estimación (Donovan EF, 1999). Además, otros factores determinables prenatalmente, como el sexo, el peso fetal estimado, la gestación única o múltiple y la terapia antenatal con esteroides, han de ser tenidos en cuenta ya que el pronóstico es mejor en el caso de fetos femeninos, únicos, madurados con esteroides prenatales y aumenta por cada 100 g de incremento de peso fetal (Tyson JE, 2008; Bader D, 2010; Kugelman A, 2012). Por este motivo algunos expertos sugieren que la información prenatal y la discusión acerca de las decisiones en torno a la RCP no se basen exclusivamente en la EG, como si una EG determinada fuera la frontera única a superar, sino que el resto de factores relevantes sean tenidos en cuenta (Batton DG, 2009).

En este punto es preciso recordar que uno de los matices del principio de Justicia, concretamente el de Justicia Social, nos obliga a reflexionar sobre las prestaciones de asistencia sanitaria que deben estar cubiertas por igual para todos los ciudadanos. Expresado de otra manera, este principio requiere de los profesionales un trato igual para los pacientes a menos que existan diferencias relevantes entre ellos. En el contexto al que nos referimos, sería inapropiado ofrecer asistencia a unos pacientes y

negársela a otros si a priori se estima un mismo pronóstico. Aunque frecuentemente dicho pronóstico se suele simplificar en base a la EG, otros factores relevantes han de ser tenidos en cuenta, como acabamos de mencionar.

Además, otras circunstancias clínicas, sociofamiliares y perinatales que deben ser incluidas en el establecimiento del plan de cuidados de cada paciente concreto se resumen en la Tabla 118 (Wilkinson AR, 2009).

Tabla 118. Factores a considerar en el establecimiento del Plan de Cuidados.

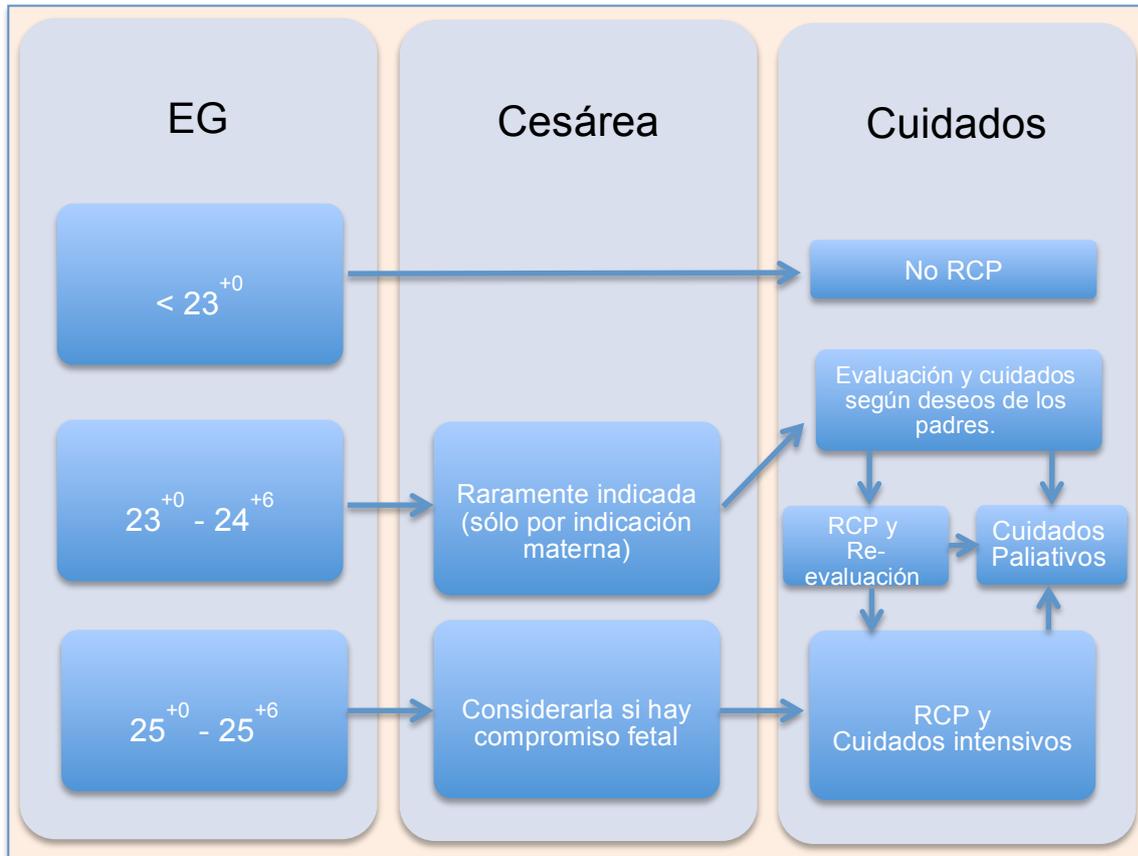
Factores antenatales	Factores parentales	Expectativas de los padres	Condiciones del RN tras el parto
Edad Gestacional Esteroides prenatales Peso fetal estimado Gestación múltiple Sexo Anomalia fetal Presencia de patología: CIR Doppler patológico Sepsis	Culturales Religiosos Médicos Historia Obstétrica: Pérdidas anteriores Sub-fertilidad.	Comprensión del proceso Necesidad de re-evaluación Asistencia neonatal Supervivencia Secuelas	Madurez aparente Vitalidad Frecuencia Cardíaca Esfuerzos respiratorios Respuesta a la RCP Hematomas extensos

Adaptada de Wilkinson AR, y cols. 2009.

Este plan debe ser discutido con los progenitores y con las personas de su confianza, si ellos lo desean, y debe quedar adecuadamente registrado en la historia clínica de la madre, siendo actualizado conforme nuevos datos estén disponibles y según avance la gestación o se produzca el nacimiento.

Si bien es recomendable que cada centro establezca protocolos de actuación consensuados entre los equipos implicados y en base a sus propios resultados, la Figura 64 muestra un algoritmo recomendado en base a datos poblacionales de países de nuestro entorno. En la mayoría de los países industrializados las decisiones se establecen en base a la EG del feto, llevándose a cabo una actitud activa e intervencionista a partir de las 25 semanas y ofreciéndose cuidados de confort para los de ≤ 22 semanas. Entre las 23 y 24 semanas las decisiones se toman en consonancia con los deseos de los padres tras una adecuada información.

Figura 64. Toma de decisiones al límite de viabilidad.



Un esquema de este tipo ha sido avalado por diversas sociedades científicas, como la Asociación Americana del Corazón (AHA) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) en su Tratado de Reanimación Neonatal (AHA and AAP, 2011; Kattwinkel J, 2010) y, en nuestro país, por la Sociedad Española de Neonatología (SEN) (Aguayo J, 2012). De hecho, aproximaciones similares se siguen en otros países industrializados, como Reino Unido, Canadá y Australia. Sin embargo no hay que olvidar que en otros, como Alemania o Japón, se ofrecen RCP y cuidados intensivos desde las 22 semanas, mientras que en Holanda, por ejemplo, sólo se adopta una actitud activa a partir de las 25 semanas. Obviamente, en países en vías de desarrollo, con menos recursos, los límites se sitúan más altos.

El deber médico de preservar la vida a toda costa puede entrar en conflicto con el deber de respetar otro valor no menos importante, la calidad de vida, y puede dar lugar a una utilización exagerada de medios que no beneficiarán en última instancia al paciente (obstinación terapéutica). En el otro extremo, establecer como único objetivo la calidad de vida podría ser visto como una forma de discriminación hacia los

discapacitados y, en ocasiones, podría negar asistencia a pacientes que finalmente no hubieran tenido un resultado tan malo como el pronosticado. Un curso de acción intermedio entre ambos planteamientos extremos podría surgir al considerar la cuestión de la proporcionalidad, es decir, si el grado de sufrimiento impuesto al paciente por las diversas intervenciones puede ser éticamente justificado en función del pronóstico esperado. La decisión de retirar o no iniciar medidas de soporte vital debería estar motivada por el deseo de proteger al prematuro extremo frente a sufrimientos innecesarios y no sólo por el deseo de prevenir la supervivencia con discapacidad.

Dado que estos pacientes no tienen capacidad para tomar decisiones, éstas idealmente han de compartirse entre profesionales, quienes disponen de los conocimientos técnicos y pueden hacer una estimación pronóstica, y padres, a quienes corresponde determinar qué es lo mejor para sus hijos (beneficencia). Su autoridad en la toma de decisiones es especialmente relevante en las situaciones individuales más complejas, como se señala en la Tabla 117, es decir, cuando no se pueden establecer de forma clara y definitiva una indicación o contraindicación para la intervención (zonas B y C). En el otro extremo, su discreción en la toma de decisiones se vería limitada en aquellos casos en que rechazaran algo indicado (zona D) o exigieran algo contraindicado (zona A).

Aspectos personales y culturales pueden determinar de forma significativa el deseo y las habilidades de los padres para participar en la toma de decisiones. Dado que no es posible probar la corrección moral de las decisiones tomadas en el terreno de los conflictos éticos, la valoración del éxito del proceso vendrá determinada por la satisfacción de las partes implicadas en el mismo, así como por la aceptación de los resultados y sus consecuencias a largo plazo. La información abierta y cuidadosa, adaptada a las necesidades de los padres, la veracidad, la honestidad, la comunicación empática, la disponibilidad y el apoyo sincero y mantenido han mostrado una reducción en los sentimientos de culpabilidad (Batton DG, 2009).

Otra cuestión ética ampliamente debatida tiene que ver con la justicia distributiva y la gestión de recursos sanitarios, es decir, qué proporción de los recursos se debe dedicar al tratamiento y cuidados de niños al límite de viabilidad y con un pronóstico desfavorable, cuando dichos recursos son escasos y deficitarios en muchas otras áreas. Si una priorización en la gestión de los recursos es considerada ineludible, ésta ha de llevarse a cabo en base a criterios de coste/eficiencia (p.e. AVAC: años de vida

ganados ajustados por calidad) para todo tipo de pacientes, y no excluyendo de entrada una categoría de los mismos (p.e. RNPT al límite de viabilidad). En cualquier caso, este tipo de decisiones corresponden al campo de la macroética (nivel social) y no al de la microética (paciente individual).

El manejo y cuidados de la gestante y feto o RN al límite de la viabilidad se lleva a cabo por un equipo multidisciplinar de obstetras, neonatólogos, matronas, enfermeras, etc., requiriéndose una colaboración estrecha entre todos ellos. En ocasiones las decisiones han de tomarse de forma urgente, por lo que las actitudes a seguir deben haberse consensuado previamente. De forma ideal, obstetras y neonatólogos deberían informar de forma conjunta o coordinada a los padres, acerca de la situación del feto próximo a nacer y de su probable pronóstico a corto y largo plazo. Además, se les debe ofrecer la oportunidad de que otros familiares o personas de su confianza estén presentes durante la información y participen de forma activa, si ellos lo desean, en el proceso de toma de decisiones. Esta información debe ser precisa, comprensible y sin sesgos. La forma en que es proporcionada la información influye de manera significativa en la percepción de los padres acerca de la situación de su hijo y en las decisiones que toman (Haward MF, 2008). Es fundamental tener en cuenta los aspectos culturales de la familia y su capacidad de comprensión de la información que se les proporciona. En caso necesario no se debe dudar la utilización de traductores profesionales y mediadores culturales y/o religiosos. El objetivo es establecer una relación de confianza entre los padres y el equipo asistencial, que permita a aquellos participar activamente en la toma de decisiones tanto pre como postnatalmente.

Las expectativas y esperanzas de los padres deben ser cuidadosamente exploradas y comparadas con los datos reales disponibles, ya que en ocasiones aquellas pueden estar distorsionadas. Además, es preciso enfatizar que los datos generalmente disponibles suelen hacer referencia a cohortes de pacientes y que su aplicación a casos particulares admite siempre un mayor o menor grado de incertidumbre.

Tras recibir información detallada, la mayoría de los padres agradecen la sugerencia de un plan terapéutico por parte de los médicos. Éstos están obligados a apoyar a los padres en su papel de sustitutos de sus hijos en la toma de decisiones. Se les debe ofrecer suficiente tiempo para comprender y analizar la información, plantear todas las cuestiones que estimen oportunas para resolver sus dudas, y sopesar los riesgos y beneficios de las estrategias propuestas. Un aspecto ético muy importante que se debe aclarar a los padres es la “reversibilidad” de las decisiones. Este concepto hace

referencia fundamentalmente al conflicto entre no-inicio y retirada de medidas de soporte vital. En caso de dudas acerca del beneficio para el paciente de una determinada intervención (RCP, inicio de terapia intensiva, etc.), es éticamente aceptable iniciarlas (concepto de “dar una oportunidad”) y evaluar su respuesta. En caso de que la evolución no sea la deseada y aparezcan complicaciones que hagan que el balance daño/beneficio para el paciente se decante de parte del primero, está éticamente justificado suspender dichas medidas: limitar o adecuar los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos (Tejedor JC, 2012).

A los padres también se les debe informar de que, debido a la imprecisión en la estimación prenatal de la EG y del PRN, en ocasiones puede ser necesario replantear tras el nacimiento y el examen del niño, la actitud a seguir acordada antes del mismo. No obstante, el cambio de planes respecto a lo acordado previamente con los padres sólo está justificado si la información obtenida tras el nacimiento y la exploración del RN modifican sustancialmente el pronóstico anteriormente discutido.

Es importante también tener en cuenta que, si el parto no se produce, el pronóstico va cambiando y la información a los padres debe ir actualizándose en cada momento. Éstos valoran de forma positiva el hecho de que sean los mismos profesionales los que les mantengan al día, ya que la continuidad les da más estabilidad emocional, confianza y seguridad. Los contenidos de las entrevistas y los acuerdos alcanzados deberían ser registrados en la historia clínica para información de todos los profesionales implicados en los cuidados de la madre y el niño. Los padres deben saber que, incluso si no se llevan a cabo medidas de reanimación, el niño puede nacer vivo y seguir viviendo durante algunas horas. En caso necesario se deberá aliviar su sufrimiento y ofrecer medidas de confort, pudiendo permanecer con sus padres si lo desean. Los cuidados paliativos también se llevarán a cabo en aquellos casos en los que la reanimación no tenga éxito.

Para terminar creemos necesario enfatizar de nuevo que, además de los resultados del propio centro como guía en la toma de decisiones clínicas respecto de las gestaciones y el manejo de los RN al límite de viabilidad, son necesarias recomendaciones nacionales ya que se trata de una cuestión con implicaciones no sólo éticas, sino también sociales, económicas e incluso legales. Existe investigación internacional de calidad, pero los resultados varían y no son directamente aplicables en todos los países por igual. La existencia de unas guías nacionales basadas en datos procedentes de la mayor parte de los centros que atienden a este tipo de

pacientes podría contribuir a minimizar la variabilidad inter-centros respecto a la asistencia a la gestante con alto riesgo de parto extremadamente prematuro y a sus hijos, incrementando la calidad del proceso de toma de decisiones, tanto desde el punto de vista clínico como ético. En este sentido, los resultados del análisis de los datos procedentes de la colaboración SEN1500 llevado a cabo en este trabajo, hasta donde sabemos el primero de base poblacional que se realiza en nuestro país, podrían ser una herramienta fundamental para la elaboración de dichas guías y recomendaciones.

Conclusiones.

Principales:

1. Las tasas específicas de supervivencia al alta hospitalaria en RN al límite de viabilidad en nuestro medio se incrementaron progresivamente desde las 24 hasta las 26 semanas de EG, siendo del 30,4%, 53,2% y 64,7% a las 24, 25 y 26 semanas de EG, respectivamente. A nivel poblacional la supervivencia se incrementó desde las 22 semanas, siendo del 12,5%, 13,1%, 36,9%, 55,5% y 71,8% a las 22, 23, 24, 25 y 26 semanas, respectivamente. Estas tasas son similares a las de otros países de nuestro entorno.
2. La incidencia de morbilidad mayor fue, por regla general, mayor cuanto menor fue la EG. En nuestro medio, la HIV grave y la DBP acontecen aproximadamente en el 20% de los neonatos \leq 26 semanas que sobreviven, mientras que la NEC y la LSB fueron las entidades con menor incidencia, teniendo la última una escasa contribución (5,4%) a la morbilidad global. A nivel poblacional, encontramos incidencias de morbilidad similares excepto por una mayor frecuencia de infecciones nosocomiales (30,2% vs 50,5%) y una menor incidencia de ROP \geq 3 (17,1% vs 9,1%).
3. En este grupo de prematuros cerca del límite de viabilidad, las tasas específicas de supervivencia al alta sin morbilidad mayor son muy bajas, aunque éstas se incrementan con la EG (0%; 4,3%; 12,8% y 13,7% a las 23, 24, 25 y 26 semanas, respectivamente en nuestro medio y 0,5%, 2,6%, 5,1% y 9,6% para las mismas EG a nivel poblacional). Si consideramos la supervivencia sin LCM, ROP, DBP o NEC, ésta fue del 0%, 4,3%, 19,1% y 31,3%, en nuestro medio, y del 1,5%, 7,9%, 17,9% y 27,3% a nivel poblacional a las 23, 24, 25 y 26 semanas, respectivamente. Ningún niño de 22 semanas sobrevivió sin algún tipo de morbilidad mayor.
4. La estancia media de los supervivientes en nuestro centro descendió progresivamente desde los cuatro meses (121 ± 29 días) por término medio en los menores de 25 semanas de EG, a los tres meses ($91,5 \pm 21,8$ y $90,8 \pm 23$ días) a las 25 y 26 semanas, estancias similares a las objetivadas a nivel poblacional. La EPM al alta descendió desde $41,9 \pm 4,1$ semanas en los niños nacidos a las 24

semanas de EG, hasta 38-39 semanas en los de 25 y 26 semanas de EG, también superponibles a las observadas a nivel nacional.

En cuanto al momento del éxitus, en este grupo de neonatos tan extremadamente prematuros la mayoría de los pacientes que fallecen lo hacen en los primeros 28 días (80% en nuestro centro y 86,5% a nivel poblacional), siendo el periodo más frecuente la primera semana (41% y 58,2%, respectivamente). En nuestro medio no encontramos diferencias en la edad en que se produjo la muerte entre las 23 y las 26 semanas de EG. Sin embargo a nivel poblacional ésta se incrementó progresivamente y de forma significativa desde los $9,7 \pm 14,8$ días a las 22 semanas hasta los $17,7 \pm 28,5$ días a las 26 semanas de EG.

Estos datos, junto con la morbilidad traducen el impacto en la gestión de recursos que conllevan estos pacientes y aportan información crucial a los padres, tanto de los problemas en el periodo neonatal como acerca de la duración del ingreso que pueden esperar para sus hijos extremadamente prematuros.

Secundarias:

5. Las madres de RN con edad gestacional igual o inferior a 26 semanas en nuestro medio fueron por término medio 2 años más jóvenes que la población general, presentaron un menor control gestacional y más complicaciones obstétricas (diabetes, HTA y hemorragia anteparto). La proporción de embarazos múltiples fue del 16% frente al 2%, y la utilización de técnicas de reproducción asistida del 5% frente al 2%). Asimismo, la proporción de partos mediante cesárea fue significativamente mayor en este grupo (39,7% frente a 13,4%). La administración de esteroides para maduración pulmonar fetal se incrementó desde el 29% a las 23 semanas, hasta alrededor del 80% en el resto de grupos de EG.
6. Entre los factores potencialmente conocibles antes del nacimiento que pueden asociar una mayor probabilidad de supervivencia, a nivel poblacional, la EG, el PRN, el sexo femenino, la administración de esteroides prenatales y la gestación única fueron los únicos factores independientes encontrados. En nuestro entorno local, solamente los dos últimos mantuvieron su asociación independiente. Respecto a otros factores conocidos en las primeras 24 horas tras el ingreso de los niños en UCIN, sólo el menor puntaje en el índice de riesgo clínico (CRIB) y la

mayor temperatura mantuvieron su asociación independiente con el aumento de la supervivencia en ambas poblaciones.

7. En base a los resultados obtenidos en el presente estudio podemos concluir que la supervivencia de niños menores de 24 semanas de EG en nuestro medio, tanto local como poblacional, es excepcional. Las posibilidades de supervivencia sin morbilidad mayor asociada en recién nacidos de 23 y 24 semanas de EG son escasas. Ello indica la necesidad que los padres participen, cuando sea posible y después de un apropiado consejo no directivo, en la toma de decisiones. El escenario es diferente para los recién nacidos con 25 o más semanas de EG, ya que tienen posibilidades razonables de supervivencia y, en ausencia de malformaciones mayores u otras complicaciones relevantes, se les debería ofrecer reanimación completa y cuidados intensivos.

No obstante, es preciso señalar la necesidad de tener en cuenta en la toma de decisiones otros factores además de la EG, como el peso fetal estimado, el sexo del feto, la administración o no de esteroides prenatales, si se trata de una gestación con feto único o múltiple, la situación clínica del paciente al nacimiento y tras el ingreso, etc., que al igual que en nuestro estudio, impactan en la posibilidad de supervivencia en otros estudios poblacionales de países de nuestro entorno.

Finalmente, creemos que es fundamental la actualización continua de los datos propios de cada centro y su comparación con los resultados poblacionales de referencia, como se muestran en este trabajo.

Referencias.

1. Aguayo J, Burón E, Elorza D, Fernández JR, Iriondo M, Izquierdo M, et al. Sociedad Española de Neonatología. Manual de Reanimación Neonatal. Madrid. Ergon Editores 3ª ed. 2012.
2. Aliaga SR, Johnson LH, Bose C. Re: Decision making and clinical practice for infants born at less than 26 weeks' gestation. Electronic letter to: Wilkinson AR, Ahluwalia J, Cole A, Crawford D, Fyle J, Gordon A, et al. Management of babies born extremely preterm at less than 26 weeks of gestation: a framework for clinical practice at the time of birth. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009;94:F2-F5 (16 March 2009).
3. Allegaert K, de Coen K, Devlieger H. The EpiBel Study Group. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. Br J Ophthalmol. 2004;88:239-42.
4. Allen MC, Allen MC, Donohue PK, Dusman AE. The limit of viability in neonatal–neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks gestation. N Engl J Med. 1993;329:1597–601.
5. Altman DI, Powers WJ, Perlman JM, Herscovitch P, Volpe SL, Volpe JJ. Cerebral blood flow requirement for brain viability in newborn infants is lower than in adults. Ann Neurol 1988;24:218-26.
6. Ambalavanan N, Carlo WA, Bobashev G, Mathias E, Liu B, Poole K, et al. Prediction of death for extremely low birth weight neonates. Pediatrics 2005;116:1367-73.
7. Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA, Hansen NI, Vohr BR, Wright LL, et al. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: outcome at 18 to 22 months. Pediatrics. 2005;115(3). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/115/3/e249.
8. American Academy of Pediatrics, American Heart Association. Initial steps in resuscitation. In: Kattwinkel J, ed. Textbook of Neonatal Resuscitation. 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000.
9. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, Bell EE. Noninitiation or withdrawal of intensive care for high-risk newborns. Pediatrics 2007;119:401-3.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin 38: perinatal care at the threshold of viability. Obstet Gynecol 2002;100:617-24.
11. American Heart Association and American Academy of Pediatrics. Neonatal Resuscitation, 6th ed, Kattwinkel J (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village 2011. p.5.
12. Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, et al. The EPIPAGE Study Group. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age

- and neonatal ultrasound abnormalities: The EPIPAGE Cohort Study. *Pediatrics*. 2006;117:828-35.
13. Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30(4):227–32.
 14. Ando M, Takashima S, Mito T. Endotoxin, cerebral blood flow, amino acids and brain damage in young rabbits. *Brain Dev* 1988;10:365–70.
 15. An international classification of retinopathy of prematurity. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(8):1130-4.
 16. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:991-9.
 17. Arnaud C, Daubisse-Marliac L, White-Koning M, Pierrat V, Larroque B, Grandjean H, et al. The EPIPAGE Study. Prevalence and associated factors of minor neuromotor dysfunctions at age 5 years in prematurely born children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:1053-61.
 18. Autret F, Kieffer F, Tasseau A, Rigourd V, Valleur D, Voyer M, et al. Extrême prématurité: comparaison du devenir à 5 ans en fonction de l'âge gestationnel inférieur ou supérieur à 26 semaines d'aménorrhée. *Arch Pédiatrie*. 2009;16:976-83.
 19. Bader D, Kugelmann A, Boyko V, Levitzki O, Lerner-Geva L, Riskin A, et al.; Israel Neonatal Network. Risk factors and estimation tool for death among extremely premature infants: a national study. *Pediatrics* 2010; 125:696-703.
 20. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. Anatomic analysis of blood vessels in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants. *Pediatr Res* 2004;56:117–24.
 21. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr* 1979;95:769-74.
 22. Bancalari E, González A. Clinical course and lung function abnormalities during development of neonatal chronic lung disease. In: Bland RD, Coalson JJ editors. *Chronic lung disease in early infancy*. New York: Marcel Dekker; 2000. P 41-64.
 23. Banquer BQ, Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy. *Arch Neurol*. 1962 Nov;7:386-410.
 24. Bassan H, Limperopoulos C, Visconti K, Mayer DL, Feldman HA, Avery L, et al. Neurodevelopmental outcome in survivors of periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics* 2007;120(4):785–92.
 25. Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, et al; Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection. *Pediatrics*. 2009;123(1):313-8.
 26. Bastek TK, Richardson DK, Zupancic JAF, Burns JP. Prenatal Consultation Practices at the Border of Viability: A Regional Survey. *Pediatrics*. 2005;116:407-13.

27. Basu S, Rathore P, Bhatia BD. Predictors of mortality in very low birth weight neonatos in India. *Singapore Med J.* 2008;49:556-60.
28. Batton DG, Committee on Fetus and Newborn. Clinical report - Antenatal counseling regarding resuscitation at an extremely low gestational age. *Pediatrics.* 2009;124(1):422.
29. Batton DG, DeWitte DB, Pryce CJ. One hundred consecutive infants born at 23 weeks and resuscitated. *Am J Perinatol.* 2011;28(4):299-304.
30. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development II. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1993.
31. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88:31-8.
32. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics.* 1994; 50: 1088-101.
33. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187:1-7.
34. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics.* 2006;117:84-92.
35. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol.* 2010;30:241-52.
36. Berg MD, Nadkarni VM, Berg RA. Cardiopulmonary resuscitation in children. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14:254-60.
37. Berger TM, Bernet V, El Alama S, Fauchère JC, Hösli I, Irion O, et al. Perinatal care at the limit of viability between 22 and 26 completed weeks of gestation in Switzerland. 2011 revision of the Swiss recommendations. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13280.
38. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm. A meta-analysis. *JAMA.* 2002;288:728-37.
39. Bisquera JA, Cooper TR, Berseth CL. Impact of necrotizing enterocolitis on length of stay and hospital charges in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2002;109:423-8.
40. Blackmon L. Biologic limits of viability: implications for clinical decision making. *Neoreviews* 2003;4(6):e140–6.
41. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379(9832):2162-72.
42. Bodeau-Livinec F, Marlow N, Ancel P-Y, Kurinczuk JJ, Costeloe K, Kaminski M. Impact of intensive care practices on short-term and long-term outcomes for extremely preterm

- infants: Comparison between the British Isles and France. *Pediatrics*. 2008;122:e1014-e1021.
43. Bohin S, Draper ES, Field DJ. Impact of extremely immature infant on neonatal services. *Arch Dis Child*. 1996;74:F110–F113.
 44. Bolisetty S, Bajuk B, Me A-L, Vincent T, Sutton L, Lui K. Preterm outcome table (POT): A simple tool to aid counselling parents of very preterm infants. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006;46:189-92.
 45. Bombell S, Mc Guire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD000504.
 46. Borch K, Greisen G. Blood flow distribution in the normal human preterm brain. *Pediatr Res*. 1998;41:28–33.
 47. Bose CL, Laughon M. Treatment to prevent patency of the ductus arteriosus: beneficial or harmful? *J Pediatr*. 2006;148:713-4.
 48. Botet F, Figueras J, Carbonell-Estrany X, Arca G, and the Castrillo Study Group. Effect of maternal clinical chorioamnionitis on neonatal morbidity in very-low birthweight infants: a case-control study. *J Perinat Med*. 2010;38:269-73. DOI 10.1515/JPM.2010.029.
 49. Botet F, Figueras J, Carbonell-Estrany X, Narbona E, and the Castrillo Study Group. The impact of clinical maternal chorioamnionitis on neurological and psychological sequelae in very-low-birth weight infants: a case-control study. *J Perinat Med*. 2011;39:203-8. DOI 10.1515/JPM.2011.005.
 50. Bottoms SF, Paul RH, Iams JD, Mercer BM, Thom EA, Roberts JM, et al. Obstetric determinants of neonatal survival: influence of willingness to perform cesarean delivery on survival of extremely low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:960-6.
 51. Boyle RJ, Salter R, Arnander MW. Ethics of refusing parental requests to withhold or withdraw treatment from their premature baby. *J Med Ethics*. 2004;30:402-5.
 52. Branco de Almeida MF, Guinsburg R. Controversies about the resuscitation of extremely preterm infants in the delivery room. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1Suppl):S3-S15.
 53. Bühner C, Metze B, Obladen M. CRIB, CRIBII, birth weight or gestational age to assess mortality risk in very low birth weight infants? *Acta Paediatr*. 2008;97:899-903.
 54. Burón E, Iriondo M, Salguero E, Fernández Lorenzo M, García del Río M, Martín Ancel A, et al. *Sociedad Española de Neonatología. Manual de Reanimación Neonatal*. Madrid. Ergon Editores 2 ed. 2007.
 55. Butler C, Chambers H, Goldstein M, Harris S, Leach J, Campbell S, Adams R, Darrah J. Evaluating research in developmental disabilities: a conceptual framework for reviewing treatment outcomes. *Dev Med Child Neurol*. 1999 Jan;41(1):55-9.
 56. Callaghan WM, Schieve LA, Dietz PM. Gestational age estimates from Singleton births conceived using assisted reproductive technology. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21:79-85.

57. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA*. 2011;306(21):2348-58.
58. Cassell GH, Waites KB, Watson HL, Crouse DT, Harasawa R. *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6:69-87.
59. Castro Conde JR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, Pallás Alonso CR, Narbona E, Sánchez Luna M, y Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención, el cribado y el tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(6):514-23. Epub 2009 Oct 6.
60. Cervantes-Munguía R, Espinosa-López L, Gómez-Contreras P, Hernández-Flores G, Domínguez-Rodríguez J, Bravo-Cuéllar A. Retinopatía del prematuro y estrés oxidativo. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64(2):126-31.
61. Chan K, Ohlsson A, Synnes A, Lee DSC, Chien LY, Lee SK. The Canadian Neonatal Network. Survival, morbidity, and resource use of infants of 25 weeks' gestational age or less. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:220-6.
62. Chau V, Poskitt KJ, McFadden DE, Bowen-Roberts T, Synnes A, Brant R, et al. Effect of chorioamnionitis on brain development and injury in premature newborns. *Ann Neurol*. 2009;66:155-64.
63. Cheranov SY, Jaggar JH. TNF-alpha dilates cerebral arteries via NAD(P)H oxidase-dependent Ca²⁺ spark activation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;290:C964-71.
64. Chervenak FA, Skupski DW, Romero R, Myers MK, Smith-Levitin M, Rosenwaks Z, et al. How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:678-97.
65. Chirico G, Iacomo G, Morali L, Lanfranchi F. Management ostetrico e neonatologico ai limiti della vitalità. Protocolli di trattamento nelle diverse patologie tra 22 e 25 settimane. Esperienza neonatologica di Brescia. *Ital J Gynaecol Obstet*. 2008;20:195-9.
66. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent Ductus Arteriosus and Its Treatment as Risk Factors for Neonatal and Neurodevelopmental Morbidity. *Pediatrics*. 2007;119:1165-74.
67. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):73-81.
68. Consumer Price Index Inflation Calculator. Washington, DC: Bureau of Labor Statistics. (Accessed March 24, 2008, at <http://www.bls.gov/cpi>).
69. Cooke RWI. Improved outcome for infants at the limits of viability. *Eur J Pediatr*. 1996;155:665-7.
70. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure Study: Outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics*. 2000;106:659-71.

71. Costeloe KL, Hennessy EM, Myles J, Draper ES. EPICure 2: survival and early morbidity of extremely preterm babies in England: changes since 1995 [abstract]. Presented at the Hots Topics in Neonatology. Washington DC. Dec 7-9, 2008.
72. Cramer K, Wiebe N, Hartling L, Crumley E, Vohra S. Heat loss prevention: a systematic review of occlusive skin wrap for premature neonates. *J Perinatol*. 2005;25:763–9.
73. Cust AE, Darlow BA, Donoghue DA, on behalf of the Australian and New Zealand Neonatal Network (ANZNN). Outcomes for high risk New Zealand newborn infants in 1998–1999: a population based, nacional study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F15–F22.
74. Dammann O, Leviton A. Duration of transient hyperechoic images of white matter in very-low-birthweight infants: a proposed classification. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(1):2-5.
75. Dani C, Bertini G, Corsini I, Elia S, Vangi V, Pratesi S, et al. The fate of ductus arteriosus in infants at 23-27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofeno resistance. *Acta Paediatr*. 2008;97:1176-80.
76. Darlow BA. The limits of perinatal viability: grappling with the “grey zone”. *Med J Aust*. 2006;185:477-9.
77. De Groote I, Vanhaesebrouck P, Bruneel E, Dom L, Durein I, Hasaerts D. Extremely Preterm Infants in Belgium (EPIBEL) Study Group. Outcome at 3 years of age in population-based cohort of extremely preterm infants. *Obstet Gynecol*. 2007;110:855-64.
78. Delobel-Ayoub M, Kaminski M, Marret S, Burguet A, Marchand L, N'Guyen S, et al. Behavioral outcome al 3 years of age in very preterm infants: The EPIPAGE Study. *Pediatrics*. 2006;117:1996-2005.
79. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177-88.
80. Dickinson LM, Basu A. Multilevel modeling and practice-based research. *Ann Fam Med*. 2005;3:Suppl 1:S52-S60.
81. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:167-93.
82. Donovan EF, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Verter J, Wright LL, Korones SB, et al. Inaccuracy of Ballard scores before 28 weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1999;135:147-52.
83. Dorling J, D'Amore A, Salt A, Seward A, Kaptoge S, Halliday S, Ahluwalia J. Data collection from very low birthweight infants in a geographical region: Methods, costs, and trends in mortality, admission rates, and resource utilisation over a five-year period. *Early Hum Dev*. 2006;82:117-24.
84. Dorling JS, Field DJ, Manktelow B. Neonatal disease severity scoring systems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F11–F16.
85. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect

- modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005;115:655–61.
86. Doyle LW. Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestation: Refining the prognosis. *Pediatrics*. 2001;108:134-41.
 87. Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ. Outcomes at age 2 years of infants <28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005. *J Pediatr*. 2010;156:49-53 e41.
 88. Draper ES. Evaluating and comparing neonatal outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95:F158–9.
 89. Dubowitz LM, Levene MI, Morante A, Palmer P, Dubowitz V. Neurologic signs in neonatal Intraventricular hemorrhage: a correlation with real-time ultrasound. *J Pediatr*. 1981;99:127–33.
 90. Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Duggan PJ, et al. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics*. 2006;118:536–48.
 91. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1684-94.
 92. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detect by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-34.
 93. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med*. 2008;358:1700-11.
 94. El-Metwally D, Vohr B, Tucker R. Survival and neonatal morbidity at the limits of viability in the mid 1990s: 22 to 25 weeks. *J Pediatr*. 2000;137:616-22.
 95. Emsley HCA, Wardle SP, Sims DG, Chiswick ML, D'Souza SW. Increased survival and deteriorating developmental outcome in 23 to 25 week old gestation infants, 1990–1994 compared with 1984–1989. *Arch Dis Child*. 1998;78:F99–F104.
 96. Engle WA. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics*. 2004;114:1362-4.
 97. Eklind S, Mallard C, Leverin A-L, Gilland E, Blomgren K, Mattsby-Baltzer I, et al. Bacterial endotoxin sensitizes the immature brain to hypoxicischaemic injury. *Eur J Neurosci*. 2001;13:1101-6.
 98. Evans DJ, Levene MI. Evidence of selection bias in preterm survival studies: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84:F79-84.
 99. EXPRESS Group. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009;301(21):2225–33.
 100. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:147,e1–8.
 101. Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Shankaran S, Donovan EF, Ehrenkranz RA, Younes N, Korones SB, Stoll BJ, Tyson JE, et al. Very-low-birth-weight outcomes of

- the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(5):1423-31.
102. Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Growth in 10-to 12-year old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: A swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics.* 2006a;118:e1452-e1465.
 103. Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: A Swedish National Prospective follow-up study. *Pediatrics.* 2006b;118:e1466-e1477.
 104. Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Serenius F. Impact at age 11 years of major neonatal morbidities in children born extremely preterm. *Pediatrics.* 2011;127(5):e1247-57.
 105. Ferrara TB, Hoekstra RE, Couser RJ, Gaziano EP, Calvin SE, Payne NR, et al. Survival and follow-up of infants born at 23 to 26 weeks of gestational age: effects of surfactant therapy. *J Pediatr.* 1994;124:119-24.
 106. Ferrari F, Cioni G, Einspieler C, Roversi F, Bos AF, Paoliceli P, Ranzai A, Precht FR. Cramped synchronized general movements in preterm infants as an early marker for cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:460-7.
 107. Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *BMJ.* 2008;336:1199-200.
 108. Fily A, Pierrat V, Delporte V, Breart G, Truffert P. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: The population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE Cohort. *Pediatrics.* 2006;117:357-66.
 109. Finer NN, Carlo WC, Duara S, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. *Pediatrics.* 2004;114:651-7.
 110. Fischer N, Steurer MA, Adams M, Berger TM. Survival rates of extremely preterm infants (gestational age < 26 weeks) in Switzerland: impact of the Swiss guidelines for the care of infants born at the limit of viability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94:F407-13.
 111. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg.* 2009;44:1072-5.
 112. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jul 7;(7):CD000174. doi: 10.1002/14651858.CD000174.pub2.
 113. Galbraith R. A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Stat Med.* 1988;7:889-94.

114. Gandy GM, Adamsons K Jr, Cunningham N, Silverman WA, James LS. Thermal environment and acid-base homeostasis in human infants during the first few hours of life. *J Clin Invest.* 1964;43:751–8.
115. García-Alix Pérez A, García-Muñoz Rodrigo F, García Hernández JA. Viabilidad y reanimación neonatal en recién nacidos pretérminos de peso extremadamente bajo al nacimiento. *An Esp Pediatr.* 1999;50:594-602.
116. García-Muñoz Rodrigo F, Rivero Rodriguez S, Siles Quesada C. Factores de riesgo de hipotermia al ingreso en el recién nacido de muy bajo peso y morbimortalidad asociada. *An Pediatr (Barc).* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.06.029>.
117. Gibson A. Outcome following preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(5):869-82.
118. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: Quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol.* 2003;102:488-92.
119. Gjessing HK, Skjoerven R, Wilcox AJ. Errors in gestational age: evidence of bleeding early in pregnancy. *Am J Public Health.* 1999;89:213-8.
120. Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, Glidden D, Poskitt K, Barkovich AJ, et al. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants. *Pediatrics.* 2008;122(2):299-305.
121. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371:75-84.
122. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:113-8.
123. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000;342:1500-7.
124. Grant A, Glazener CM. Elective versus selective caesarean section for delivery of the small baby. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD000078.
125. Grant A, Penn ZJ, Steer PJ. Elective or selective Caesarean delivery of the small baby? A systematic review of the controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:1197-200.
126. Gray PH, O'Callaghan MJ, Rogers YM. Psychoeducational outcome at school age of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health.* 2004;40(3):114-20.
127. Gray RF, Indurkha A, McCormick MC. Prevalence, stability and predictors of clinically significant behaviour problems in low birth weight children at 3, 5 and 8 years of age. *Pediatrics.* 2004;114:736-43.
128. Guinsburg R, Branco de Almeida MF, Dos Santos Rodrigues Sadeck L, Marba STM, Suppo de Souza Rugoso LM, Luz JH, et al. Proactive management of extreme prematurity: disagreement between obstetricians and neonatologists. *J Perinatol.*

- 2012;32:913-9.
129. Gunn AJ, Bennet L. Is temperature important in delivery room resuscitation? *Semin Neonatol.* 2001;6(3):241-9.
 130. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Early Hum Dev.* 1999;53:193-218.
 131. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2002;346(3):149-57.
 132. Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Wilson-Costello D, et al. Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics.* 2005;116:333-41.
 133. Hagan R, Benninger H, Chiffings D, Evans S, French N. Very preterm birth—a regional study: maternal and obstetric factors. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996a;103:230-8.
 134. Hagan R, Benniger H, Chiffings D, Evans S, French N. Very preterm birth: a regional study. Part 2: the very preterm infant. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996b;103:239-45.
 135. Hakansson S, Farooqi A, Holmgren PA, Serenius F, Hogberg U: Proactive Management Promotes Outcome in Extremely Preterm Infants: A population-based Comparison of two Perinatal Management Strategies. *Pediatrics.* 2004;114:58-64.
 136. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009a;(1):CD001146.
 137. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009b;(1):CD001145.
 138. Hammarlund K, Nilsson GE, Oberg PA, Sedin G. Transepidermal water loss in newborn infants. V. Evaporation From the skin and heat exchange during the first hours of life. *Acta Paediatr Scand.* 1980;69:385-92.
 139. Hammarlund K, Sedin G. Transepidermal water loss in newborn infants. VI. Heat exchange with the environment in relation to gestational age. *Acta Paediatr Scand.* 1982;71:191-6.
 140. Haumont D. Management of the neonate at the limits of viability. *BJOG.* 2005;112(Suppl 1):64-66.
 141. Haward MF, Murphy RO, Lorenz JM. Message framing and perinatal decisions. *Pediatrics.* 2008;122:109-18.
 142. Haynes RL, Folkerth RD, Keefe R, Sung I, Swzeda LI, Rosenberg PA, et al. Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes is accompanied by microglial activation in periventricular leukomalacia in the human premature infant. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003;62:441-50.
 143. Hellstrom-Westas L, Klette H, Thorngren-Jerneck K, Rosén I. Early prediction of outcome

- with aEEG in preterm infants with large intraventricular hemorrhages. *Neuropediatrics*. 2001;32(6):319-24.
144. Hennessy EM, Bracewell MA, Wood N, Wolke D, Costeloe K, Gibson A, Marlow N. The EPICure Study Group. Respiratory health in pre-school and school age children following extremely preterm birth. *Arch Dis Child*. 2008;93:1037-43.
 145. Herber-Jonat S, Schulze A, Kribs A, Roth B, Lindner W, Pohlandt F. Survival and major neonatal complications in infants born between 22 0/7 and 24 6/7 weeks of gestation (1999-2003). *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:16-22.
 146. Higgins RD, Delivoria-Papadopoulos M, Raju TN. Executive summary of the workshop on the border of viability. *Pediatrics*. 2005;115:1392-6.
 147. Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. Prevalente and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Paediatr*. 2005;94:287-94.
 148. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005a;115:696-703.
 149. Hintz SR, Kendrick DE, Wilson-Costello DE, Bell EF, Vohr BR, Higgins RD, for the NICHD Neonatal Research Network. Early-Childhood Neurodevelopmental Outcomes Are Not Improving for Infants Born at < 25 Weeks' Gestational Age. *Pediatrics*. 2011;127:62-70.
 150. Hintz SR, Poole WK, Wright LL, Fanaroff AA, Kendrick DE, Laptook AR, et al. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the post-surfactant era. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005b;90:F128-F133.
 151. Holling EE, Leviton A. Characteristics of cranial ultrasound white-matter echolucencies that predict disability: a review. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41(2):136-9.
 152. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006;20:498-506.
 153. Holmström G, Broberger U, Tomasen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:204-7.
 154. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics*. 2002;110:143-51.
 155. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, Buzas JS. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2012;129(6):1019-26. Epub 2012 May 21.
 156. Horbar JD, Carpenter J, Kenny M, et al. Very Low Birth Weight (VLBW) database summary for infants 501–1500 grams. Available at: <https://nightingale.vtoxford.org/summaries.aspx>. Visita 2012.

157. Horbar JD. Vermont Oxford Network: The first 20 years. Hots Topics in Neonatology. Washington DC. Dec, 2009.
158. Hughes CA, O’Gorman LA, Shyr Y, Schork MA, Bozynski ME, McCormick MC. Cognitive performance at school age of very low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Dev Behav Pediatr.* 1999;20(1):1-8.
159. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol.* 1998;29(7):710-7.
160. IBM SPSS Statistics 19. © Copyright IBM Corporation 2010. IBM Corporation, Route 100 Somers, NY 10589.
161. Iijima S, Arai H, Ozawa Y, Kawase Y, Uga N. Clinical patterns in extremely preterm (22 to 24 weeks of gestation) infants in relation to survival time and prognosis. *Am J Perinatol.* 2009;26:399-406.
162. Inage YW, Itoh M, Takashima S. Correlation between cerebrovascular maturity and Periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol.* 2000;22:204-8.
163. Inder T, Huppi PS, Zientara GP, Maier SE, Jolesz FA, di Salvo D, Robertson R, Barnes PD, Volpe JJ. Early detection of periventricular leukomalacia by diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques. *J Pediatr.* 1999;134(5):631-4.
164. Inder TE, Warfield SK, Wang H, Hüppi PS, Volpe JJ. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics.* 2005;115:286-94.
165. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991-9.
166. International Liaison Committee on Resuscitation. Part 7: Neonatal Resuscitation. *Resuscitation.* 2005;67:293-303.
167. International Liaison Committee on Resuscitation. Consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: pediatric basic and advanced life support. *Pediatrics.* 2006;117(5):e955-e977.
168. International Neonatal Network. The CRIB (Clinical Risk Index for Babies) Score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive-care units. *Lancet.* 1993;342:193-8.
169. Iriondo M, Thió M, Burón E, Salguero E, Aguayo J, Vento M, and the Neonatal Resuscitation Group (NRG) of the Spanish Neonatal Society (SEN). A survey of neonatal resuscitation in Spain: gaps between guidelines and practice. *Acta Pædiatr.* 2009;98:786-91.
170. Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S, Kabe K, Itani Y, Nakamura T, et al. Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. *Pediatrics.* 2009;123(2):445-50.
171. Janvier A, Barrington KJ. The ethics of neonatal resuscitation at the margins of viability: informed consent and outcomes. *J Pediatr.* 2005;147:579-85.

172. Janvier A, Barrington KJ, Aziz K, Lantos J. Ethics ain't easy: do we need simple rules for complicated ethical decisions? *Acta Paediatrica*. 2008;97:402-6.
173. Janvier A. The best-interest is not applied for neonatal resuscitation decisions. *Pediatrics*. 2008;121:963-9.
174. Jeng SF, Hsu CH, Tsao PN. Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birth weight infants. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(1):51-7.
175. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.
176. Johansson S, Montgomery SM, Ekblom A, Olausson PO, Granath F, Norman M, Cnattingius S. Preterm delivery, level of care, and infant death in Sweden: a population based study. *Pediatrics*. 2004;113:1230-5.
177. Johnson S, Hennessy EM, Smith R Ms, Trikic R, Wolke D, Marlow N; The EPICure Study Group. Academic attainment and special educational needs in extremely preterm children at 11 years of age: the EPICure Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009a;94:F283-F289.
178. Johnson S, Fawke J, Hennessey E, Rowell V, Thomas S, Wolke D, et al. Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2009b;124:e249-57.
179. Johnsson H, Ewald U. The rate of candidaemia in preterm infants born at a gestacional age of 23-28 weeks is inversely correlated to gestacional age. *Acta Paediatr*. 2004;93:954-8.
180. Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkestian A, Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96:F45-F52. doi:10.1136/adc.2009.168682.
181. Kadhim HJ, Tabarki B, Verellen G, De Prez C, Rona AM, Sébire G. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia. *Neurology*. 2001;56:1278-84.
182. Kaempf JW, Tomlinson MW, Campbell B, Ferguson L, Stewart VT. Counseling pregnant women who may deliver extremely premature infants: medical care guidelines, family choices, and neonatal outcomes. *Pediatrics*. 2009;123:1509-15.
183. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, et al; American Heart Association. Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics*. 2010;126(5):e1400-13.
184. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(2):F153-F161.
185. Kilpatrick SJ, Schlueter MA, Piecuch R, Leonard CH, Rogido M, Sola A. Outcome of infants born at 24-26 weeks gestation: survival and cost. *Obstet Gynecol*. 1997;5:803-8.

186. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 g or less. *Pediatrics*. 2006;117:1113-21.
187. Kramer MS, Mclean FH, Boyd ME, Usher RH. The validity of gestational age estimation by menstrual dating in preterm, term, and postterm gestations. *JAMA*. 1988;260:3306-8.
188. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics*. 2001;108:E35.
189. Krug EF III. Law and ethics at the border of viability. *J Perinatol*. 2006;26(6):321-4.
190. Kugelman A, Bader D, Lerner-Geva L, Boyko V, Levitzki O, Riskin A, et al. Poor outcomes at discharge among extremely premature infants: a national population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:543-50.
191. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics*. 2006;118:e1130-8.
192. Landmann E, Misselwitz B, Steiss O, Gortner L. Mortality and morbidity of neonates born at <26 weeks of gestation (1998-2003). A population-based study. *J Perinat Med*. 2008;36:168-74.
193. Lantos JD, Mokalla M, Meadow W. Resource allocation in neonatal and medical ICUs. Epidemiology and rationing at the extremes of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:185-9.
194. Lupton AR, O'Shea TM, Shankaran S, Bhaskar B, NICHD Neonatal Network. Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents. *Pediatrics*. 2005;115(3):673-80.
195. Lupton AR, Salhab W, Bhaskar B; Neonatal Research Network. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. *Pediatrics*. 2007;119(3):e643-9. Epub 2007 Feb 12.
196. Larroque B, Marret S, Ancel PY, Arnaud C, Marpeau L, Supernant K, et al. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: The EPIPAGE study. *J Pediatr*. 2003;143:477-83.
197. Larroque B, Bréart G, Kaminski M, Dehan M, André M, Burguet A, Grandjean H, Ledéser B, Lévêque C, Maillard F, Matis J, Rozé JC, Truffert P on behalf of the Epipage study Group. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F139-F144.
198. Laughon M, O'Shea MT, Allred EN, Bose C, Kuban K, Van Marter LJ, et al; ELGAN Study Investigators. Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2009;124(2):637-48.

199. LeBlanc MD. The physical environment. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. 7th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002:512–29.
200. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Boulton J, Lee DSC, Ting S Liston R; The Canadian Neonatal Network. The benefit of preterm birth at tertiary care centers in related to gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:617-22.
201. Leeuw R, Cuttini M, Nadai M, Berlik I, Hansen G, Kucinskas A, et al.; the EURONIC study group. Treatment choices for extremely preterm infants: An International perspective. *J Pediatr*. 2000;137:608-15.
202. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child*. 1981;56:900-4.
203. Leviton A, Allred EN, Kuban KC, Hecht JL, Onderdonk AB, O'shea TM, et al. Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant's placenta predict white matter damage and later cerebral palsy. the ELGAN study. *Pediatr Res*. 2010;67:95-101.
204. Leviton A, Dammann O, Durum SK. The adaptive immune response in neonatal cerebral white matter damage. *Ann Neurol*. 2005;58:821-8.
205. Lewis BA, Singer LT, Fulton S, Salvator A, Short EJ, Klein N, et al. Speech and language outcomes of children with bronchopulmonary dysplasia. *J Commun Disord*. 2002;35(5):393-406.
206. Ling E, Battin M, Whitfield M. Has the 18 month outcome for extremely low gestational age (ELGA) infants of 23–26 weeks gestation improved? *Pediatr Res*. 1996;39:271A.
207. Liu L, Johnson H, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al, for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; Published online May 11. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60560-1.
208. Lorenz JM, Paneth N. Treatment decisions for the extremely premature infant. *J Pediatr*. 2000;137:593-5.
209. Lorenz JM, Paneth N, Jetton JR, Ouden L, Tyson JE. Comparison of Management strategies for extreme prematurity in New Jersey and the Netherlands: outcomes and resource expenditure. *Pediatrics*. 2001;108:1269-74.
210. Louis JM, Ehrenberg HM, Collin MF, Mercer BM. Perinatal intervention and neonatal outcomes near the limit of viability. *Am J Obstetric Gynecol*. 2004;191:1398-402.
211. Lui K, Bajuk B, Foster K, Gaston A, Kent A, Sinn J, et al. Perinatal care at the borderlines of viability: a consensus statement based on a NSW and ACT consensus workshop. *Med J Aust*. 2006;185:495-500.
212. Lucey J F, Rowan C A, Shiono P, Wilkinson AR, Kilpatrick S, Payne NR, et al. Fetal infants: the fate of 4172 infants with birth weights of 401 to 500 grams –the Vermont Oxford Network experience (1996-2000)-. *Pediatrics*. 2004;113:1559-66.

213. Luu TM, Ment LR, Schneider KC, Katz KH, Allan WC, Vohr BR. Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics*. 2009;123(3):1037-44.
214. Lynch CD, Zhang J. The research implications of the selection of gestational age estimation method. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21:Suppl 2:86-96.
215. Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan F, Azzopardi D, Edwards AD. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics*. 2001 Apr;107(4):719-27.
216. MacDonald H. Perinatal care at the threshold of viability. *Pediatrics*. 2002;110:1024-7.
217. Markestad T, Kaarensen PI, Ronnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, et al. The Norwegian Extreme Prematurity Study Group. Early, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005;115:1289-98.
218. Marlow N, Hennessy EM, Bracewell MA, Wolke D; EPICure Study Group. Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. *Pediatrics*. 2007;120:793-804.
219. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M; The EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2005;352:9-19.
220. Martin CR, Dammann O, Allred EN, Patel S, O'Shea TM, Kuban KC, et al. Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without late bacteremia. *J Pediatr*. 2010;157(5):751-6.
221. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2006. National vital statistics reports. vol. 57. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics; 2009;no. 7.
222. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant Mortality Statistics From the 2007 Period Linked Birth/ Infant Death Data Set. National Vital Statistics Reports. 2011;59(6). Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. Available at: www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_06.pdf. Visited Agosto/2012.
223. Maya JM. Ética de la adaptación neonatal. *CES med*. 2001;15:57-65.
224. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;17;(3):CD004210.
225. McElrath T, Norwitz E, Nour N, Robinson N. Contemporary trends in the management of delivery at 23 weeks' gestation. *Am J Perinatol*. 2002;19(1):9-15.
226. McHaffie HE, Laing IA, Parker M, McMillan J. Deciding for imperilled infants: medical authority or parental autonomy? *J Med Ethics*. 2001;27:104-10.
227. Medlock S, Ravelli ACJ, Tamminga P, Mol BWM, Abu-Hanna A. Prediction of Mortality in Very Premature Infants: A Systematic Review of Prediction Models. *PLoS ONE*. 2011;6(9): e23441. doi:10.1371/journal.pone.0023441.

228. Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:590-600.
229. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford Network: 1998–2003. *Neonatology.* 2010;97:329–38.
230. Mercurio MR. The ethics of newborn resuscitation. *Semin Perinatol.* 2009;33(6):354-63.
231. Merklin RJ. Growth and distribution of human fetal brown fat. *Anat Rec.* 1974;178:637-45.
232. Merklin RJ, James LS. Newborn temperature and calculated heat loss in the delivery room. *Pediatrics.* 1972;49:504-13.
233. Mikkola K, Ritari N, Tommisska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, et al; The Finnish ELBW Cohort Study Group. Neurodevelopmental outcome low birth weight infant who were born in 1996-1997. *Pediatrics.* 2005;116:1391-1400.
234. Miller SS, Lee HC, Gould JB. Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes. *J Perinatol.* 2011;31 Suppl 1:S49-56.
235. Modi N. Survival after extremely preterm birth. *BMJ.* 2008;336(7655):1199-200.
236. Mongelli M, Wilcox M, Gardosi J. Estimating the date of confinement: ultrasonographic biometry versus certain menstrual dates. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:278-81.
237. Moral Pumarega MT, Pallás Alonso CR, De la Cruz Bértolo J, Tejada Palacios P, Caserío Carbonero S. Cribado de la retinopatía de la prematuridad en las unidades neonatales españolas. *An Pediatr (Barc).* 2008;69(6):548-56.
238. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD001970.
239. Morgan MA, Goldenberg RL, Schulkin J. Obstetrician-gynecologists' practices regarding preterm birth at the limit of viability. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21:115-21.
240. Morin I, Morin L, Zhang X, Platt RW, Blondel B, Bréart G, et al. Determinants and consequences of discrepancies in menstrual and ultrasonographic gestational age estimates. *BJOG* 2005;112:145-52.
241. Msall ME. Developmental vulnerability and resilience in extremely preterm infants. *AMA.* 2004a;292:2399-401.
242. Msall ME, Phelps DL, DiGaudio KM, Dobson V, Tung B, McClead RE, et al. Severity of neonatal retinopathy of prematurity is predictive of neurodevelopmental functional outcome at age 5.5 years. Behalf of the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics.* 2000a;106(5):998-1005.
243. Msall ME, Phelps DL, Hardy RJ, Dobson V, Quinn GE, Summers CG, et al. Educational and social competencies at 8 years in children with threshold retinopathy of prematurity in

- the CRYO-ROP multicenter study. *Pediatrics*. 2004b;113(4):790-9.
244. Msall ME, Tremont MR. Functional outcomes in self-care, mobility, communication, and learning in extremely low-birth weight infants. *Clin Perinatol*. 2000b;27(2):381-409.
245. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med*. 2010;362:529-35
246. Mul T, Mongelli M, Gardosi J. A comparative analysis of second-trimester ultrasound dating formulae in pregnancies conceived with artificial reproductive techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8:397-402.
247. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:471-9.
248. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 2012;379:445-52.
249. Neu J, Walker WA. Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med* 2011;364:255-64.
250. Nielsen HC, Harvey-Wilkes K, MacKinnon B, Hung S. Neonatal outcome of very premature infants from multiple and singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:653-9.
251. Nolana JP, Soarb J, Zidemanc DA, Biarentd D, Bossaerte LL, Deakinf C, et al. on behalf of the ERC Guidelines Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2010;81:1219-76.
252. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease: Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276:357-68.
253. Nuffield Council on Bioethics. The ethics of premature delivery. *Lancet* 2006;368:1844.
254. Nuffield Council of Bioethics. Critical care decisions in fetal and neonatal medicine: ethical issues. Borderline of viability [en línea] [consultado: 3-VIII-2008]. Disponible en: http://www.nuffieldbioethics.org/go/browseablepublications/criticalCareDecisionFetalNeonatalMedicine/report_519.html.
255. Nygren P, Fu R, Freeman M, Bougatsos C, Klebanoff M, Guise JM. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;148:220-33.
256. Obladen M. Necrotizing enterocolitis— 150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology*. 2009;96:203-10.
257. Ochoa G, Oscar E. Derecho civil I: personas. 1ª Ed: Universidad Católica Andrés Bello. Caracas, 2006. ISBN: 980-244-225-9.
258. O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Moseley MJ, Ratib S, et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of

- prematurity. *Pediatrics*. 2002;109(1):12-8.
259. O'Donnell CPF, Schmölzer GM. Resuscitation of Preterm Infants. Delivery Room Interventions and Their Effect on Outcomes. *Clin Perinatol*. 2012;39:857-69. doi: 10.1016/j.clp.2012.09.010.
 260. Oliver TK Jr, Demis JA, Bates GD. Serial blood-gas tensions and acid-base balance during the first hour of life in human infants. *Acta Paediatr*. 1961;50:346-60.
 261. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39:214-23.
 262. Pallás CR, Arriaga M. Nuevos aspectos en torno a la prematuridad. *Evid Pediatr*. 2008;4:26.
 263. Paneth N. Classifying brain damage in preterm infants. *J Pediatr*. 1999;134(5):527-9.
 264. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34.
 265. Paris JJ. Resuscitation decisions for "fetal infants." *Pediatrics* 2005;115:1415.
 266. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W, for the UK Neonatal Staffing Study Collaborative Group. CRIB II: An update of the clinical risk index for babies score. *Lancet*. 2003;361:1789-91.
 267. Partridge JC, Freeman H, Weiss E, Martinez AM. Delivery room resuscitation decisions for extremely low birthweight infants in California. *J Perinatol*. 2001;21:27-33.
 268. Peerzada JM, Richardson DK, Burns JP. Delivery room decision-making at the threshold of viability. *J Pediatr*. 2004;145:492-8.
 269. Peterson BS, Vohr B, Staib LH, Cannistraci CJ, Dolberg A, Schneider KC, et al. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA*. 2000;284:1939-47.
 270. Pfister RH, Soll RF. Initial respiratory support of preterm infants. The role of CPAP, the INSURE method, and noninvasive ventilation. *Clin Perinatol*. 2012;39:459-81.
 271. Phibbs CS, Schmitt SK. Estimates of the cost and length of stay changes that can be attributed to one-week increases in gestational age for premature infants. *Early Hum Dev*. 2006;82:85-95.
 272. Philip AGS. Neonatal mortality rate: is further improvement possible? *J Pediatr*. 1995;427-33.
 273. Piecuch RE, Leonard CH, Cooper BA, Kilpatrick SJ, Schlueter MA, Sola A. Outcome of infants born at 24-26 weeks' gestation: II. Neurodevelopmental outcome. *Obstet Gynecol*. 1997;90:809-14.
 274. Pierson CR, Folkerth RD, Trachtenberg FL, Trachtenberg FL, Drinkwater ME, Volpe JJ, et al. Gray matter injury associated with Periventricular leukomalacia in the premature infant.

- Acta Neuropathol. 2007;114:619-31.
275. Plunkett J, Muglia LJ. Genetic contributions to preterm birth: implications from epidemiological and genetic association studies. *Ann Med.* 2008;40:167-95.
276. Power G, Blood A. Fetal and neonatal physiology. In: Polin R, Fox W, Abman S, editors. *Thermoregulation.* Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 615-24.
277. Powers GC, Ramamurthy R, Schoolfield J, Matula K. Postdischarge growth and development in a predominantly hispanic, very low birth weight population. *Pediatrics.* 2008;122:1258-65.
278. Prechtl HF, Einspieler C, Cioni G, Bos AF, Ferrari F, Sontheimer D. An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. *Lancet.* 1997;349(9062):1361-3.
279. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; :CD002971.
280. Raspal F, Royes A.; Grupo de Opini3n del Observatori de Bio2tica i Dret, Parc Científic de Barcelona. Limitaci3n del esfuerzo terap2utico en las unidades de neonatología. OBSERVATORI DE BIO2TICA I DRET. Dep3sito Legal: B - 25.175 – 2009. Disponible en: http://www.pcb.ub.es/bioeticaidret/archivos/documentos/Doc_Neonatologia.
281. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C; Society for Pediatric Pathology, Perinatal Section, Amniotic Fluid Infection Nosology Committee. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6:435-48.
282. Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:F193.
283. Reich ES. Pre-term births on the rise. *Nature.* 2012;485(7396):20. doi:10.1038/485020a.
284. Rijken M, Stoelhorst GMSJ, Martens SE, van Zwieten PHT, Brand R, Wit JM, Veen S. Mortality and neurologic, mental, and psychomotor development at 2 years in infants born less than 27 weeks' gestation: the leiden follow-up project on prematurity. *Pediatrics.* 2003;112:351-8.
285. Riley K, Roth S, Sellwood M, Wyatt JS. Survival and neurodevelopmental morbidity at 1 year of age following extremely preterm delivery over a 20-year period: a single centre cohort study. *Acta Paediatr.* 2008;97:159-65.
286. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004454.
287. Roberts G, Anderson PJ, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. The stability of the diagnosis of developmental disability between ages 2 and 8 in a geographic cohort of very preterm children born in 1997. *Arch Dis Child.* 2010;95(10):786-90.
288. Rodriguez J, Claus D, Verellen G, Lyon G. Periventricular leukomalacia: ultrasonic and

- neuropathological correlations. *Dev Med Child Neurol*. 1990;32(4):347-52.
289. Roelants-van Rijn AM, Groenendaal F, Beek FJ, Eken P, van Haastert IC, de Vries LS. Parenchymal brain injury in the preterm infant: comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopmental outcome. *Neuropediatrics*. 2001;32(2):80-9.
290. Romeo S. Responsabilidad penal por la omisión de tratamientos médicos a recién nacidos gravemente discapacitados (a la vez, una reflexión sobre el concepto de nacimiento en el ordenamiento jurídico español). *DS*. 2006;14(1):103-125.
291. Romero R, Schaudinn C, Kusanovic JP, Gorur A, Gotsch F, Webster P, et al. Detection of a microbial biofilm in intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):135.e1-135.e5.
292. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:817-24.
293. Rorke LB. Anatomical features of the developing brain implicated in pathogenesis of hypoxic-ischemic injury. *Brain Pathol*. 1992;2(3):211-21.
294. Sabbagha R. Gestational age. In *Diagnostic ultrasound applied to obstetrics and gynaecology*. Philadelphia: Lippincott, 1987, 91-111.
295. Saigal S, Stoskopf BL, Burrows E, Streiner DL, Rosenbaum PL. Stability of maternal preferences for pediatric health states in the perinatal period and 1 year later. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:261-9.
296. Salas R, Jodorkovsky M, Martínez JL. Límite de la viabilidad en prematuros extremos: Aspectos éticos. *Rev Med Clin Condes*. 2008;19(3):278-83.
297. Salhab WA, Perlman JM, Silver L, Sue Broyles R. Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants <1000 g. *J Perinatol*. 2004;24:534-40.
298. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Reilly M, Valentin L, Grunewald C. Ultrasound dating at 12-14 or 15-29 weeks of gestation? A prospective cross-validation of established dating formulae in a population of in-vitro fertilized pregnancies randomized to early or late dating scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24:42-50.
299. Samara M, Marlow N, Wolke D; The EPICure Study Group. Pervasive behavior problems at 6 years of age in a total-population sample of children born at ≤ 25 weeks of gestation. *Pediatrics*. 2008;122:562-73.
300. Sauer PJJ; the members of the Working Group. Ethical dilemmas in neonatology: recomendations of the ethics working group of the CESP (Confederation of European Specialists in Paediatrics). *Eur J Pediatr*. 2001;160:364-8.
301. Schroeder J. Ethical issues for parents of extremely premature infants. *J Pediatr Child Health*. 2008;44:302-4.
302. Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observacional

- studies. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(6):583-90.
303. Sebastiani M, Ceriani JM. Aspectos bioéticos en el cuidado de los recién nacidos extremadamente prematuros. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106:-242-8.
304. Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW, Inder TE. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J Pediatr.* 2008;153:170-5.
305. Sheldon T. Dutch doctors change policy on treating preterm infants. *BMJ.* 2001;322:1383.
306. Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Holmgren P, Hakansson S. Shortterm outcome alter active perinatal management at 23-25 weeks of gestation. A study from two Swedish tertiary care centres. Part 1: maternal and obstetric factors. *Acta Pediatr.* 2004;93:945-53.
307. Seri I, Evans J. Limits of viability: definition of the gray zone. *J Perinatol.* 2008;28 Suppl 1:S4-S8.
308. Simeoni U, Vendemmia M, Rizzotti A, Gamberre M. Ethical dilemmas in extreme prematurity: recent answers; more questions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;117S:S33-S36.
309. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, et al. Swiss Neonatal Network and Follow-Up Group. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics.* 2011;128(2):e348-57.
310. Schmidt B, Astalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF; Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (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 indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA.* 2003;289(9):1124-9.
311. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1893-902.
312. Schmitt SK, Sneed L, Phibbs CS. Costs of newborn care in California: a population-based study. *Pediatrics.* 2006;117:154-60.
313. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2006;117(2):572-6.
314. Seri I, Evans J. Limits of viability: definition of the gray zone. *J Perinatol.* 2008;28 Suppl 1:S4.
315. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988;82(4):527-32.

316. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N, et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(11):1082-7.
317. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kerckmar C, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics.* 2003;112(5):e359. Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/112/5/e359.
318. Singer L, Yamashita T, Lilien L, Collin M, Baley J. A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics.* 1997;100(6):987-93.
319. Singer LT, Siegel AC, Lewis B, Hawkins S, Yamashita T, Baley J. Preschool language outcomes of children with history of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *J Dev Behav Pediatr.* 2001;22(1):19-26.
320. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2007;27:428-33.
321. Smith PB, Ambalavanan N, Li L, Cotten CM, Laughon M, Walsh MC, Das A, et al. Generic Database Subcommittee; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health Human Development Neonatal Research Network. Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: relationship to outcomes of more-mature infants. *Pediatrics.* 2012;129(6):e1508-16.
322. Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M, Higgins S. A systematic review and quality assessment of systematic reviews of randomised trials of interventions for preventing and treating preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;142:3-11.
323. Snidjers T, Bosker R. *Multilevel analysis: an introduction to basic and advanced multilevel modeling.* London: Sage, 2002.
324. Sola A, Chow L, Rogido M. Retinopatía de la prematuridad y oxigenoterapia: una relación cambiante. *An Pediatr (Barc).* 2005; 62:48-61.
325. Soll RF. Surfactant treatment of the very tiny infant. *Biol Neonate.* 1998;74(suppl 1):35-42.
326. Soll RF: Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000511.
327. Sommer C, Urlesberger B, Maurer-Fellbaum U, Kutschera J, Müller W. Neurodevelopmental outcome at 2 years in 23 to 26 weeks old gestation infants. *Klin Pediatr.* 2007;219:23-9.
328. Srinivasan L, Dutta R, Counsell SJ, Allsop JM, Boardman JP, Rutherford MA, et al. Quantification of deep gray matter in preterm infants at term-equivalent age using manual volumetry of 3-tesla magnetic resonance images. *Pediatrics.* 2007;119:759-65.

329. Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, Sander S, Kron M, Franz AR. Neurodevelopmental follow-up of very preterm infants after proactive treatment at a gestational age of \leq 23 weeks. *J Pediatr*. 2008;152:771-6.
330. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile LA, Bauer CR, Stoll BJ, Tyson JE, Shankaran S, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(6 Pt 1):1632-9.
331. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models*. New York NY: Springer New York. 2009.
332. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004;292(19):2357-65.
333. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
334. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110:285-91.
335. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol*. 2003;27(4):293-301.
336. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:635-9.
337. Strober JB, Bienkowski RS, Maytal J. The incidence of acute and remote seizures in children with intraventricular hemorrhage. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997;36(11):643-7.
338. Suppo LM, Rugolo S. Growth and developmental outcomes of the extremely preterm infant. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Suppl):S101-S110.
339. Swamy GK, Osbye T, Skjaerven R. Association of preterm birth with long term survival, reproduction and next generation preterm birth. *JAMA*. 2008;299:1429-36.
340. Swanson JR, Attridge JT, Gordon PV. Potential confounder of NEC clinical trials. *J Perinatol*. 2009;29:256-7.
341. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology*. 2013;103:353-68.
342. Tejedor Torres JC, López de Heredia Goya J, Herranz Rubia N, Nicolás Jiménez P, García-Muñoz F, Pérez Rodríguez J; Grupo de Trabajo de Ética de la Sociedad Española

- de Neonatología. Recomendaciones sobre toma de decisiones y cuidados al final de la vida en neonatología. *An Pediatr (Barc)*. 2012;sep28. doi:pii: S1695-4033(12)00339-6. 10.1016/j.anpedi.2012.07.012.
343. Teller Acuity Card Handbook. Dayton, Ohio, Vistech Consultants, 1986.
 344. The CRIB (Clinical Risk Index for Babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet*. 1993;342:193-8.
 345. The EXPRESS Group. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009;301:2225-33.
 346. The Victorian Infant Collaborative Study Group. Outcome at 2 years of children 23-27 weeks gestation born in Victoria in 1991–1992. *J Paediatr Child Health*. 1997;33:161-5.
 347. Thoyre SM. Feeding outcomes of extremely premature infants after neonatal care. *JOGNN*. 2007;36:366-76.
 348. Tin W, Wariyar U, Hey E. Changing prognosis for babies of less than 28 weeks gestation in the north of England between 1983 and 1994. *Br Med J*. 1997;314:107-11
 349. Torrance GW, Feeny DH, Furlong WJ, Barr RD, Zhang Y, Wang Q. Multiattribute utility function for a comprehensive health status classification: Health Utilities Index Mark 2. *Med Care* 1996;34:702-22.
 350. Trevisanuto D, Doglioni N, Cavallin F, Parotto M, Micaglio M, Zanardo V. Heat loss prevention in very preterm infants in delivery rooms: a prospective, randomized, controlled trial of polyethylene caps. *J Pediatr*. 2010;156:914-7.
 351. Truffert P. Résultats de la prise en charge à moins de 26 semaines d'aménorrhée. *Arch Pédiatrie*. 2005;12:741-3.
 352. Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feedings for parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;20(3):CD000504.
 353. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD; The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity-moving beyond gestational age. *N Engl J Med*. 2008;358:1672-81.
 354. Tyson JE, Stoll B. Evidence-based ethics and the care and outcome of extremely premature infants. *Clin Perinatol* 2003;30:363-89.
 355. Tyson JE, Younes N, Verter J, Wright LL. Viability, morbidity, and resource use among newborns 501- to 800-g Barth weight. *JAMA*. 1996;276:1645-51.
 356. Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, et al. The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics*. 2004;114(3):663-75.
 357. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, Martin C; Developmental Epidemiology Network Investigators. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr*. 2002;140(2):171–176.

358. Verloove-Vanhorick SP. Management of the neonate at the limits of viability: the Dutch viewpoint. *BJOG*. 2006;113 (Supl.3):13-16.
359. Vermont Oxford Network. Vermont Oxford Network Database Manual of Operations for Infants Born in 2004 (y versiones sucesivas). Burlington, VT: Vermont Oxford Network; 2003.
360. Vohr BR, Msall ME, Wilson D, Wright LL, McDonald S, Poole WK. Spectrum of gross motor function in extremely low birth weight children with cerebral palsy at 18 months of age. *Pediatrics* 2005;116:123-9.
361. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics*. 2000;105(6):1216-26.
362. Vohra S, Roberts RS, Zhang B, Janes M, Schmidt B. Heat Loss Prevention (HeLP) in the delivery room: A randomized controlled trial of polyethylene occlusive skin wrapping in very preterm infants. *J Pediatr*. 2004;145:750-3.
363. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant: neurology of the newborn. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. p. 403–62.
364. Volpe JJ. Cerebral white matter injury of the premature infant—more common than you think. *Pediatrics* 2003;112:176–9.
365. Volpe JJ. Encephalopathy of prematurity includes neuronal abnormalities. *Pediatrics* 2005;116:221–5.
366. Volpe JJ. Neurology of the newborn. 5th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2008a.
367. Volpe JJ. Postnatal sepsis, necrotizing enterocolitis, and the critical role of systemic inflammation in white matter injury in premature infants. *J Pediatr*. 2008b;153:160-3.
368. WAPM (World Association of Perinatal Medicine), Sociedades de Medicina perinatal, Obstetricia, Pediatría y Neonatología, et al. Declaración de Barcelona sobre los derechos de la madre y del recién nacido. 5th World Congress of perinatal medicine. Barcelona, 23-27 Septiembre 2001.
369. Walker SM, Franck LS, Fitzgerald M, Myles J, Stocks J, Marlow N. Long-term impact of neonatal intensive care and surgery on somatosensory perception in children born extremely preterm. *Pain*. 2009;141:79-87.
370. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33:179-201.
371. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114(5):1305-11.

372. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992;79:351-7.
373. Weber C, Weninger M, Klebermass K, Reiter G, Wiesinger-Eidenberger G, Brandauer M, et al. Mortality and morbidity in extremely preterm infants (22 to 26 weeks of gestation): Austria 1999-2001. *Wien Klin Wochenschr.* 2005;117/22-22:740-6.
374. WHO. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56:247-53.
375. Whyte HE, Fitzhardinge PM, Shennan AT, Lennox K, Smith L, Lacy J. Extreme immaturity: Outcome of 568 pregnancies of 23-26 weeks' gestation. *Obstet Gynecol.* 1993;82:1-7.
376. Wilkinson AR, Ahluwalia J, Cole A, Crawford D, Fyle J, Gordon A, et al. Management of babies born extremely preterm at less than 26 weeks of gestation: a framework for clinical practice at the time of birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94:F2-F5.
377. Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ.* 2000;321:1259-62.
378. Wilcox AJ, Skjaerven R, Lie RT. Familial patterns of preterm delivery: maternal and fetal contributions. *Am J Epidemiol* 2008;167:474-9.
379. Wilkinson AR, Ahluwalia J, Cole A, Crawford D, Fyle J, Gordon A, et al. Management of babies born extremely preterm at less than 26 weeks of gestation: a framework for clinical practice at the time of birth. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2009;94;2-5.
380. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115(4):997-1003.
381. Wisser J, Dirschedl P, Krone S. Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurement of greatest embryonic length in dated human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4:457-62.
382. Wolke D, Samara M, Bracewell M, Marlow N; The EPICure Study Group. Specific language difficulties and school achievement in children born at 25 weeks of gestation or less. *J Pediatr.* 2008;152:256-62.
383. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Chir B, Gibson AT, Wilkinson AR; The EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med.* 2000;343:378-84.
384. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure Study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F492-F500.
385. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure

- Study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F134-F140.
386. Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy. A meta-analysis. *JAMA.* 2000;284:1417-24.
387. Wu YW. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8:25-9.
388. Yu VYH. Is neonatal intensive care justified in all preterm infants? *Croat Med J.* 2005;46:744-50.
389. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007;44(9):1187-93.

Anexo I.

Otras definiciones operativas y parámetros registrados conforme a los criterios de las colaboraciones Vermont-Oxford Network (VON) y SEN 1500.

Peso al nacimiento (PRN).

Se registró el peso al nacimiento en gramos obtenido en sala de partos. Si no está disponible o no se considera apropiado, se utiliza el peso recogido al ingreso en la unidad neonatal, o en la autopsia si falleció en las primeras 24 horas.

Muerte en sala de partos.

Incluye todos aquellos niños nacidos en el hospital y que no son ingresados en la UCIN, falleciendo en sala de partos o cualquier otra área del hospital, incluyendo la habitación de la madre, en las 12 horas siguientes a su nacimiento.

Lugar de nacimiento.

"Intrahospitalario" si el niño nació en nuestro hospital.

"Extrahospitalario" si nació extramuros, incluyendo otros hospitales, domicilio, ambulancia, etc.

Perímetro Cefálico (PC).

El primer perímetro cefálico registrado en la gráfica o en la historia durante el primer o segundo día de vida. Se recogió en centímetros con un decimal. Si no se anotó en los dos primeros días, se consideró "desconocido".

Cuidados prenatales.

Se consideró que la madre recibió cuidados prenatales cuando recibió cualquier cuidado obstétrico antes del ingreso durante el que ocurrió el parto (al menos una visita).

Corticoides prenatales.

Cuando se administraron corticoides (Betametasona, Dexametasona o Hidrocortisona) intramusculares (IM) o intravenosos (IV) a la madre durante la gestación, en cualquier momento antes del parto.

Corioamnionitis.

Se consideró corioamnionitis la presencia de fiebre materna > de 38°C y al menos dos de los siguientes: taquicardia materna (>100 lpm), taquicardia fetal (>160 lpm), leucocitosis (>15000 leucocitos/ml), dolor a la palpación o flujo vaginal maloliente.

Hipertensión materna (crónica o inducida por el embarazo).

Se registró HTA crónica o inducida por el embarazo si este diagnóstico había sido reflejado en la historia materna o del recién nacido, con o sin edemas y proteinuria, o si la madre presentó antes de la gestación actual o durante la misma una tensión arterial sistólica mayor de 140 mm Hg o diastólica mayor de 90 mm Hg. La eclampsia y la pre-eclampsia se consideraron formas de hipertensión inducida por el embarazo.

Tipo de parto.

Se registró parto "Vaginal" para cualquier parto vaginal (espontáneo o inducido) y "Cesárea " para todas las cesáreas (electivas o urgentes).

Sexo.

Se registró el sexo como "Masculino" o "Femenino".

Gestación múltiple.

Se consideraron gestaciones múltiples si dos o más fetos vivos fueron documentados en cualquier momento durante la gestación que dio lugar al RN.

Puntuación de APGAR.

Se recogió el puntaje del test de Apgar al minuto y a los 5 minutos, tal como se había reflejado en la hoja de partos.

Reanimación Inicial.

La reanimación inicial incluyó las intervenciones llevadas a cabo inmediatamente tras el nacimiento, antes del ingreso del RN en la UCIN, independientemente de dónde se realizaron: sala de partos o quirófano, domicilio, o durante el traslado en ambulancia, coche, etc. Se anotaron las siguientes intervenciones:

Oxígeno: Si el niño recibió oxígeno suplementario en sala de partos durante la reanimación inicial llevada a cabo inmediatamente tras el nacimiento. La administración de oxígeno al 21% se considera "aire ambiental" y no debe marcarse "sí" independientemente de cómo se aplique.

Ventilación con mascarilla: Si el niño recibió presión positiva mediante máscara facial durante la reanimación inicial llevada a cabo inmediatamente tras el nacimiento. La presión positiva se puede administrar utilizando una bolsa de reanimación (Ambú) o cualquier otro dispositivo que genere presión positiva intermitente (Neo-puff). No se consideró ventilación si la máscara facial se utilizó únicamente para administrar presión de distensión continua en la vía aérea (CPAP) y no se aplicaron insuflaciones con presión positiva.

Intubación endotraqueal: Si el niño recibió ventilación a través de un tubo endotraqueal durante la reanimación inicial llevada a cabo inmediatamente tras el nacimiento. Si se utilizó un tubo endotraqueal únicamente para aspiración, pero sin ventilación con presión positiva no se consideró intubación.

Adrenalina: Si se administró adrenalina en sala de partos o durante la reanimación inicial llevada a cabo inmediatamente tras el nacimiento, por vía intravenosa, intracardiaca o intratraqueal.

Masaje cardiaco: Si se aplicaron compresiones cardiacas en sala de partos o durante la reanimación inicial llevada a cabo inmediatamente tras el nacimiento.

Medición de la Temperatura en la primera hora tras el ingreso en UCIN.

Se recogió la Temperatura tomada y anotada en la historia en la primera hora tras el ingreso en grados centígrados con un decimal. Si se tomaron varias temperaturas en la primera hora, se anotó la primera de todas. Se utilizó la temperatura rectal o, cuando no estuvo disponible, la axilar.

Sepsis bacteriana precoz ($\leq 3^{\circ}$ día de vida).

Se consideró sepsis precoz cuando se aisló un patógeno bacteriano de los listados en el Anexo II en un hemocultivo o cultivo de LCR obtenidos en los días 1, 2 ó 3 de vida. Si no se aisló ningún germen o no se realizaron cultivos de sangre o LCR durante estos días este ítem se consideró negativo.

Dependencia de Oxígeno a los 28 días.

Se registró "sí" si el ítem es aplicable y el niño recibió oxígeno el día 28 de vida. El ítem no es aplicable si el paciente falleció o fue trasladado a otro centro antes del día 28. El día del nacimiento contó como día 1, independientemente de la hora de nacimiento. A partir de las 0 horas (medianoche), se consideró el siguiente día aunque el paciente no haya cumplido 24 horas de vida.

Neuroimagen (Eco/TAC/MRI) \leq Día 28.

Si se realizó al menos una ecografía cerebral, tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) craneal antes o durante el día 28 de vida.

Fallecimiento en las primeras 12 horas tras el ingreso.

Si el paciente falleció en las primeras 12 horas tras el ingreso en la unidad.

Soporte respiratorio tras abandonar el área de reanimación inicial.

Oxígeno: Si el niño recibió oxígeno suplementario en cualquier momento tras abandonar el área de reanimación inicial. El oxígeno al 21% se consideró aire ambiente, y por lo tanto no como oxígeno suplementario independientemente de cómo fuera administrado.

Ventilación mecánica convencional: Si el niño recibió presión positiva intermitente a través de un tubo endotraqueal, con un respirador convencional (frecuencia respiratoria < 240 / minuto) en cualquier momento tras abandonar el área de reanimación inicial. La ventilación con Presión Positiva Intermitente Sincronizada (S-IMV) o no (IPPV) a través de prolongadores o cánulas nasales no se consideró Ventilación mecánica convencional.

Ventilación de Alta Frecuencia: Si el niño recibió presión positiva intermitente a través de un tubo endotraqueal, con un respirador de alta frecuencia (frecuencia respiratoria > 240 / minuto) en cualquier momento tras abandonar el área de reanimación inicial. La ventilación de alta frecuencia a través de prolongadores o cánulas nasales no se consideró Ventilación de Alta Frecuencia.

Cánula nasal de alto flujo: Si el niño recibió aire u oxígeno (cualquier FiO_2) con un flujo de un litro por minuto o más, a través de cánulas nasales, en cualquier momento tras salir del área de reanimación inicial.

IMV o SIMV nasal: Si el niño recibió ventilación con presión positiva intermitente (sin o con sincronización) a través de prolongadores nasales u otros dispositivos, en cualquier momento tras salir del área de reanimación inicial, y con cualquier modalidad de presión positiva que incluya dos o más niveles de presión, tales como "BiPAP" o "SiPAP".

CPAP nasal: Si el niño recibió presión positiva continua a través de prolongadores nasales u otros dispositivos, en cualquier momento tras salir del área de reanimación inicial. La IMV y la SIMV nasales fueron consideradas formas de CPAP nasal.

En caso afirmativo, CPAP nasal antes de Ventilación Endotraqueal.

Si el niño recibió presión positiva continua en la vía aérea a través de la nariz sin haberla recibido previamente mediante tubo endotraqueal o si el niño recibió CPAP nasal y posteriormente no fue nunca intubado. La intubación en sala de partos con el único objetivo de aspirar secreciones, pero sin ventilación positiva, no se consideró intubación, por lo que en los niños que después recibieron CPAP nasal también se registró como positivo este ítem.

Surfactante en Sala de Partos.

Si se administró surfactante en sala de partos o como parte de la estabilización inicial, independientemente de dónde tuviera lugar (quirófano, ambulancia, etc.).

Surfactante en cualquier momento.

Si se administró surfactante en cualquier momento, incluyendo sala de partos o posteriormente en UCIN.

Esteroides para DBP.

Si se administraron corticoides sistémicos para prevención o tratamiento de DBP o EPC. Los corticoides inhalados no se consideran sistémicos.

Indometacina por cualquier motivo.

Si se administró Indometacina en cualquier momento tras el nacimiento.

Ibuprofeno para DAP.

Si se administró Ibuprofeno en cualquier momento tras el nacimiento, para la prevención o tratamiento del DAP. Se consideró negativo si no se administró o se administró por otra indicación.

Ligadura de DAP.

Si se llevó a cabo la ligadura quirúrgica del DAP en quirófano o en UCIN.

Cirugía de ROP.

Si se llevó a cabo criocirugía o laserterapia para ROP.

Cirugía para NEC.

Si se llevó a cabo cualquiera de los siguientes procedimientos para NEC, sospecha de NEC o perforación intestinal: laparotomía, laparoscopia, resección intestinal o colocación de drenaje intraperitoneal.

Síndrome de Distrés Respiratorio (SDR).

Si el niño presentó SDR definido como:

a) $\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg o cianosis central mientras está respirando aire ambiente, o requiere oxígeno suplementario para mantener una $\text{PaO}_2 > 50$ mmHg o una SO_2 por pulsioximetría $> 85\%$ en las primeras 24 horas de vida.

Y b) Una radiografía de tórax compatible con SDR: campos pulmonares de aspecto retículo-granular con o sin disminución del volumen pulmonar y broncograma aéreo, en las primeras 24 horas.

Neumotórax.

Si el niño presentó aire extrapleural en la radiografía de tórax o diagnosticado mediante aspiración con aguja (toracentesis).

Ductus Arterioso Permeable (DAP).

Si el niño presentó evidencia de shunt izquierda – derecha a través del ductus documentado mediante soplo continuo, precordio hiperdinámico, pulsos saltones, presión del pulso amplia, insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de la vascularización pulmonar o cardiomegalia en la radiografía de tórax y/o aumento de las necesidades de oxígeno, o documentación ecocardiográfica de la presencia del DAP con shunt izquierda – derecha.

Perforación Gastrointestinal.

Si el niño tuvo una perforación gastrointestinal distinta de una NEC. El diagnóstico puede ser visual durante la cirugía o postmortem si se objetiva una perforación única con el resto del intestino normal.

Sepsis tardía por Estafilococo Coagulasa negativo.

Si cumple criterios de sepsis tardía y se aísla Estafilococo Coagulasa negativo en un hemocultivo obtenido de vía central o de una muestra de sangre periférica y/o del LCR obtenido por punción lumbar, punción ventricular o drenaje ventricular.

- Y Uno o más signos de infección generalizada (apnea, inestabilidad térmica, intolerancia alimentaria, empeoramiento del distrés respiratorio o inestabilidad hemodinámica).
- Y Tratamiento antibiótico IV durante ≥ 5 días tras la obtención de los cultivos mencionados.

Infección fúngica.

Si cumple criterios de sepsis tardía y se aíslan hongos en un hemocultivo obtenido de vía central o de una muestra de sangre periférica.

Malformaciones congénitas.

Si el niño presentó alguna de las malformaciones recogidas en el apéndice correspondiente y codificarla.

Nutrición Enteral al alta.

Se recogió el tipo de alimentación al alta:

Lactancia materna exclusiva.

Fórmula adaptada exclusiva (incluyendo fórmula para pretérmino y fórmulas especiales).

Lactancia mixta o materna con fortificantes.

Ninguna.

Oxigenoterapia al alta.

Si el niño estaba recibiendo oxígeno al alta a su domicilio, al traslado a otro centro o al cumplir un año en el hospital. También se consideró afirmativo este ítem cuando el paciente estaba recibiendo oxígeno por cualquier medio, invasivo o no, el día de su fallecimiento.

Monitor al alta.

Si el niño recibía monitorización cardiorrespiratoria o para apneas en el momento del alta a su domicilio, al traslado a otro centro o al cumplir un año en el hospital. También se consideró afirmativo este ítem cuando el paciente estaba siendo monitorizado el día de su fallecimiento, o cuando se planificó monitorización domiciliaria, aunque en el momento preciso del alta no llevara monitor.

Lugar del alta inicial.

Se recogió el correspondiente:

Domicilio.

Éxitus: fallecimiento antes del primer año de vida y antes de ser dado de alta a su domicilio o traslado a otro centro.

Traslado a otro centro: no se consideraron traslados los ocurridos a otro servicio dentro del mismo hospital.

Aún ingresado al primer año.

Peso al alta inicial.

Se recogió el peso en gramos al alta a domicilio, traslado o fallecimiento. En el caso de que siguiera hospitalizado el día de su primer cumpleaños, se anotó el peso de ese día. Cuando no se dispuso del peso el día del alta, se anotó el del día anterior. Si tampoco estaba disponible, se registró como "Desconocido".

Perímetro Cefálico (PC) al alta inicial.

Se recogió el perímetro cefálico en centímetros al alta a su domicilio, traslado o fallecimiento. En el caso de que siguiera hospitalizado el día de su primer cumpleaños, se anotó el PC de ese día. Cuando no se dispuso del PC el día del alta, se anotó el PC del día anterior. Si tampoco estaba disponible, se registró como "Desconocido".

Anexo II.

Patógenos bacterianos.

1. *Achromobacter* species (incluyendo *A. xylosoxidans* o *Alcaligenes* y otros).
2. *Acinetobacter* species.
3. *Aeromonas* species.
4. *Alcaligenes* species (*Alcaligenes xylosoxidans* y otros).
5. *Bacteroides* species.
6. *Burkholderia* species.
7. *Campylobacter* species (*C. fetus*, *C. jejuni* y otros).
8. *Chryseobacterium* species.
9. *Citrobacter* species (*C. diversus*, *C. freundii*, *C. koseri* y otros).
10. *Clostridium* species.
11. *Enterobacter* species (*E. aerogenes*, *E. cloacae* y otros).
12. *Enterococcus* species (*E. faecal*, *E. faecium* y otros).
13. *Escherichia coli*.
14. *Flavobacterium* species.
15. *Haemophilus* species (*Haemophilus influenzae* y otros).
16. *Klebsiella* species (*K. oxytoca*, *K. pneumoniae* y otros).
17. *Listeria monocytogenes*.
18. *Moraxella* species (*Moraxella* o *Branhamella catarrhalis* y otros).
19. *Neisseria* species (*Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y otros).
20. *Pasteurella* species.
21. *Prevotella* species.
22. *Proteus* species (*Proteus mirabilis*, *P. vulgaris* y otros).
23. *Providencia* species (*Providencia rettgeri* y otros).
24. *Pseudomonas* species (*Pseudomonas aeruginosa* y otros).
25. *Ralstonia* species.
26. *Salmonella* species.
27. *Serratia* species (*Serratia liquefaciens*, *S. marcescens* y otros).
28. *Staphylococcus coagulase positive* (*aureus*).
29. *Stenotrophomonas maltophilia*.
30. *Streptococcus* species (*S. Group A*, *S. Group B*, *S Group D*, *S pneumoniae*, *S. milleri* y otros).