



Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea
Facultad de Medicina y Enfermería
Departamento de Cirugía, Radiología y Medicina Física

ANÁLISIS DE LA MORBIMORTALIDAD A CORTO Y MEDIO PLAZO EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL

TESIS DOCTORAL
María Estévez Domingo
Mayo, 2017

*A mi familia.
A Iñigo.
Nunca podré devolveros todo lo que me habéis dado*

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar gracias a todos los pequeños y por extensión a sus familias. Porque ellos han hecho posible este proyecto y porque si no fuera por ellos esto no tendría sentido.

A la Dra. María Dolores Elorza, codirectora de esta Tesis Doctoral, porque ella fue el motor que me impulsó a iniciar este proyecto y por su apoyo incondicional a lo largo de todo el recorrido. Porque me has ayudado en todo y más, y has sido capaz de enseñarme la luz cuando solo veía sombras. Gracias Lola, a tí como persona y amiga, porque me has aguantado en los malos momentos y porque a pesar de la distancia sigues a mi lado.

Gracias a la Profesora Irene Díez, codirectora de esta Tesis Doctoral, por su colaboración en este trabajo y su disponibilidad continua.

Mi más sincero agradecimiento al Profesor Eduardo González Pérez-Yarza, en primer lugar por haber sabido transmitirme la inquietud por la actividad investigadora, y en segundo lugar por el apoyo prestado durante el desarrollo de la misma.

Al maravilloso equipo de psicólogas, Andone, Mirari y Garazi. Ha sido un verdadero placer trabajar con vosotras y lo seguiremos haciendo.

A Mayte, que no sólo me ha ayudado con la parte estadística y ha tenido conmigo la mayor paciencia del mundo, sino que me ha animado a cada paso que dábamos.

A mis compañeros de trabajo, en especial a mis compañeros de la Unidad de Neonatología. Gracias por los ánimos mañaneros acompañados de sonrisas cuando más lo necesitaba. Y mención especial a Oihana que me tiendes la mano sin tener que pedirlo y a Eneko que has sido mi apoyo informático.

Un recuerdo especial al Dr. Angel Rey Otero (Santiago de Compostela, 20/12/1948 – Donostia, 25/11/2010), que me supo contagiar su pasión por la Neonatología. Conocerle y trabajar con él ha sido uno de los mejores regalos que me ha dado la Medicina. Siempre te echaré de menos.

A mi familia, en especial a Eustaquio y Bego. Aita, ama... gracias por todo el esfuerzo que habéis hecho para que yo tuviera una buena formación académica. Me lo habéis dado todo en la vida para alcanzar mis sueños, pero siempre con los pies en la tierra. Y gracias a vosotros, estoy hoy aquí... así que este logro en parte os pertenece.

A mi hermano Israel, porque siempre has confiado en la capacidad de tu hermanita y eso me ha dado fuerzas. Gracias enano.

Y por último a Iñigo... gracias porque has antepuesto mi bienestar al tuyo. Porque cuando me iba a caer ahí estabas tú para amortiguar el golpe, has sido mi gran apoyo emocional en todo este tiempo. Gracias cielo... sin tus muxus, abrazos y ánimos no habría sido capaz de culminar este proyecto.

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

1	INTRODUCCIÓN.....	21
1.1	PREMATURIDAD	23
1.1.1	Clasificación del recién nacido.....	23
1.1.1.1	Clasificación en función de la edad gestacional	23
1.1.1.2	Clasificación en función del peso al nacimiento	24
1.1.1.3	Clasificación en función de la relación peso/edad gestacional	24
1.1.2	Incidencia de prematuridad.....	25
1.1.3	Factores de riesgo asociados a la prematuridad	27
1.1.4	Morbimortalidad asociada a la prematuridad.....	28
1.1.4.1	Morbilidad perinatal	28
1.1.4.2	Morbilidad a medio/largo plazo	40
1.1.4.3	Mortalidad	42
1.1.5	Neurodesarrollo.....	43
1.1.5.1	Concepto, maduración, adquisiciones y evaluación.....	43
1.1.5.2	Neurodesarrollo y prematuridad	46
1.1.5.3	Clasificación DSM 5 de trastornos del neurodesarrollo	48
1.1.5.4	Parálisis cerebral	50
1.1.5.5	Factores de riesgo de alteración del neurodesarrollo.....	52
1.2	PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL, RETRASO/RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO y BAJO PESO	53
1.3	RECIÉN NACIDO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL.....	54
1.3.1	Medida antropométrica y punto de corte.....	55
1.3.2	Patrones de referencia	55
1.3.2.1	Población de referencia	55
1.3.2.2	Estándar de crecimiento y referencia de crecimiento.....	56
1.3.2.3	Tablas fetales y neonatales.....	56
1.3.2.4	Estudios longitudinales y transversales	56
1.3.3	Curvas antropométricas para valoración del recién nacido	57
1.3.3.1	Neonatales	57
1.3.3.2	Fetales.....	59
1.3.3.3	Customizadas.....	59
1.3.4	Curvas de crecimiento del niño y adolescente	60

1.3.5	Resumen y limitaciones	61
1.4	RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO	64
1.4.1	Crecimiento fetal	64
1.4.2	Factores que influyen en el crecimiento fetal	65
1.4.3	Diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino.....	71
1.4.4	Clasificación de la restricción del crecimiento intrauterino	73
1.4.4.1	Clasificación clásica.....	73
1.4.4.2	Clasificación cronológica.....	74
1.4.4.3	Clasificación en función del doppler.....	74
1.4.5	Evaluación del feto con alteración del crecimiento	77
1.5	MORBILIDAD ASOCIADA A ALTERACIÓN EN EL CRECIMIENTO PRENATAL.....	78
1.5.1	Periodo perinatal	79
1.5.2	Crecimiento y desarrollo	82
1.5.3	Neurodesarrollo.....	83
1.5.4	Síndrome metabólico del adulto	84
2	HIPÓTESIS.....	87
3	JUSTIFICACIÓN	91
4	OBJETIVOS.....	95
5	MATERIAL Y MÉTODOS	99
5.1	Diseño	101
5.2	Ámbito	101
5.3	Sujetos	101
5.3.1	Grupo 1 (PEG)	101
5.3.2	Grupo 2 (No PEG).....	102
5.4	Criterios de inclusión y exclusión.....	103
5.4.1	Criterios de inclusión	103
5.4.2	Criterios de exclusión.....	104
5.5	Planificación y desarrollo del estudio	104
5.6	Diagrama de flujo de pacientes	106
5.6.1	Grupo 1	106

5.6.2	Grupo 2	108
5.7	Variables	110
5.7.1	Maternas y obstétricas	110
5.7.2	Neonatales.....	114
5.7.3	Valoración a los 24 meses de edad corregida	117
5.7.3.1	Valoración general.....	117
5.7.3.2	Valoración de neurodesarrollo mediante la escala Bayley III.....	119
5.7.4	Antropométricas.....	120
5.8	Análisis estadístico.....	122
5.9	Confidencialidad y consentimiento informado	124
5.10	Conflicto de intereses	124
6	RESULTADOS	125
6.1	DESCRIPCIÓN DEL GRUPO 1.....	127
6.1.1	Datos maternos y obstétricos.....	128
6.1.2	Periodo neonatal	131
6.1.3	Evolución a medio plazo: 24 meses de edad corregida.....	131
6.1.3.1	Valoración general.....	131
6.1.3.2	Valoración de neurodesarrollo mediante la escala Bayley III.....	133
6.1.3.2.1	Resultados de la escala Bayley III.....	133
6.1.3.2.2	Factores que influyen en el neurodesarrollo en el Grupo 1	133
6.1.4	Antropometría	136
6.2	DESCRIPCIÓN DEL GRUPO 2.....	137
6.2.1	Datos maternos y obstétricos.....	138
6.2.2	Periodo neonatal	139
6.2.3	Evolución a medio plazo: 24 meses de edad corregida.....	140
6.2.3.1	Valoración general.....	140
6.2.3.2	Valoración de neurodesarrollo mediante la escala Bayley III.....	142
6.2.4	Antropometría	142
6.3	RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE GRUPOS EN <32 SEMANAS DE GESTACIÓN.....	143
6.3.1	Datos maternos y obstétricos.....	144
6.3.2	Periodo neonatal	147

6.3.2.1	Morbilidad respiratoria.....	148
6.3.2.2	Morbilidad hemodinámica	150
6.3.2.3	Morbilidad hematológica.....	150
6.3.2.4	Alteración metabólica.....	151
6.3.2.5	Morbilidad infecciosa.....	151
6.3.2.6	Morbilidad digestiva y nutricional	152
6.3.2.7	Morbilidad neurológica y sensorial	153
6.3.2.8	Mortalidad	154
6.3.2.9	Estancia hospitalaria.....	154
6.3.3	Evolución a medio plazo: 24 meses de edad corregida.....	154
6.3.3.1	Valoración general.....	154
6.3.3.1.1	Morbilidad respiratoria.....	155
6.3.3.1.2	Morbilidad digestiva	156
6.3.3.1.3	Morbilidad neurológica y sensorial	156
6.3.3.1.4	Pérdidas de seguimiento y mortalidad.....	158
6.3.3.2	Valoración de neurodesarrollo mediante la escala Bayley III.....	158
6.3.3.2.1	Resultados comparativos entre grupos.....	158
6.3.3.2.2	Factores que influyen en el neurodesarrollo en prematuros <32 semanas de gestación.....	159
6.3.4	Evolución antropométrica	161
6.4	RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE GRUPOS EN ≥32 SEMANAS DE GESTACIÓN.....	168
6.4.1	Datos maternos y obstétricos.....	169
6.4.2	Periodo neonatal	172
6.4.2.1	Morbilidad respiratoria.....	173
6.4.2.2	Morbilidad hemodinámica	175
6.4.2.3	Morbilidad hematológica.....	175
6.4.2.4	Morbilidad metabólica.....	176
6.4.2.5	Morbilidad infecciosa.....	176
6.4.2.6	Morbilidad digestiva y nutricional	176
6.4.2.7	Morbilidad neurológica.....	176
6.4.2.8	Mortalidad	177
6.4.2.9	Estancia hospitalaria.....	177
6.4.3	Evolución a medio plazo: 24 meses de edad corregida.....	178
6.4.3.1	Valoración general.....	178

6.4.3.1.1	Morbilidad respiratoria.....	178
6.4.3.1.2	Morbilidad digestiva	179
6.4.3.1.3	Morbilidad neurológica y sensorial	179
6.4.3.1.4	Pérdidas de seguimiento y mortalidad	180
6.4.3.2	Valoración del neurodesarrollo mediante la escala Bayley III.....	180
6.4.3.2.1	Resultados comparativos entre grupos	180
6.4.3.2.2	Factores que influyen en el neurodesarrollo en prematuros ≥ 32 semanas de gestación.....	181
6.4.4	Evolución antropométrica	183
7	DISCUSIÓN.....	191
8	CONCLUSIONES	213
9	ANEXOS	217
9.1	Anexo 1: Hoja de información	219
9.2	Anexo 2: Consentimiento informado	222
9.3	Anexo 3: Aprobación del Comité de Investigación Clínica	223
9.4	Anexo 4: Tablas de resultados	224
9.4.1	Variables del Grupo 1	224
9.4.2	Variables del Grupo 2	229
9.4.3	Variables comparativas en < 32 semanas de gestación	234
9.4.4	Variables comparativas en ≥ 32 semanas de gestación	239
10	BIBLIOGRAFÍA.....	245

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación ecográfica de leucomalacia periventricular..	34
Tabla 2. Clasificación de Papile de la Hemorragia intraventricular.	34
Tabla 3. Criterios modificados de Bell para la clasificación de NEC.....	36
Tabla 4. Descripción de los estadios y polo posterior de la retina en la ROP.....	37
Tabla 5. Clasificación doppler del HU Donostia hasta septiembre 2013.	76
Tabla 6. Clasificación doppler actual en el HU Donostia	76
Tabla 7. Categorías de nivel de estudios y nivel socioeconómico	110
Tabla 8. Variables de patología previa a la gestación y patología gestacional.....	111
Tabla 9. Variables de patología uterina y de cordón y patología placentaria.	111
Tabla 10. Datos de diagnóstico prenatal de alteración del crecimiento y doppler fetal en el Grupo 1 dividido en subgrupos de edad gestacional.....	130
Tabla 11. Variables de seguimiento a los 24 meses de edad corregida en el Grupo 1.	132
Tabla 12. Resultados BSID-III en el Grupo1.....	133
Tabla 13. Análisis univariante de factores en relación a los resultados de la escala BSID-III en el Grupo 1.....	134
Tabla 14. Análisis multivariante de factores en relación a los resultados de la escala BSID-III en el Grupo 1.....	135
Tabla 15. Valor absoluto y Z-score de medidas antropométricas al nacimiento del Grupo 1.	136
Tabla 16. Valor absoluto y Z-score de medidas antropométricas a los 24 meses del Grupo 1.....	137
Tabla 17. Variables de seguimiento a los 24 meses de edad corregida en el Grupo 2.....	141
Tabla 18. Resultados BSID-III en el Grupo 2.....	142
Tabla 19. Valor absoluto y Z-score de medidas antropométricas al nacimiento del Grupo 2.	142
Tabla 20. Valor absoluto y Z-score de medidas antropométricas a los 24 meses del Grupo 2.	143
Tabla 21. Sexo y edad gestacional entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.	144

Tabla 22. Patología materna pregestacional y gestacional entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.	145
Tabla 23. Corioamnionitis, infección vírica y oligoamnios entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.	146
Tabla 24. Maduración pulmonar y neuroprotección entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.	146
Tabla 25. Índice de CRIB entre ambos grupos <32 semanas de gestación.....	147
Tabla 26. Soporte respiratorio y surfactante entre ambos grupos en <32 semanas de gestación. ...	149
Tabla 27. Alteraciones hematológicas entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.	151
Tabla 28. Variables digestivas-nutricionales entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.	152
Tabla 29. Estancia hospitalaria en ambos grupos en <32 semanas de gestación.	154
Tabla 30. Necesidad de atención temprana y asistencia a guardería entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.	155
Tabla 31: Ecografía cerebral, valoración auditiva y oftalmológica de seguimiento a los 24 meses en <32 semanas de gestación.	157
Tabla 32. Comportamiento y lenguaje entre ambos grupos a los 24 meses en <32 semanas de gestación.	158
Tabla 33. Resultados de la escala BSID-III entre ambos grupos a los 24 meses en <32 semanas de gestación.	159
Tabla 34. Análisis univariante de factores en relación a los resultados de la escala BSID-III en <32 semanas de gestación.	160
Tabla 35. Análisis multivariante para resultados de la escala BSID-III en <32 semanas de gestación.	161
Tabla 36. Valores absolutos de medidas antropométricas entre ambos grupos en <32 semanas de gestación al nacimiento, alta y 24 meses.....	162
Tabla 37. Análisis univariante para la diferencia de Z-score de peso del nacimiento a los 24 meses en <32 semanas de gestación.	166
Tabla 38. Análisis multivariante para la diferencia de Z-score de peso del nacimiento a los 24 meses en <32 semanas de gestación.	166
Tabla 39. Análisis univariante para la diferencia de Z-score de longitud del nacimiento a los 24 meses en <32 semanas de gestación.	167

Tabla 40. Análisis multivariante para la diferencia de Z-score de longitud del nacimiento a los 24 meses en <32 semanas de gestación.	167
Tabla 41. Análisis univariante para la diferencia de Z-score de perímetro craneal del nacimiento a los 24 meses en <32 semanas de gestación.	168
Tabla 42. Análisis multivariante para la diferencia de Z-score perímetro craneal del nacimiento a los 24 meses en <32 semanas de gestación.	168
Tabla 43. Sexo y edad gestacional entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.	169
Tabla 44. Niveles de estudio maternos y consumo de tabaco durante la gestación entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.	169
Tabla 45. Patología materna pregestacional y patología gestacional entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.	171
Tabla 46. Oligoamnios entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.....	171
Tabla 47. Maduración pulmonar y neuroprotección entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.	172
Tabla 48. Soporte respiratorio y surfactante entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación. ...	174
Tabla 49. Alteraciones hematológicas entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.	175
Tabla 50. Estancia hospitalaria entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.....	177
Tabla 51. Necesidad de atención temprana y asistencia a guardería entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.	178
Tabla 52. Comportamiento y lenguaje a los 24 meses entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.	180
Tabla 53. Resultados de la escala BSID-III entre ambos grupos a los 24 meses en ≥ 32 semanas de gestación.	181
Tabla 54. Análisis univariante de factores en relación a los resultados de la escala BSID-III en ≥ 32 semanas de gestación.	182
Tabla 55. Análisis multivariante para resultados de la escala BSID-III en ≥ 32 semanas de gestación.	183
Tabla 56. Valores absolutos de medidas antropométricas entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación al nacimiento y 24 meses.....	184
Tabla 57. Análisis univariante para la diferencia de Z-score de peso del nacimiento a los 24 meses en ≥ 32 semanas de gestación.	187

Tabla 58. Análisis multivariante para la diferencia de Z-score de peso del nacimiento a los 24 meses en ≥ 32 semanas de gestación.	188
Tabla 59. Análisis univariante para la diferencia de Z-score de longitud del nacimiento a los 24 meses en ≥ 32 semanas de gestación.	188
Tabla 60. Análisis multivariante para la diferencia de Z-score de longitud del nacimiento a los 24 meses en ≥ 32 semanas de gestación.	188
Tabla 61. Análisis univariante para la diferencia de Z-score de perímetro craneal del nacimiento a los 24 meses en ≥ 32 semanas de gestación.	189
Tabla 62. Análisis multivariante para la diferencia de Z-score de perímetro craneal del nacimiento a los 24 meses en ≥ 32 semanas de gestación.	189

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación del RN en función de la edad gestacional.	23
Figura 2. Nacimientos prematuros en el mundo según datos 2010.....	25
Figura 3. Distribución según edad gestacional de los RN menores de 1.500 g recogidos en la base SEN1500.	26
Figura 4. RN en el HU Donostia. Estadística 2010-2016.	26
Figura 5. Factores de riesgo para la prematuridad.....	27
Figura 6. Fases del desarrollo pulmonar.....	29
Figura 7. Fallecimientos por causa respiratoria según datos de la base SEN1500.	29
Figura 8. Tasas de enfermedad de membrana hialina según datos de la base SEN1500.....	30
Figura 9. Tasas de displasia broncopulmonar según datos de la base SEN1500.....	32
Figura 10. Mortalidad en el recién nacido menor de 1.500 g en España según datos de la base SEN1500.	42
Figura 11. Mortalidad en el recién nacido menor de 1.500 g en el HU Donostia.....	42
Figura 12. Desarrollo de las circunvoluciones del cerebro. Reproducido de Asociación Educar.	43
Figura 13. Crecimiento cerebral.....	47
Figura 14. Factores reguladores del crecimiento fetal	66
Figura 15. Fases de la afectación de la función placentaria.	75
Figura 16. Mortalidad neonatal en función del peso para la edad gestacional.....	82
Figura 17. Gráfica de peso.	102
Figura 18. Gráfica de peso.	102
Figura 19. Cálculo de la edad corregida.....	105
Figura 20. Diagrama de flujo del Grupo 1.....	107
Figura 21. Diagrama de flujo del Grupo 2.....	109
Figura 22. Técnica de embarazo.	111
Figura 23. Procedimiento diagnóstico de alteración del crecimiento fetal.....	112

Figura 24. Sistemática de medición de longitud.....	120
Figura 25. Sistemática de medición del perímetro craneal.	121
Figura 26. RN prematuros PEG, agrupados por rangos de edad gestacional.	127
Figura 27. Recién nacidos prematuros PEG distribuidos por semanas de edad gestacional.	127
Figura 28. Diagnóstico prenatal de alteración del crecimiento fetal en el Grupo 1.....	129
Figura 29. Morbilidad neonatal en el Grupo 1.....	131
Figura 30. Distribución del Grupo 1 en función de los percentiles antropométricos al nacimiento..	136
Figura 31. Distribución del Grupo 1 en función de los percentiles antropométricos a los 24 meses.	137
Figura 32. RN prematuros Grupo 2, agrupados por rangos de edad gestacional.	138
Figura 33. Recién nacidos prematuros Grupo 2 distribuidos por semanas de edad gestacional.....	138
Figura 34. Morbilidad neonatal en el Grupo 2.....	140
Figura 35. Distribución del Grupo 2 en función de los percentiles antropométricos a los 24 meses.	143
Figura 36. Patología placentaria entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.....	144
Figura 37. Reanimación en sala de partos entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.	147
Figura 38. Soporte respiratorio máximo entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.	148
Figura 39. Patología respiratoria entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.....	150
Figura 40. Alteraciones hematológicas entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.	150
Figura 41. Alteraciones metabólicas entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.	151
Figura 42. Sepsis con hemocultivo positivo entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.	152
Figura 43. Hallazgos ecográficos entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.	153
Figura 44. ROP entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.....	153
Figura 45. Patología respiratoria entre ambos grupos a los 24 meses en <32 semanas de gestación.	156
Figura 46. Evolución percentil de peso desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.	162

Figura 47. Evolución percentil de longitud desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.....	163
Figura 48. Evolución percentil de perímetro craneal desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.....	164
Figura 49. Evolución Z-score de peso desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.	164
Figura 50. Evolución Z-score de longitud desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.	165
Figura 51. Evolución Z-score de perímetro craneal desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.....	165
Figura 52. Patología placentaria entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.....	170
Figura 53. Reanimación en sala de partos entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.	173
Figura 54. Soporte respiratorio máximo entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.	173
Figura 55. Patología respiratoria entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.....	175
Figura 56. Sepsis con hemocultivo positivo entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.	176
Figura 57. Ecografía cerebral en el seguimiento de ≥ 32 semanas de gestación.	177
Figura 58. Patología respiratoria a los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.	179
Figura 59. Evolución de percentil de peso desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.	184
Figura 60. Evolución de percentil de longitud desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.....	185
Figura 61. Evolución de percentil de perímetro craneal desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.....	185
Figura 62. Evolución de Z-score de peso desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.	186
Figura 63. Evolución de Z-score de longitud desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.....	186
Figura 64. Evolución de Z-score de perímetro craneal desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.....	187

GLOSARIO GENERAL DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AEG	Adecuados para la edad gestacional
ACM	Arteria cerebral media
BSID	<i>Bayley Scale of Infant Development</i>
CMV	Citomegalovirus
CPAP	Presión positiva continua
DAP	Ductus arterioso permeable
DBP	Displasia broncopulmonar
DE	Desviación estándar
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
€	Euros
ECN	Enterocolitis necrotizante
EMH	Enfermedad de membrana hialina
FiO₂	Fracción inspirada de oxígeno
FUR	Fecha de última regla
g	Gramos de peso
GH	Hormona del crecimiento
GMFCS	<i>Gross Motor Function Classification System</i>
HIV	Hemorragia intraventricular
HTA	Hipertensión arterial
HU	Hospital Universitario
IC	Intervalo de confianza
ICROP	Clasificación internacional de la retinopatía de la prematuridad
Ig	Inmunoglobulina
IGF	<i>Insuline-like growth factor</i>
IGFBP	<i>Insuline-like growth factor binding protein</i>
IMC	Índice de masa corporal
IMV nasal	Ventilación no invasiva con presión positiva nasal

iNeo	<i>International Network for Evaluating Outcomes in Neonates</i>
IP	Índice de pulsatilidad
IUGR	<i>Intrauterine growth restriction</i>
LPV	Leucomalacia periventricular
MDI	Índice de desarrollo Mental
n	Número de sujetos
NBAS	<i>Neonatal Behavioral Assessment Scale</i>
nCPAP	Presión positiva continua nasal
NCSS	<i>Newborn Cross-sectional Study (of the Intergrowth-21 st Project)</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NICHD	Instituto Nacional de la Salud y el Desarrollo Humano
NIDCAP	<i>Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program</i>
nIPPV	Ventilación con presión positiva intermitente nasal
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
ORa	Odds ratio ajustado
ORL	Otorrinolaringología
P	Percentil
p	Nivel de significación
PA	Perímetro abdominal
PC	Perímetro craneal
Pd	Puntuación directa
PDI	Índice de desarrollo psicomotor
PEG	Pequeño para la edad gestacional
PPI	Presión positiva intermitente
PT	Pretérmino
RCIU	Restricción del crecimiento intrauterino
RCTG	Registro cardiotocográfico
rhGH	Hormona del crecimiento recombinante humana

RN	Recién nacido
ROP	Retinopatía de la prematuridad
RR	Riesgo relativo
SCPE	<i>Surveillance of Cerebral Palsy in Europe</i>
SEEP	Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SENeo	Sociedad Española de Neonatología
SEN1500	Base de datos de menores de 1500 g de la Sociedad Española de Neonatología
SDR	Síndrome de dificultad respiratoria
SE	Socioemocional
SG	Semanas de gestación
TDHA	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
TEA	Trastorno del espectro autista
TEL	Trastorno específico del lenguaje
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
UN	Unidad de Neonatología
VAFO	Ventilación de alta frecuencia oscilatoria
vs	Versus
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VMC	Ventilación mecánica invasiva convencional
VON	<i>Vermont Oxford Network</i>

1 INTRODUCCIÓN

1.1 PREMATURIDAD

1.1.1 Clasificación del recién nacido

El recién nacido (RN) puede ser catalogado según la edad gestacional y antropometría al nacimiento en diferentes categorías. Cada una de las cuales llevará implícitos diferentes riesgos en términos de salud, tanto a corto como a largo plazo.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la clasificación en función de la edad gestacional (Figura 1) o la clasificación en función de la relación entre peso y edad gestacional, cobran mayor importancia que aquella basada exclusivamente en el peso.

1.1.1.1 Clasificación en función de la edad gestacional

La clasificación de los RN en base a la edad gestacional, clasificación clásica en el ámbito de la Pediatría, se expone en la Figura 1.

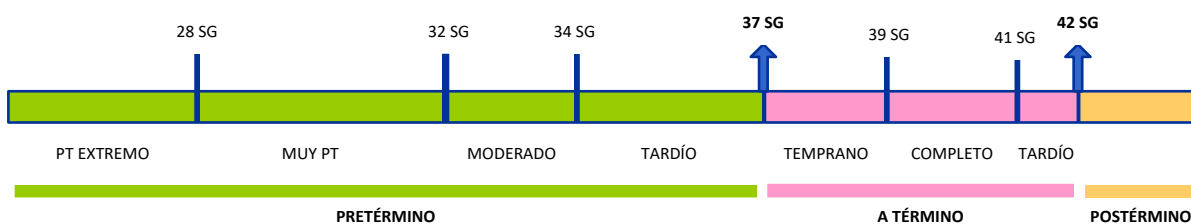


Figura 1. Clasificación del RN en función de la edad gestacional.

PT: pretérmino. SG: semana de gestación

- RN postérmino: aquel cuyo nacimiento se produce a partir de la 42 semana de gestación.
- RN a término: aquel cuyo nacimiento se produce desde la semana 37 hasta la 41+6 semana de gestación. En el *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, se ha respaldado una nueva subdivisión de estos recién nacidos (1):
 - RN a término temprano: nacimiento comprendido entre la 37 y la 38+6 semana de gestación.
 - RN a término completo: nacimiento entre la 39 y la 40+6 semana de gestación.
 - RN a término tardío: nacimiento entre la 41 y la 41+6 semana de gestación.

- RN prematuro o pretérmino (PT): aquel cuyo nacimiento se produce antes de la semana 37, es decir hasta la semana 36+6 semana de gestación (2). En días sería aquel que nace antes de 259 días (3).
- RN prematuro extremo: menor de 28 semanas de gestación (hasta la semana 27+6).
- RN muy prematuro o gran prematuro: de 28 a 31+6 semanas de gestación. Si bien habitualmente se hace referencia a todos los <32 semanas de gestación.
- RN moderadamente prematuro: de 32 a 33+6 semanas de gestación.
- RN prematuro tardío: de 34 a 36+6 semanas de gestación.

1.1.1.2 Clasificación en función del peso al nacimiento

Esta clasificación utiliza como criterio de corte el peso al nacimiento del RN. Muchos de los estudios antiguos han utilizado como criterio de selección de la población a analizar el peso al nacimiento (de hecho, son numerosos los desarrollados en base a RN de menos de 1.500 g de peso neonatal), debido a las dificultades que existían antes para obtener un adecuado conocimiento de la edad gestacional. La existencia de RN con restricción del crecimiento, hacía que se incluyeran en una misma categoría, casos con distinta maduración debido a las diferencias en la edad gestacional.

Las definiciones más comúnmente aceptadas en relación a la clasificación según el peso neonatal, son las siguientes:

- RN de peso normal al nacimiento: peso entre 2.500-4.000 g.
- RN de bajo peso al nacimiento: peso inferior a 2.500 g. Este grupo se divide en dos subgrupos:
 - RN de muy bajo peso: peso entre 1.000-1.499 g. Si bien frecuentemente se hace referencia a todos los menores de 1.500 g.
 - RN de extremado bajo peso: peso inferior a 1.000 g.

1.1.1.3 Clasificación en función de la relación peso/edad gestacional

Esta clasificación introduce dos variables, peso y edad gestacional, mientras las dos clasificaciones reseñadas anteriormente eran univariable, edad de gestación o peso neonatal. La relación entre peso al nacimiento y la edad gestacional permite determinar el percentil (P) en el que se encuentra el RN en base a un determinado estándar de crecimiento.

- RN de bajo peso para la edad gestacional: RN con peso al nacimiento por debajo del P10.
- RN de peso adecuado para la edad gestacional: RN con peso al nacimiento entre P10 y P90.
- RN de peso elevado para la edad gestacional: RN con peso al nacimiento por encima del P90.

1.1.2 Incidencia de prematuridad

La tasa de prematuridad varía entre países, pero la tendencia al aumento de la misma es algo común en todos ellos. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que cada año nacen unos 15 millones de niños prematuros, más de uno de cada 10 nacimientos.

De los 11 países con índices de nacimientos prematuros que superan el 15%, todos menos dos se encuentran en el área de África Subsahariana (4). Sin embargo, esto no significa que la prematuridad sea un problema que afecte exclusivamente a países en vías de desarrollo, ya que Estados Unidos, por ejemplo, tiene tasas próximas al 12% (4,5) (Figura 2).

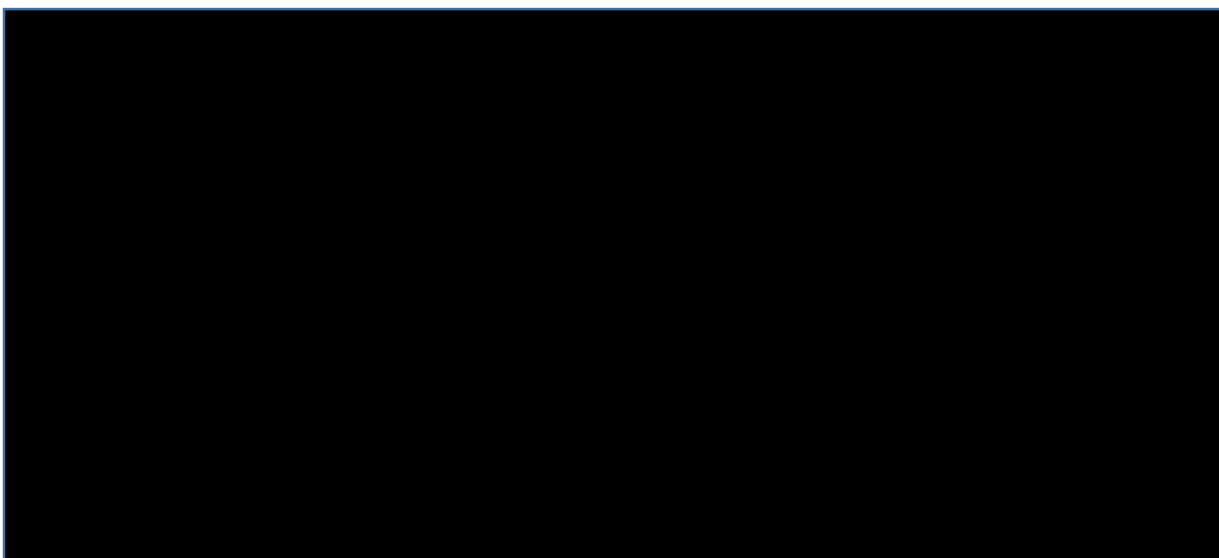


Imagen retirada para la versión online.
Disponible para consulta en la versión impresa en la Biblioteca Universitaria

Esta tendencia al aumento de las tasas de prematuridad parece estar más relacionada con el aumento del número de prematuros moderados y tardíos. En Estados Unidos, entre los años 1990 y 2006, la tasa de prematuros tardíos nacidos de gestación única aumentó un 20,9%, desde el 6,7% hasta el 8,1% (6).

En España, durante las últimas décadas, se observa una tendencia similar a la descrita en otros países, con aumento de la incidencia de prematuridad que ocurre principalmente a expensas de los prematuros nacidos entre las 34+0 y 36+6 semanas de gestación. En el estudio de Demestre et al. (7) se comunicó un aumento en la tasa global de prematuridad del 3,9% en 1992 al 9,8% en 2008, debida al incremento de la frecuencia de los prematuros tardíos, manteniéndose más estable en las edades gestacionales menores.

En relación a los prematuros más inmaduros, según datos de la SENEo (Sociedad Española de Neonatología), en la Base de Datos de la Red Nacional Española SEN1500, las cifras absolutas de

nacimientos prematuros recogidos presentan una fluctuación a lo largo de los últimos años, oscilando entre un total de 2.700 a 3.000 RN. Su distribución en función de la edad gestacional la mostramos en la Figura 3.

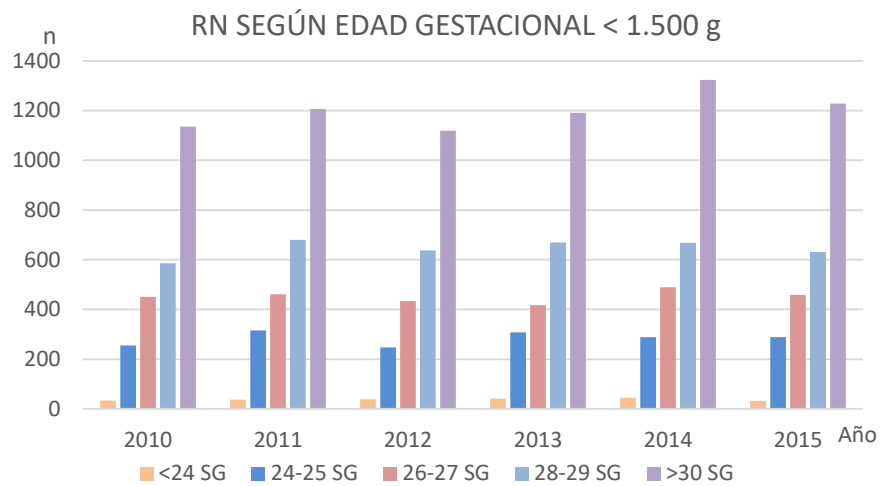


Figura 3. Distribución según edad gestacional de los RN menores de 1.500 g recogidos en la base SEN1500.

n: número de sujetos. SG: semanas de gestación.

Los datos correspondientes a los siete últimos años del Hospital Universitario (HU) Donostia, se reflejan en la Figura 4. Se observa un ligero descenso en el número total de RN con un aumento en el porcentaje de prematuridad que pasa del 8,41% en el año 2010 al 9,88% en el año 2016. Este aumento se debe principalmente al aumento del porcentaje de prematuros moderados y tardíos respecto al total de RN que en el 2010 correspondería a un 7,23% frente al 8,68% en el 2016, lo que supone un incremento del 20,05%.

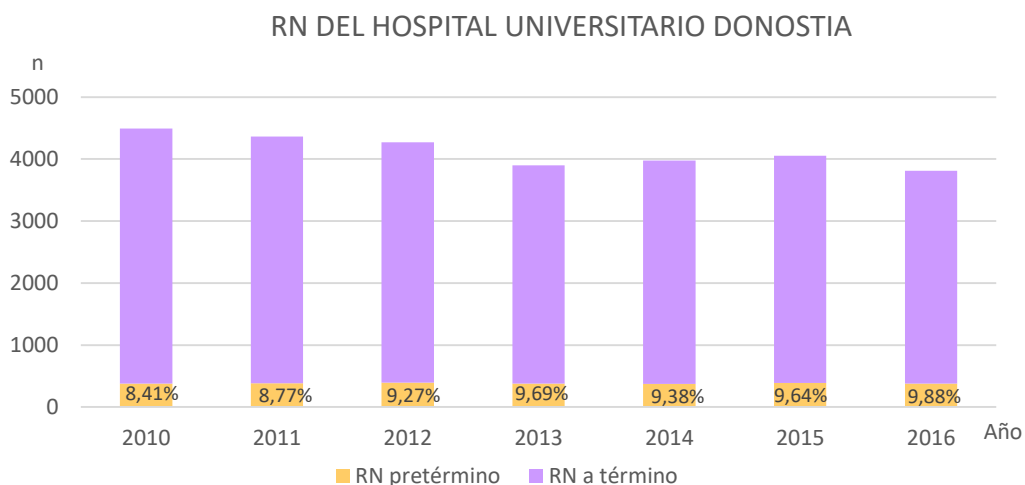


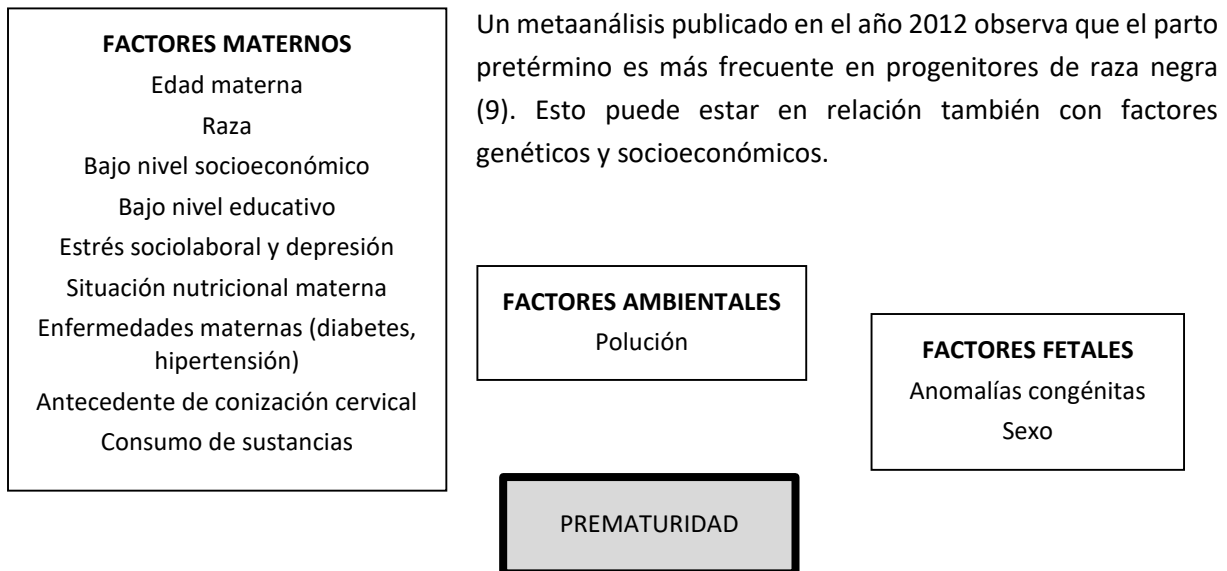
Figura 4. RN en el HU Donostia. Estadística 2010-2016.

RN: recién nacido

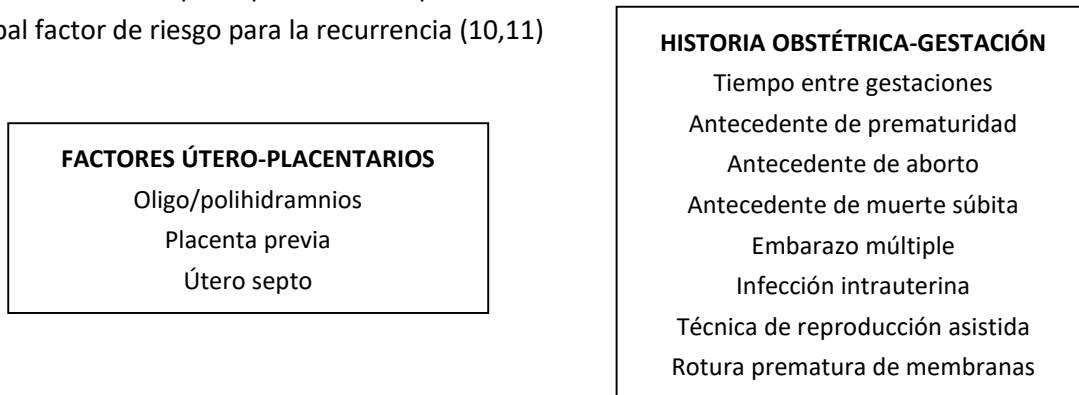
1.1.3 Factores de riesgo asociados a la prematuridad

Se han identificado numerosos factores de riesgo (8) relacionados con la prematuridad que pueden ser maternos, ambientales, utero-placentarios, fetales u obstétricos (Figura 5).

Se considera que el parto prematuro es consecuencia de la interacción de distintos de estos factores. Aun así, el 45-50% de los partos prematuros se consideran idiopáticos (3).



El antecedente de un parto pretérmino espontáneo es el principal factor de riesgo para la recurrencia (10,11)



Múltiples estudios hacen referencia al aumento del riesgo de prematuridad cuando la gestación se produce mediante técnicas de reproducción asistida. Esto ocurre principalmente por el aumento de riesgo de gestación múltiple, aunque también se ha visto un mayor riesgo de prematuridad en los casos de implantación de un solo embrión (12,13).

Figura 5. Factores de riesgo para la prematuridad.

1.1.4 Morbimortalidad asociada a la prematuridad

1.1.4.1 Morbilidad perinatal

- **Al nacimiento**

- **Hipoxia perinatal**

El RN prematuro tiene mayor riesgo de asfixia perinatal (definida como hipoxemia, hipercarbia e insuficiencia respiratoria) y por lo tanto mayor necesidad de reanimación en sala de partos. Esto es debido a la mayor dificultad que presenta a la hora de establecer una adecuada expansión pulmonar y paso de la circulación fetal a la circulación adulta.

- **Hipotermia**

La temperatura óptima de los prematuros en los primeros minutos de vida es de 36,5-37,5°C. La hipotermia, definida como temperatura corporal por debajo de 36,5°C (14), es uno de los problemas más frecuentes tras superar los primeros minutos de vida de los RN prematuros.

La termorregulación está afectada por un metabolismo basal bajo con escasa producción de calor, disminución de la reserva de grasa corporal, aumento de la superficie cutánea relativa y un deficiente control vasomotor (15).

De ahí la importancia de la temperatura de las cunas de reanimación en los paritorios y quirófanos donde la temperatura ambiente es fría, así como el uso de las bolsas de polietileno en los RN más prematuros y gorros en todos los prematuros. El traslado a la Unidad Neonatal se debe realizar también con especial atención a la temperatura de la incubadora de transporte y en el caso de haber utilizado una bolsa de polietileno, ésta no debe retirarse durante el traslado.

- **Patología respiratoria**

El RN prematuro presenta mayor riesgo de patología respiratoria debido a una serie de factores: la inmadurez del sistema nervioso central, la debilidad de los músculos respiratorios, el escaso desarrollo alveolar y menor producción de surfactante, y la vascularización pulmonar incompleta con una capa muscular arteriolar de menor grosor y disminución del número de capilares alveolares.

En relación con las fases del desarrollo pulmonar (16), hay que precisar que cuanto más inmaduro sea el RN puede que nazca en una fase canalicular de desarrollo pulmonar (Figura 6), donde todavía no se ha iniciado la septación, de manera que los cuidados aplicados pueden influir en cómo se desarrollará ese pulmón postnatalmente.

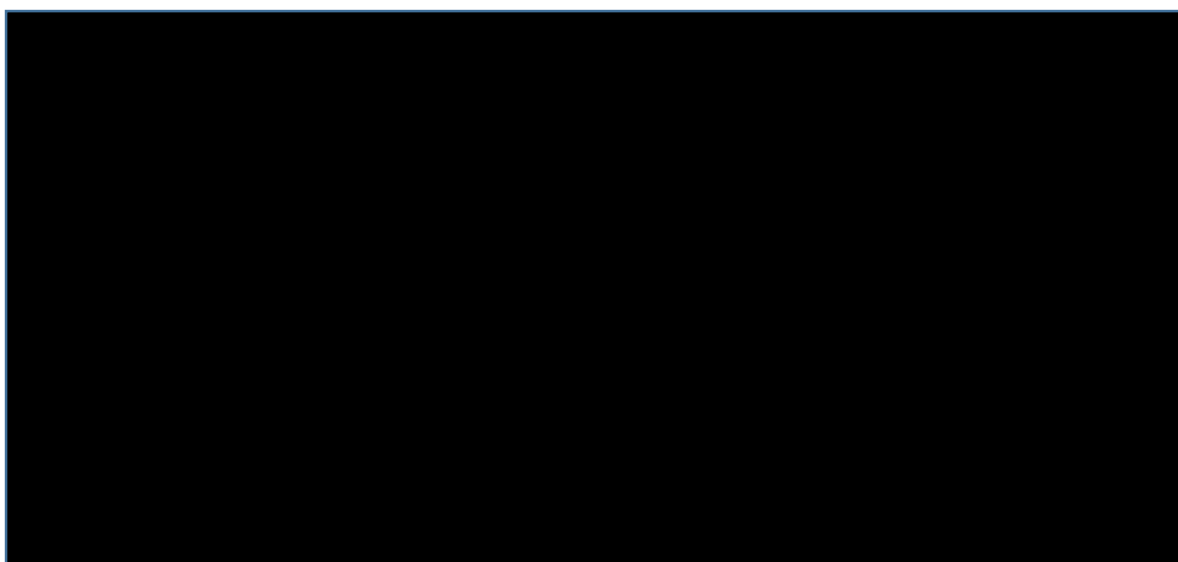


Imagen retirada para la versión online.
 Disponible para consulta en la versión impresa en la Biblioteca Universitaria

Pero no sólo los más inmaduros presentan problemas respiratorios. También en los recién nacidos prematuros tardíos la patología respiratoria es uno de los principales problemas. En una revisión de Teune et al. (17) han comunicado que los prematuros tardíos en comparación con RN a término, tienen mayor riesgo de precisar ventilación mecánica (RR=4,9; IC 95%: 2,8-8,6) o presentar síndrome de distrés respiratorio (RR=17,3; IC 95%: 9,8-30,6). En el año 2003 la tasa de prematuridad en EEUU era del 12,3%, lo que supone un aumento del 31% respecto a tasas de 1981, siendo este aumento principalmente a expensas del grupo de prematuros tardíos (18), de manera que la patología en este grupo de edad cobra especial relevancia en los últimos años.

Y se ha comprobado que la patología respiratoria sigue siendo una causa frecuente de mortalidad en los prematuros <1.500 g según datos recogidos en la base de datos SEN1500 (Figura 7).

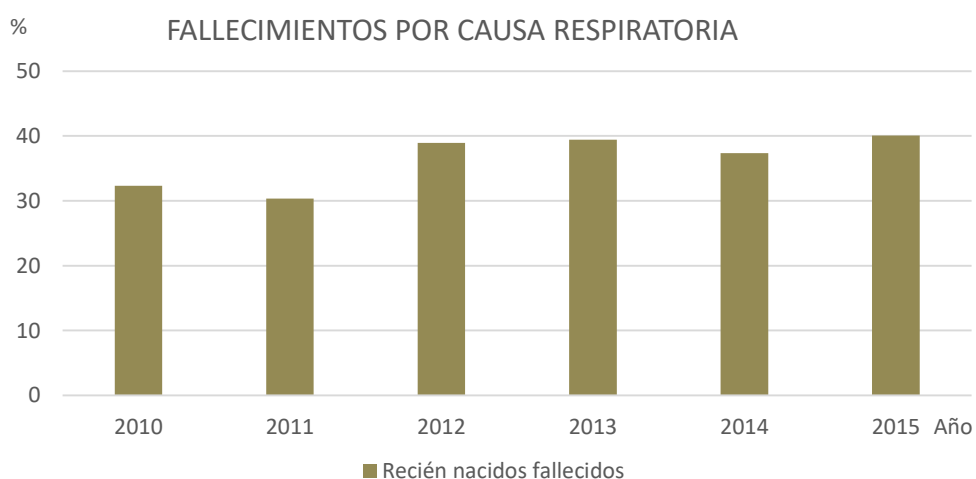


Figura 7. Fallecimientos por causa respiratoria según datos de la base SEN1500.

Entre la patología respiratoria identificada en el prematuro:

- **Enfermedad de membrana hialina**

Se trata de un cuadro respiratorio, motivado por un déficit en la producción de surfactante debido a la inmadurez de los neumocitos tipo II y que condiciona una alteración de la ventilación-perfusión. La clínica es de comienzo agudo y precoz en las primeras horas de vida, con aparición de signos de dificultad respiratoria, cianosis y requerimientos de oxígeno.

Existen múltiples factores de riesgo asociados a la aparición de dicha patología: la edad gestacional (a menor edad gestacional mayor riesgo), el sexo varón, el parto por cesárea, la diabetes materna con mal control glucémico, la asfixia perinatal y la hemorragia fetomaterna, entre otros.

Una de las mejores medidas de profilaxis, junto a evitar el parto prematuro, es la administración de corticoides a la gestante, con el fin de acelerar la maduración pulmonar. El NICHD (Instituto Nacional de la Salud y el Desarrollo Humano), en 1994, llega a un consenso y elabora la recomendación de que toda gestante que presenta riesgo de parto entre la semana 24 y 34 de gestación, reciba tratamiento con corticoides, ya que esta terapia logra una disminución de la morbilidad y mortalidad neonatal (19,20). La aplicación precoz de nCPAP (presión positiva continua nasal) es otra de las estrategias encaminadas a la prevención de esta patología, ya que puede disminuir la inactivación del surfactante (21).

En un informe de la SENEo en base a datos de la SEN1500 (22) se observa, en los RN <1.500 g, un aumento en el diagnóstico de enfermedad de membrana hialina (EMH) entre los años 2006-2010. Según los datos de los informes anuales en los siguientes años, parece que la tendencia progresa hacia la estabilización hasta 2013 con ligero descenso posterior. Las tasas oscilan entre el 52-58% aproximadamente (Figura 8).

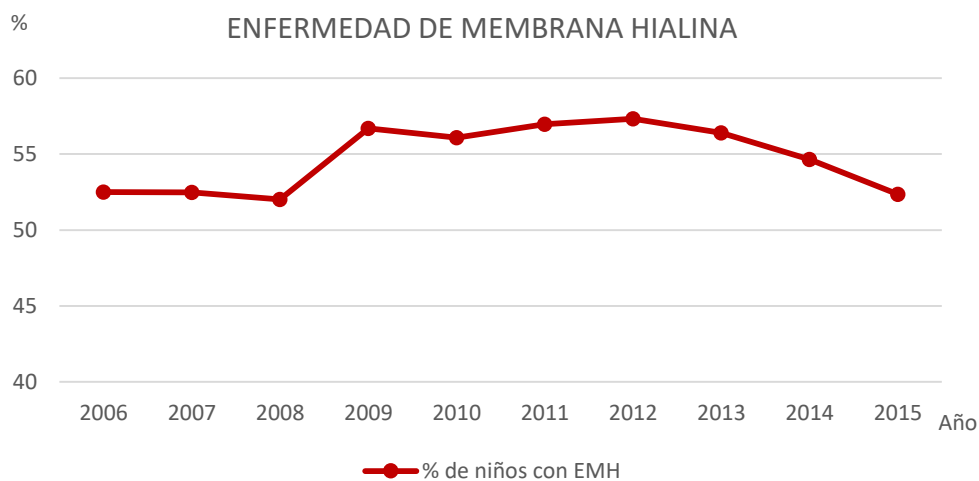


Figura 8. Tasas de enfermedad de membrana hialina según datos de la base SEN1500.

EMH: enfermedad de membrana hialina.

- **Apneas**

Se considera apnea patológica al cese de flujo respiratorio durante 20 segundos (sin conllevar necesariamente repercusión clínica) o al cese de flujo respiratorio de menor duración pero que produce repercusión clínica en el RN como bradicardia o hipoxemia. Se trata de apneas centrales, es decir, no hay participación activa de la musculatura respiratoria.

Las apneas de la prematuridad (apneas primarias) se relacionan directamente con la inmadurez de los mecanismos de regulación de la respiración, por lo tanto más frecuente a menor edad gestacional, mientras que las apneas secundarias se relacionan con patologías asociadas a la propia prematuridad (ej., sepsis, ductus, hemorragia intraventricular). Ocasionalmente también se pueden apreciar apneas obstructivas en las que a pesar de haber esfuerzo respiratorio, no hay entrada de aire por obstrucción de la vía respiratoria.

- **Maladaptación pulmonar**

La maladaptación pulmonar, también denominada taquipnea transitoria del RN, pulmón húmedo o distrés respiratorio tipo II, es la principal causa de dificultad respiratoria inmediata al nacimiento, si bien su manifestación clínica suele ser leve. Se produce por un retraso en la eliminación del líquido que rellena los alveolos durante la vida fetal o por una aspiración de líquido amniótico claro.

La cesárea electiva sin trabajo de parto es un factor de riesgo importante para el desarrollo de taquipnea transitoria en el neonato (23).

- **Displasia broncopulmonar**

Es la principal morbilidad respiratoria crónica asociada a la prematuridad. Se debe a la acción negativa de diferentes factores sobre un pulmón inmaduro, dando lugar a un proceso inflamatorio complejo, produciendo una alteración del desarrollo alveolar y vascular. Se caracteriza por una dependencia prolongada de oxígeno, junto con cambios clínicos y radiológicos, que reflejan una afección pulmonar crónica.

Su etiología es multifactorial habiéndose identificado como factores de riesgo la corioamnionitis, la hiperoxia, la EMH, la necesidad de ventilación mecánica, la sepsis nosocomial, fluidoterapia excesiva y la persistencia de un ductus arterioso permeable.

Aunque se desarrolla en el periodo neonatal, sus consecuencias pueden extenderse hasta la edad adulta, con enfermedad respiratoria restrictiva de muy amplio abanico de severidad, alteraciones cardiológicas, retraso del crecimiento postnatal y/o trastornos en el neurodesarrollo.

Descrita inicialmente por Norhtway et al., Bancalari et al. (24) en 1979, definieron que un lactante tenía displasia broncopulmonar (DBP), si habiendo recibido ventilación mecánica en la primera semana de vida, precisaba aporte suplementario de oxígeno a los 28 días de vida con datos clínicos y radiológicos compatibles. Pero esta definición, o mejor, aquellos criterios definitorios de DBP han

ido cambiando a lo largo de los años. En 2001, el NICHD planteó una reunión de expertos en la que se propusieron los criterios de DBP en base a necesidad de oxígeno durante al menos 28 días, con los criterios de graduación de severidad de la DBP según la edad gestacional (25). Posteriormente, la Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología ha sugerido emplear también la definición fisiológica, a través de la utilización del test de reducción fisiológica de oxígeno (26).

En España, según datos de la SEN1500 y en base a la definición de DBP como oxigenoterapia o soporte respiratorio a las 36 semanas de edad gestacional corregida, las tasas de DBP se mantienen entre un 14-16% en los últimos años (Figura 9).

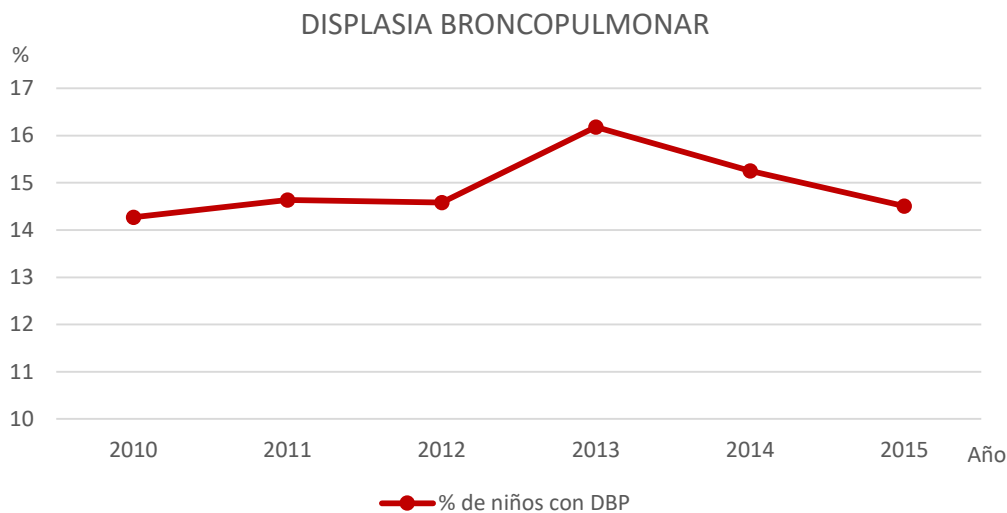


Figura 9. Tasas de displasia broncopulmonar según datos de la base SEN1500.

DBP: displasia broncopulmonar.

- **Hipotensión arterial**

Debido a la incapacidad del sistema nervioso autónomo para mantener un adecuado tono vascular, el RN prematuro presenta un riesgo elevado de tener hipotensión arterial sistémica. Este riesgo aumenta a medida que disminuye el peso o la edad gestacional o si existe morbilidad asociada como la sepsis.

No es fácil definir hipotensión arterial, y cada vez se da más importancia a monitorizar el flujo sistémico y el gasto cardiaco, más que considerar la hipotensión arterial como objetivo capital de monitorización e intervención. Sin embargo, tampoco es fácil medir dicho gasto cardiaco. La mayoría de investigadores aceptan definir hipotensión arterial en el RN prematuro en función de la edad gestacional y las horas de vida del RN, aunque existe controversia en el punto de corte a partir del cual considerar el estado de hipotensión.

El tratamiento de la hipotensión arterial en el prematuro (fármacos vasoactivos, corticoides, expansores de volemia) es objeto de estudio y preocupación (27), por el riesgo aumentado de complicaciones que demuestran algunos estudios.

- **Ductus arterioso permeable**

El retraso en el cierre del ductus es frecuente en el RN prematuro y su frecuencia aumenta a medida que disminuye el peso y la edad gestacional.

Se produce debido, por una parte, a la insensibilidad al aumento de la oxigenación y, por otra parte, a la caída anticipada de la presión pulmonar que hace que el shunt izquierda-derecha se establezca precozmente (15).

Cuando el ductus arterioso resulta hemodinámicamente significativo, puede condicionar una evolución más tórpida, con mayor riesgo de mortalidad, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante o DBP. La administración de antiinflamatorios no esteroideos es un tratamiento efectivo para el cierre del ductus arterioso permeable (DAP). Existe evidencia reciente que sugiere un tratamiento relativamente conservador, excepto cuando hay repercusión hemodinámica del mismo (28).

- **Patología neurológica**

El RN prematuro posee un sistema nervioso central inmaduro, con escasa capacidad de adaptación postnatal por tener una cronología madurativa relativamente fija. Tiene menor regulación del tono vascular cerebral con un flujo cerebral pasivo, lo que le hace vulnerable tanto a la hipertensión arterial que condicionaría riesgo de sangrado, como a la hipotensión con riesgo de hipoxia/isquemia. Estructuralmente hay fragilidad vascular a nivel de la matriz germinal, escasa migración neuronal, pobre mielinización de la sustancia blanca y crecimiento exponencial de la sustancia gris (15).

En los RN prematuros se pueden encontrar las siguientes lesiones (29):

- Lesión de sustancia blanca
 - La leucomalacia periventricular (LPV). Esta zona de lesión, debido a su irrigación arterial, es especialmente susceptible a situaciones de hipoperfusión. La lesión es consecuencia de la necrosis de la sustancia blanca periventricular por daño hipóxico, dorsal y lateral a los ángulos externos de los ventrículos laterales. Desde el punto de vista anatomopatológico, se constata necrosis focal, con evolución rápida (10-20 días) hacia la destrucción del parénquima cerebral y formación de cavidades o quistes; y lesión difusa, más lenta, con evolución hacia una disminución del volumen cerebral. La correlación y el estadiaje ecográfico, se muestran en la Tabla 1. Hoy en día se da relevancia no tanto a las lesiones quísticas, sino a la LPV ecogénica, sin evolución clara a quistes, pero que sugieren pérdida de tejido cerebral.

Imagen retirada para la versión online.
Disponible para consulta en la versión impresa en la Biblioteca Universitaria

- El infarto hemorrágico periventricular: consecuencia de la necrosis hemorrágica de la sustancia blanca periventricular, generalmente grande y unilateral. Se produce y progresa después de la aparición de la hemorragia intraventricular. El pronóstico de morbilidad en cada RN va a depender principalmente de la localización y extensión del mismo, así como de la existencia de lesiones asociadas.
- Hemorragia no parenquimatosa: la hemorragia en la matriz germinal y en el plexo coroideo son las lesiones cerebrales más frecuentes del prematuro. La susceptibilidad a la hipoxia y a los cambios de osmolaridad y flujos de perfusión, favorece la aparición de sangrado a nivel subependimario. La primera clasificación de la hemorragia intraventricular (HIV) fue realizada por Papile et al. en 1978 (31) (Tabla 2) si bien ahora se tiende más a clasificar la hemorragia en función de los hallazgos ecográficos y extensión de la misma. Actualmente se considera que el grado IV de Papile corresponde con una afectación de la sustancia blanca cuya base es un infarto hemorrágico periventricular más que una extensión de la HIV (29).

Imagen retirada para la versión online.
Disponible para consulta en la versión impresa en la Biblioteca Universitaria

- Existen otro tipo de lesiones más raras como necrosis de ganglios basales, hemorragia cerebelosa o hidrocefalia posthemorrágica por imposibilidad para la correcta circulación del líquido cefalorraquídeo secundario a una hemorragia extensa.

Las lesiones cerebrales del prematuro conllevan tanto un aumento de la mortalidad a corto plazo, como de la morbilidad a largo plazo con mayor riesgo de discapacidad motora o intelectual.

Durante los últimos años se está dando más importancia a las lesiones “sutiles” relacionadas con la hiperecogenicidad moderada persistente, o la aparición de aumento del tamaño ventricular (ventriculomegalia) o aumento del espacio extraaxial, que sugieren un menor volumen cerebral. Conviene recordar que durante esta fase del desarrollo en que tiene lugar la migración y sinaptogénesis de forma progresiva, una lesión a este nivel, aunque no sea una lesión macroscópicamente importante, puede originar pequeños trastornos cognitivos que pueden aparecer más frecuentemente en los RN prematuros.

- **Patología digestiva**

- **Trastornos de alimentación**

El uso de la alimentación trófica precoz, administrada a menudo mediante sonda (orogástrica o nasogástrica), y los soportes nutricionales parenterales en las primeras horas de vida, así como la fortificación de la leche materna y el uso de fórmulas específicas en etapas posteriores, son los pilares básicos para la adecuada alimentación y crecimiento de los prematuros.

El RN prematuro es susceptible de tener problemas de alimentación y tolerancia alimentaria. Por un lado, debido a la inmadurez de la coordinación de la succión y la deglución, que no se completa hasta la semana 32-34 de gestación y, por otro lado, debido a la existencia de una escasa capacidad gástrica, con una evacuación lenta y presencia de reflujo gastroesofágico.

- **Enterocolitis necrotizante**

La prematuridad es el factor de riesgo individual más importante para el desarrollo de enterocolitis necrotizante (ECN), que supone la urgencia gastrointestinal más frecuente y grave de estos niños. En su producción influyen factores madurativos, vasculares, hipoxémicos e infecciosos.

Su incidencia se correlaciona con el grado de prematuridad. En un estudio de EEUU y Canadá se estima una prevalencia del 7% entre los prematuros de 500 g a 1.500 g y la mortalidad asociada a ECN oscila entre un 20-30%, siendo mayor en aquellos casos que requieren cirugía (32).

La gravedad de la ECN se realiza en base a los estadios modificados de Bell (33) (Tabla 3).

Imagen retirada para la versión online.
Disponibile para consulta en la versión impresa en la Biblioteca Universitaria

- **Patología oftalmológica**

La retinopatía de la prematuridad (ROP) es una vítreo-retinopatía propia de los prematuros. El nacimiento prematuro supone la detención de la vascularización normal de la retina, dando lugar a una retina inmadura sobre la que van a actuar diferentes factores, produciendo un crecimiento desordenado de los neovasos y la aparición de tejido fibrovascular. Esto puede dar lugar a la tracción de la retina produciendo el desprendimiento de la misma.

Existen múltiples factores de riesgo asociados con la ROP, entre los que destacan la extrema prematuridad, el bajo peso para la edad gestacional, los elevados niveles de oxígeno en sangre en niños con oxigenoterapia, las transfusiones, la sepsis y la persistencia del ductus arterioso permeable. La incidencia ha disminuido con la mejora de los cuidados neonatales, principalmente en el uso más restringido de la oxigenoterapia y la asistencia respiratoria, así como de las transfusiones (15).

Se debe realizar un adecuado seguimiento, personalizando la frecuencia de revisiones a cada caso particular según los hallazgos de la exploración. Existe una graduación de la afectación a partir de la cual se establecen los controles o tratamientos necesarios. La clasificación internacional de la retinopatía del prematuro (34) (ICROP) hace referencia a localización, extensión y estadios de la retinopatía, así como a la existencia o no de enfermedad plus (Tabla 4).

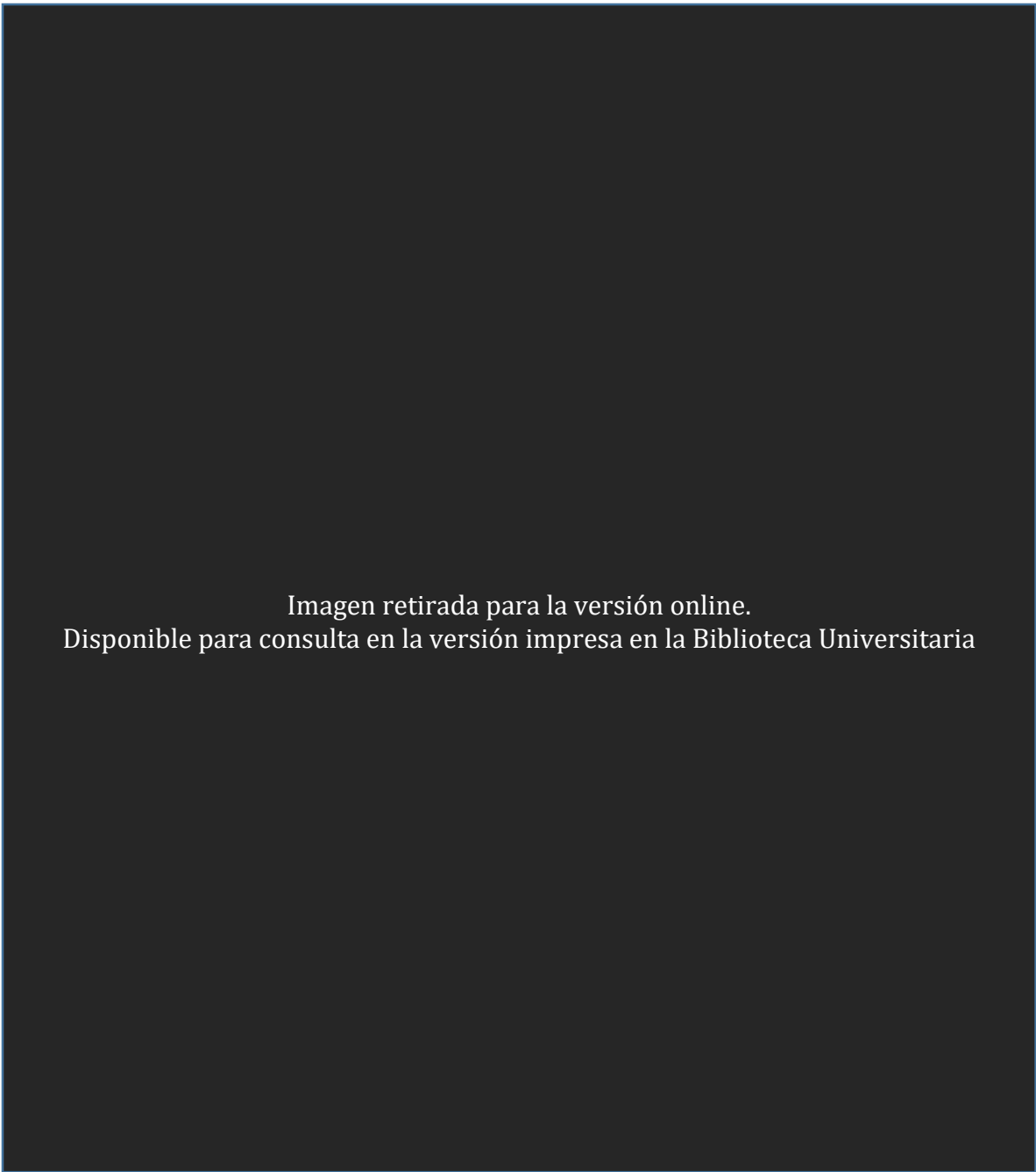


Imagen retirada para la versión online.
Disponible para consulta en la versión impresa en la Biblioteca Universitaria

Los prematuros son una población de alto riesgo oftalmológico por el potencial daño de las áreas visuales centrales y por la prevalencia de alteraciones de la refracción.

- **Patología inmunológica e infecciosa**

- **Sistema inmune**

El sistema inmune del RN prematuro es inmaduro, lo que le hace más susceptible frente a las infecciones.

Algunas de las características encontradas son (15): la vulnerabilidad de la barrera cutánea, mucosa e intestinal, la incompleta fagocitosis y función bactericida de los neutrófilos y macrófagos, la disminución de IgG (de transferencia materna) y práctica ausencia de IgA e IgM, y la respuesta celular relativamente competente.

○ **Infecciones**

Existen infecciones prenatales que pueden ser motivo de prematuridad y también producir patología en el feto, causadas por virus (ej., citomegalovirus, rubeola), bacterias (ej., tuberculosis, listeriosis) o parásitos (ej., toxoplasmosis).

Las infecciones también pueden ser adquiridas en el canal del parto o postnatales. Cuando el germen invade el torrente sanguíneo se produce una bacteriemia o septicemia con sintomatología (clínica o analítica) y se clasifica en:

- Sepsis vertical, la producida por gérmenes del canal vaginal que acceden al RN bien por vía ascendente o bien en el canal del parto.
- Sepsis nosocomial, la producida por gérmenes del ámbito hospitalario. A mayor gravedad clínica e inmadurez del prematuro, mayor riesgo de sepsis nosocomial debido a que habitualmente van a precisar un mayor número de procedimientos invasivos (cateterismo vascular, alimentación parenteral), en un organismo con una capacidad de respuesta inmunitaria deficiente (15).

La mortalidad es mayor a menor edad gestacional, tanto en las sepsis nosocomiales como verticales.

● **Patología hematológica**

No es infrecuente que el RN prematuro presente anemia, con mayor riesgo a menor edad gestacional. La serie roja del prematuro tiene unos valores promedios inferiores a los del RN a término, con la tasa de eritroblastos aumentada. Estos valores varían en función de las semanas de gestación y son importantes a la hora de determinar si un prematuro tiene anemia o poliglobulia.

La anemia tardía del prematuro es la máxima expresión de la anemia fisiológica del lactante en la que influyen diferentes factores, como la menor supervivencia de los hematíes, extracciones sanguíneas frecuentes o menores depósitos de hierro, entre otros (15).

La serie blanca del prematuro tiene valores muy variables y sus alteraciones no son específicas.

Las plaquetas al nacimiento están en valores normales. Sus alteraciones tienen relación con patología asociada y no son propias de la prematuridad.

- **Alteraciones del metabolismo de la glucosa**

- **Hipoglucemia**

El aporte de glucosa en el RN y más aún en el RN prematuro es de vital importancia debido a que tras el nacimiento se produce una interrupción del aporte transplacentario de glucosa desde la madre al RN. En el RN a término sano este descenso en los niveles de glucosa durante las dos primeras horas de vida es considerada fisiológica y no suele disminuir por debajo de 40 mg/dL. Posteriormente, la producción de glucosa se produce en un primer momento mediante la glucogenolisis, es decir la degradación del glucógeno hepático y a partir de las 12 horas de vida mediante la gluconeogénesis, es decir síntesis de glucosa a partir de lactato, glicerol y aminoácidos. En estas primeras horas de vida el prematuro es más susceptible de presentar hipoglucemia, debido a que tiene una escasa reserva de glucógeno, ya que los depósitos de glucógeno se producen principalmente durante el tercer trimestre.

El aporte de glucosa en el RN prematuro debe ser precoz y adecuado en las primeras horas, bien en forma de aporte intravenoso en los niños más inmaduros o en forma de alimentación enteral en los menos inmaduros.

Existe controversia en la definición de hipoglucemia, así como en el manejo de la misma. Para un correcto manejo, hay que valorar diferentes aspectos como el momento de aparición, el nivel de glucemia (se considera como recomendación un umbral de 45 mg/dL), la sintomatología clínica acompañante si la hubiera, y los factores de riesgo que presenta el recién nacido (15).

Es importante conocer los factores de riesgo de hipoglucemia porque serán esos neonatos precisamente los que requerirán un control o vigilancia más estrecho. Dentro de estos factores de riesgo está la prematuridad (incluidos los prematuros tardíos), los RN hijos de madre diabética, macrosomas, restricción del crecimiento intrauterino, la asfixia perinatal, policitemia o el consumo materno de algunos fármacos (propranolol).

- **Hiperoglucemia**

Si bien el prematuro tiene mayor riesgo de hipoglucemia por las razones señaladas, también tiene mayor riesgo de hiperoglucemia. Ocurre con mayor frecuencia en los prematuros más inmaduros, generalmente debido a un desbalance entre los aportes que reciben, la producción endógena y el consumo que tienen.

Los mecanismos implicados más frecuentemente en su patogenia son una respuesta inapropiada de insulina con un descenso en el consumo hepático y periférico de glucosa, la falta de supresión de la producción endógena de glucosa en respuesta a la infusión de glucosa, y en algunos casos la secreción inadecuada de hormonas contrarreguladoras (cortisol y adrenalina) asociadas al estrés.

1.1.4.2 Morbilidad a medio/largo plazo

Los recién nacidos prematuros no sólo presentan morbilidad en el periodo neonatal, sino que a lo largo de su evolución posterior pueden presentar mayor morbilidad.

- **Patología respiratoria**

La patología respiratoria es uno de los problemas de salud que se observan más frecuentemente en estos niños, en forma de cuadros de sibilancias recurrentes e infecciones respiratorias, y la hospitalización por este motivo durante los dos primeros años de vida es frecuente (35).

Se han descrito alteraciones de la función pulmonar en el seguimiento de niños prematuros, independientemente de que tengan DBP o no. Observándose que los prematuros sin DBP también muestran peor función pulmonar que los RN a término (35). En un estudio longitudinal de seguimiento de una cohorte de niños menores de 1.500 g al compararlos con un grupo de RN a término, se observó que a los dos años de edad los prematuros presentaban mayor morbilidad respiratoria, especialmente en los afectados de DBP (episodios de sibilancias en prematuros sin DBP 41,4%; prematuros con DBP 86,2%; RN a término 18,8%; $p < 0,0001$), disminuyendo los mismos a partir de los dos años, si bien no desaparecen (36). Un grupo de hospitales españoles participaron en la publicación en 2016 de un protocolo de seguimiento de los niños con DBP (37) en el que se revisa la estrategia de manejo de estos niños como es la profilaxis de infecciones, el cuidado nutricional y el control cardiovascular entre otros.

No sólo los grandes prematuros presentan riesgo de morbilidad respiratoria tras el alta hospitalaria, sino que los prematuros tardíos también son una cohorte de niños en riesgo. En un estudio realizado en Finlandia, en el que analizan asma, observaron que los prematuros tardíos tenían mayor riesgo de desarrollar asma que los RN de 39-40 semanas de gestación (OR=1,7; IC 95%: 1,4-2,0) (38).

- **Alimentación y crecimiento**

Datos del NICHD indican que el 16% de los RN de extremado bajo peso al nacimiento, tienen un peso por debajo del P10 al nacimiento; a las 36 semanas de edad corregida el 89% presenta un fallo de crecimiento (definido como peso $< P10$); y el seguimiento a los 18-22 meses de edad corregida demuestra que el 40% aún presenta un peso $< P10$ (39).

En un estudio realizado en prematuros ≤ 34 semanas de gestación y ≤ 1.750 g, que analiza el aporte energético durante su estancia hospitalaria en relación al peso de los prematuros, se observó que los prematuros tienen un déficit de nutrientes durante su estancia hospitalaria, que se relaciona con el retraso del crecimiento postnatal, encontrando en el análisis de regresión que la variación en el aporte de nutrientes explicaría el 45% de la variación del Z-score (40). En otro estudio reciente realizado en prematuros de 24 a 27+6 semanas de gestación, encuentran un fallo de crecimiento postnatal de 46,4-50,3% (41).

Por ello se ha estudiado cual puede ser la mejor estrategia de nutrición al alta de los prematuros. En una revisión Cochrane publicada en el año 2016 (42), en la que se evalúa la alimentación con fórmula enriquecida o fórmula estándar para los RN prematuros tras el alta hospitalaria, concluye que no hay evidencia suficiente para recomendar la alimentación con fórmula enriquecida (74 Kcal/100 ml) frente a una fórmula de inicio (67 Kcal/100 ml), y que una evidencia limitada sugiere que la alimentación del RN con fórmula para prematuros (80 Kcal/100 ml) puede aumentar las tasas de crecimiento a los 18 meses.

No solo existe morbilidad con respecto al crecimiento sino que se han observado también trastornos alimentarios (rechazo de la alimentación, alteración de la deglución o inapetencia entre otros), que pueden ser debidos bien a patología orgánica por afectación neurológica del prematuro, pero también pueden ser reflejo de un trastorno de conducta. Samara et al. (43) evalúan trastornos de alimentación a los seis años de edad en un grupo de prematuros ≤ 25 semanas de gestación en comparación con un grupo de RN a término, observando que los problemas de alimentación en general eran más frecuentes en el grupo de prematuros (OR=3,6; IC 95%: 2,1-6,3), incluyendo trastornos motores (OR=5,2; IC 95%: 2,8-9,9), trastornos de hipersensibilidad (OR=3,0; IC 95%: 1,6-5,6) y trastornos del comportamiento (OR=3,8; IC 95%: 1,9-7,6). Crapnell et al. (44) en un estudio realizado en prematuros < 30 semanas de gestación en los que evaluaron trastornos de alimentación a los dos años de edad mediante una escala de evaluación socio-emocional alimentaria (ej., negación a ingerir alimentos, escupir la comida), identificaron la hipotonía y el bajo nivel socioeconómico como factores de riesgo para el desarrollo de estos trastornos de alimentación. En otro reciente trabajo realizado en prematuros de 32-36 semanas de gestación, Johnson et al. (45) objetivaron que el mayor riesgo de trastornos de alimentación que se observó en este grupo en comparación con el de RN a término estaba asociado con otros factores como la sonda nasogástrica prolongada (RR=1,87; IC 95%: 1,07-3,25), trastornos de conducta (RR=2,5; IC 95%: 1,93-4,52) y retraso en la competencia social (RR=2,28; IC 95%: 1,49-3,48).

- **Visión y audición**

Dentro de los programas de seguimiento multidisciplinarios de los RN muy prematuros, están el seguimiento visual y auditivo debido al riesgo que presentan estos niños de alteraciones a dichos niveles.

En un estudio prospectivo realizado en RN < 1.701 g a los que se reevalúa a los 10-12 años de vida, se observó una incidencia de patología visual del 50,8% frente al 19,5% del grupo de niños a término con peso > 1.700 g ($p < 0,001$). Si bien el grupo de niños con ROP grado III-IV tenían las tasas más altas de afectación, los niños sin ROP también presentaban peor evolución que el grupo control (46).

En un estudio retrospectivo con datos recogidos prospectivamente en la base de datos SEN1500, se objetivó una incidencia de alteraciones visuales del 5,21% siendo la mayoría de los déficits visuales leves, presentando ceguera de uno o ambos ojos el 0,5% de los niños y la incidencia de sordera fue 0,22% (47).

1.1.4.3 Mortalidad

Según los datos de la OMS, de los 15 millones de nacimientos prematuros, aproximadamente un millón fallece a consecuencia de la prematuridad. En los países en vías de desarrollo, más del 90% de los neonatos extremadamente prematuros van a fallecer en los primeros días de vida (4).

Se considera que la prematuridad es la primera causa de morbilidad y mortalidad neonatal y la segunda causa de mortalidad infantil en menores de cinco años (después de la neumonía) a nivel mundial, considerándose un problema de salud pública. De ahí el esfuerzo impulsado a través de la iniciativa “Nacidos Demasiado Pronto” en la cual se proponen objetivos y metas para el año 2025 como son la reducción de las tasas de prematuridad y la mortalidad asociada a la misma.

En España, según datos de la base SEN1500 la mortalidad de los menores de 1.500 g se sitúa entre 11-16% con tendencia a una disminución de la misma (Figura 10).

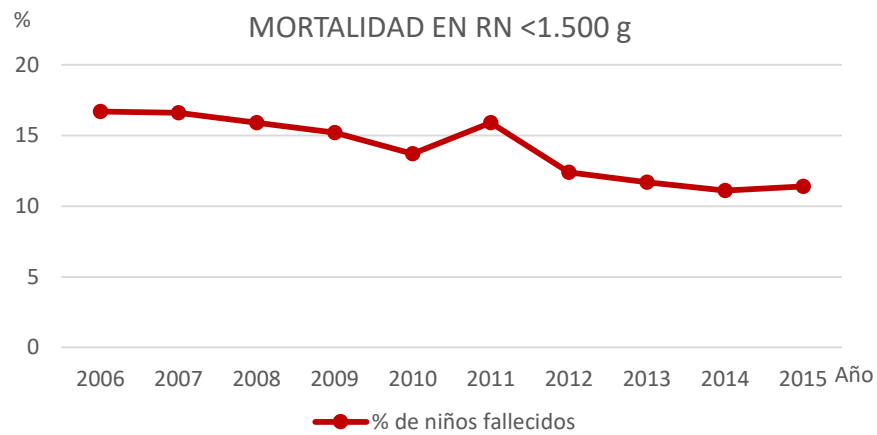


Figura 10. Mortalidad en el recién nacido menor de 1.500 g en España según datos de la base SEN1500.

En el HU Donostia en los RN <1.500 g se encuentra en torno al 10-12% en los últimos años (Figura 11).

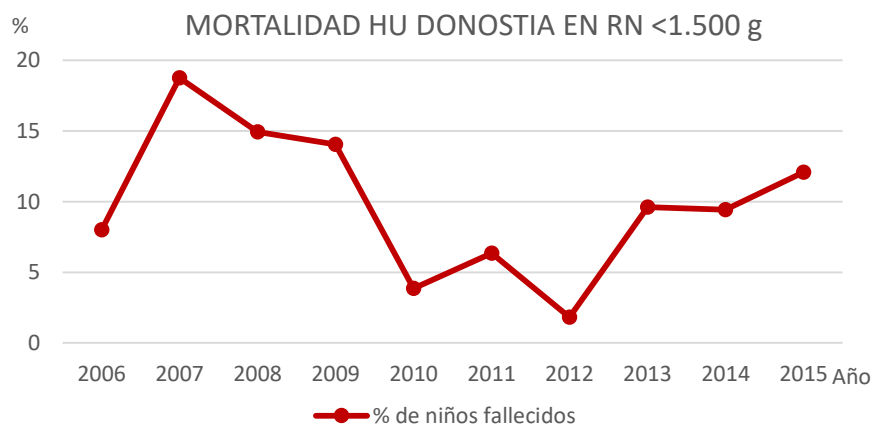


Figura 11. Mortalidad en el recién nacido menor de 1.500 g en el HU Donostia.

A menudo se asocia la mortalidad del prematuro con el RN extremadamente prematuro sin prestar la atención necesaria a la mortalidad de los prematuros tardíos. En una revisión sistemática de 2011 vemos como el riesgo relativo de mortalidad neonatal de los prematuros tardíos es 5,9 veces mayor que el de los RN a término (RR=5,9; IC 95%: 5,0-6,9) (17). En un estudio de Demestre et al. (7) la tasa de mortalidad neonatal fue del 5% en el grupo de pretérminos tardíos frente al 1,1% en el grupo de RN a término ($p < 0,0001$) (OR=4,7; IC 95%: 2,3-9,5).

1.1.5 Neurodesarrollo

1.1.5.1 Concepto, maduración, adquisiciones y evaluación

El desarrollo cerebral supone una serie de cambios tanto anatómicos como funcionales, con la creación de una importante red neuronal que va a posibilitar la maduración neurológica. Este desarrollo comienza en la etapa intrauterina y se prolonga posteriormente durante la vida extrauterina hasta que el cerebro llega a alcanzar su configuración adulta. Durante la etapa intrauterina es un proceso rápido y dinámico que da lugar a las diferencias neurofuncionales que podemos observar al explorar un prematuro de 24 semanas de gestación, un prematuro de 34 semanas o a un RN a término.

El proceso neuroontogénico va a comenzar hacia la 2-3 semana de edad gestacional con el plegamiento y fusión del ectodermo para formar el tubo neural (48,49). La producción de las primeras neuronas tiene lugar a partir del día 42 tras la concepción y según avanza el proceso de proliferación neuronal comienza la migración de esas células hacia diferentes áreas del cerebro, donde dará comienzo la sinaptogénesis, donde tiene lugar la conexión de unas neuronas con otras estableciendo redes neuronales más extensas (50). Errores en la migración neuronal pueden tener importantes consecuencias en el neurodesarrollo, como por ejemplo la lisencefalia (en la que se produce una interrupción del patrón normal de circunvoluciones y cisuras cerebrales), dando lugar a un retraso mental e incluso la muerte en la infancia (48). Las circunvoluciones cerebrales se van produciendo secuencialmente (Figura 12).

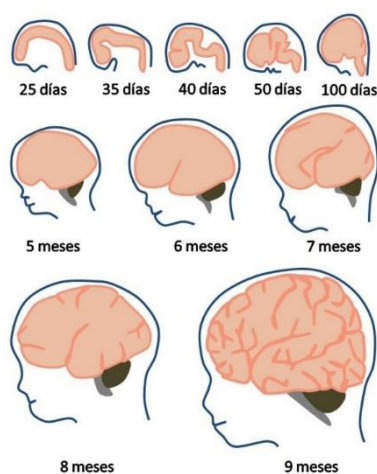


Figura 12. Desarrollo de las circunvoluciones del cerebro. Reproducido de Asociación Educar.

Es en los últimos tres meses de la gestación donde el aumento de las cisuras y circunvoluciones será más importante, resultando un cambio en el aspecto de los hemisferios cerebrales que adquieren un aspecto más rugoso.

El proceso de mielinización cerebral es otro de los procesos claves en el desarrollo del cerebro, a partir de los oligodendrocitos premyelinizantes (48). La producción de mielina por parte de estas células va a permitir un aumento de la velocidad y calidad de la transmisión de la información. Estos oligodendrocitos son especialmente sensibles a la hipoxia perinatal que puede alterar la sustancia blanca frontal o temporal dando lugar a parálisis cerebral o retraso mental. Así, la exposición a sustancias de abuso o incluso un parto prematuro que afecte a este proceso de mielinización puede predisponer a alteraciones del neurodesarrollo (48). El proceso de mielinización se inicia en momentos distintos según la región del sistema nervioso y va a continuar tras el nacimiento de manera que el patrón general de mielinización de un adulto está presente al final del segundo año, pero este proceso va a continuar de manera más lenta, hasta la edad adulta (51). El periodo postnatal inmediato va a suponer un gran cambio en la estructura y función del cerebro de forma que el volumen cerebral total va a crecer un 101% en el primer año y un 15% en el segundo año, alcanzando el 80-90% del volumen cerebral adulto a los dos años (51). Durante este periodo postnatal el RN va a experimentar respuestas conductuales e interacciones con el ambiente que van a favorecer el desarrollo (48).

Con todo ello, sabemos que para el correcto desarrollo neurológico de los niños, tan importante es el factor anatómico como la influencia del ambiente y la interrelación con el entorno, que van a dar lugar a un aprendizaje progresivo. Esto es lo que se conoce como neuroplasticidad, que es la capacidad de moldeamiento del cerebro a través de las experiencias del ambiente, tanto fisiológicas como patológicas. Esta capacidad de moldeamiento será algo bueno para el niño cuando la influencia que reciba del ambiente sea positiva, permitiendo a ese niño un rico aprendizaje y evolución. Sin embargo, cuando las influencias que reciba sean negativas, al estar en un periodo vulnerable, esa capacidad de moldeamiento tendrá un efecto que se conoce como rehabilitación neurológica (52).

El principal mecanismo neurobiológico de la neuroplasticidad es la formación de conexiones sinápticas (52). Estas nuevas conexiones sinápticas y su organización van a depender en gran medida de los estímulos que reciban. Por eso cuando se habla de factores de riesgo para el desarrollo, no sólo hace referencia a aquellos factores de riesgo biológicos, sino que engloba también los factores psicológicos y sociales.

Esta interrelación del neonato con el ambiente y sus pautas de comportamiento son la base para la valoración del estado neurológico. La primera premisa a la hora de valorar el neurodesarrollo de un prematuro, es hacerlo respecto a su edad gestacional o su edad corregida, y no su edad cronológica, con el fin de mitigar los efectos de la madurez biológica sobre el desarrollo.

Los términos “maduración” y “desarrollo” hacen referencia a dos conceptos diferentes. Maduración es el proceso genéticamente determinado de organización progresiva de las estructuras morfológicas y desarrollo refleja un incremento de las habilidades funcionales (53).

La diferencia entre realizar una exploración neurológica o una valoración conductual es difícil en el periodo neonatal, donde a menudo se solapan. Existen diferentes instrumentos que se utilizan en el periodo neonatal para valorar al RN, como puede ser el examen neurológico neonatal de Hammersmith, que se desarrolló con el objetivo de poder valorar neonatos a término o pretérmino (de acuerdo a su edad gestacional desde las 28 a las 35 semanas), o el examen Amiel-Tison, desarrollado para la valoración de neonatos a término o a las 40 semanas de edad corregida (54). Ambos, además de la parte de valoración neurológica, cuentan con ítems para valoración de neuroconducta derivados del *Neonatal Behavioral Assessment Scale* (NBAS) de Brazelton, que pretende valorar la neuroconducta del neonato así como su interacción con sus cuidadores (54).

La valoración del desarrollo del niño durante los primeros meses y años de vida, se basa en la observación de sus capacidades. Un desarrollo que es progresivo y secuencial, es decir, el niño irá desarrollando habilidades que le permitirán adquirir otras nuevas e irá ampliando conocimientos en las diferentes esferas del desarrollo, potenciándose entre sí para lograr un adecuado desarrollo global. Cuando el desarrollo del niño no es adecuado podemos encontrar un niño con retraso en la adquisición de hitos propios de su edad o un estancamiento, e incluso retroceso de las aptitudes del niño.

Se considera trastorno del neurodesarrollo a todo cuadro crónico de inicio precoz, en el periodo en desarrollo, que implica dificultad en la adquisición de actividades motoras, de lenguaje y de habilidades sociales que impiden el correcto desarrollo del niño y por lo tanto implican limitaciones en el ámbito personal, social, académico u ocupacional. Se trata por lo tanto de déficits del desarrollo que van a tener como consecuencia limitaciones que pueden ser específicas de un área concreta o limitaciones globales, y que tendrán mayor o menor repercusión en la vida de nuestros pequeños y sus familias.

Por lo tanto, más allá de clasificaciones estrictas, vamos a tener niños con afectación de alguna de las siguientes áreas:

- Área cognitiva: percepción, atención, memoria.
- Psicomotora: gruesa y fina, y coordinación.
- Comunicativa-lingüística: lenguaje receptivo, comprensivo y expresivo
- Socio-emocional.

Existen diferentes herramientas de valoración del desarrollo y la capacidad intelectual en los niños que varían en los ítems o áreas de análisis, según la edad. A lo largo de los años se han ido desarrollando nuevas escalas. Un ejemplo es la escala Bayley (55-57), que es una de las más utilizadas durante los primeros años de la vida, como por ejemplo en el seguimiento de los prematuros en la red SEN1500, siendo además una de las escalas más ampliamente utilizadas en investigación.

La Escala Bayley de Desarrollo Infantil (BSID) fue diseñada y validada por Nancy Bayley en 1969 (55) y posteriormente se han ido elaborando nuevas versiones, de manera que en la actualidad disponemos de tres ediciones. En 1993 se realizó una revisión y estandarización de la primera edición de la escala dando lugar a la denominada Escala de Desarrollo Bayley II (56). Inicialmente tuvo sus detractores,

pero rápidamente superó las expectativas y se convirtió en una de las herramientas más recomendadas para la valoración del neurodesarrollo, principalmente para la valoración de los neonatos de alto riesgo neurológico. Mediante la aplicación de estas dos primeras ediciones de la herramienta se obtienen dos scores, uno es el denominado Índice de Desarrollo Mental (MDI) y el otro es el Índice de Desarrollo Psicomotor (PDI). Mediante el MDI se realiza la valoración cognitiva y del lenguaje y mediante el PDI se realiza la valoración de la motricidad. En el 2006 se volvió a revisar y estandarizar la herramienta, dando lugar a la Escala de Desarrollo Bayley III (57), que resolvía una de las debilidades de la BSID-II, ya que realizaba una valoración cognitiva y del lenguaje por separado. Recientemente, se ha realizado la validación de la BSID-III al castellano que se puede aplicar hasta niños de 42 meses. Así pues, la BSID-III va a explorar cinco áreas principales, alguna de ellas subdividida en otras dos: cognitiva, lenguaje (expresivo y receptivo), motricidad (fina y gruesa), socio-emocional y conducta adaptativa.

Sin embargo, la nueva estructura de la herramienta en áreas separadas, dificulta la interpretación y comparación de resultados con trabajos previos realizados con la BSID-II. Algunos estudios (58-60) sugieren que la BSID-III sobreestima los resultados y por lo tanto infraestima los niños con retraso del neurodesarrollo, o en riesgo de presentarlo. De manera que, aplicado a la práctica clínica puede que niños candidatos a programas de atención temprana no sean incluidos, porque no son detectados.

Algunos autores (59,61,62) han planteado el hecho de identificar un punto de corte óptimo que discrimine adecuadamente a los niños con retraso del neurodesarrollo en las diferentes áreas. En un estudio publicado en el año 2012 con niños del estudio EPICure-2 (62), se evalúan niños de ≤ 26 semanas de gestación a la edad corregida de 29-41 meses mediante la BSID-II y la BSID-III con el objetivo de comparar el MDI de la escala BSID-II con la escala cognitiva y de lenguaje de la BSID-III, para calcular un índice combinado de la escala cognitiva y del lenguaje. En este estudio vieron que el índice combinado de la escala BSID-III puntuaba una media de 7 puntos más que el MDI de la BSID-II, dando lugar a una infraestimación de los niños en rango de MDI < 70 . En sus resultados el punto de corte según el cual el índice combinado de la BSID-III categorizaba mejor el retraso moderado-severo era la puntuación < 80 en vez de < 70 , con una sensibilidad de 89% y especificidad del 99% en la identificación de MDI < 70 .

1.1.5.2 Neurodesarrollo y prematuridad

En el RN prematuro, el nacimiento se produce en un momento en el que el cerebro es inmaduro, pudiendo afectar a diferentes fases del desarrollo, según la edad gestacional a la que se produce el nacimiento. En ese momento el cerebro del prematuro no está preparado para afrontar las barreras que se le presentan y por lo tanto tiene mayor riesgo de lesiones, como pueden ser una disminución del volumen cerebral, lesión de la sustancia blanca o la alteración de la mielinización (63).

El entorno pasa de ser el vientre materno a la Unidad Neonatal, y en los más pequeños, la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Este entorno conlleva una serie de agresiones físicas para el prematuro, que serán mayores cuanto más delicada sea la situación del neonato que a menudo va de la mano de su grado de prematuridad, y además va a dificultar la interrelación del RN con sus padres, que frecuentemente se encuentran en una situación de desorganización emocional. De ahí la

importancia de los programas de cuidados centrados en el desarrollo que intentan promover la vinculación afectiva de los padres con el RN y favorecer la neuroprotección del RN prematuro o enfermo. Por ello, los RN prematuros pertenecen a un grupo de riesgo de neurodesarrollo adverso junto a aquellos RN con encefalopatía hipóxico-isquémica, enfermedades metabólicas o infartos cerebrales. Este riesgo en los prematuros es mayor a medida que disminuye la edad gestacional, el peso al nacimiento o si existen lesiones en neuroimagen (63-65). En una revisión sistemática publicada en el año 2012 (66) se concluye que el 26,7% de los niños prematuros tienen riesgo de tener al menos una secuela en las áreas del desarrollo cognitivo y aprendizaje, parálisis cerebral, área visual o auditiva, motricidad y coordinación, epilepsia o trastornos conductuales. Son muchos los estudios que han utilizado cohortes de niños muy prematuros por ser una de las poblaciones en mayor riesgo debido a su extrema vulnerabilidad, demostrando un aumento del riesgo de alteraciones del desarrollo motor, cognitivo, lenguaje o conductual (67-72).

Si bien es cierto que los prematuros extremos son una de las poblaciones de mayor riesgo, no debemos olvidar que los prematuros tardíos no son niños “casi a término” sino que también son prematuros en riesgo de alteraciones del neurodesarrollo debido a que nacen en un momento en que su cerebro aún está en desarrollo. Nacen en un periodo de sinaptogénesis y arborización dendrítica, importante organización cerebral, que será incompleta en comparación con la del RN a término (73). En la siguiente figura (Figura 13) podemos observar como aproximadamente el 40% del total del volumen cerebral se desarrolla desde la semana 32 a 40 de gestación (73).

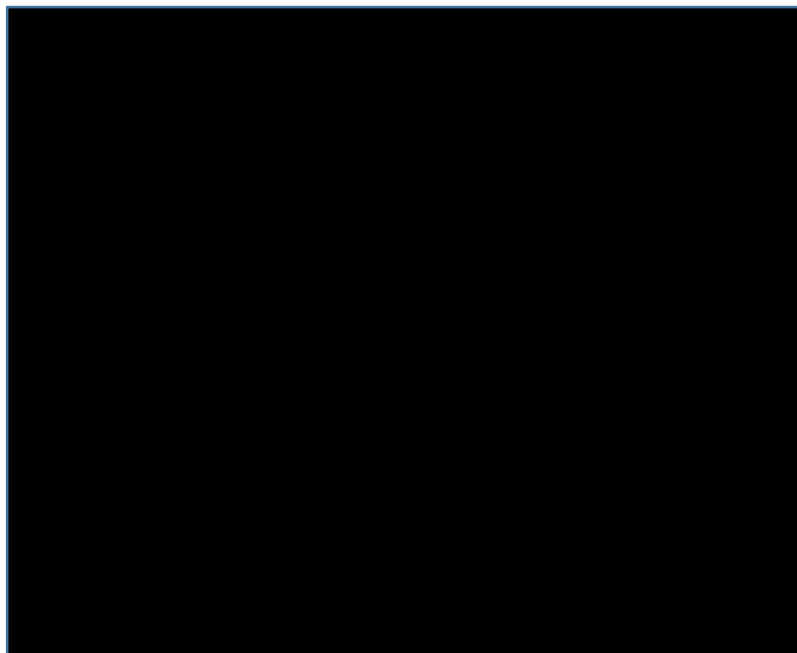


Imagen retirada para la versión online.
Disponible para consulta en la versión impresa en la Biblioteca Universitaria

Hasta hace unos años eran los grandes olvidados pero cada vez son objeto de más estudios. En una revisión reciente en la que analizan la evolución a corto y largo plazo de los prematuros moderados y tardíos, a nivel de neurodesarrollo, la mayoría de los estudios demuestran un aumento del riesgo de alteración del desarrollo cognitivo y del lenguaje, así como déficit del razonamiento visuoespacial y funcionamiento ejecutivo entre los dos y los 15 años (74).

La mayoría de los estudios revisados hacen referencia a trastornos en una determinada área del neurodesarrollo, en base a los resultados obtenidos en diferentes escalas. Así, no se hace referencia a un trastorno concreto sino a una alteración de un área del desarrollo. A medida que la edad del niño avanza, muchos de estos trastornos pueden ser catalogados de forma más precisa según las características que presentan. Estas clasificaciones son necesarias para poder evaluar y catalogar los trastornos del neurodesarrollo, con el objetivo de tener un lenguaje común y así poder desarrollar teorías, descripciones y líneas de trabajo. Una de estas es la del DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) que se expone en el siguiente apartado (75).

1.1.5.3 Clasificación DSM 5 de trastornos del neurodesarrollo

Es frecuente que en los primeros años de vida sea difícil la diferenciación de los mismos y que se puedan superponer diferentes trastornos. Como ejemplo de ello tenemos que hasta un 50-70% de los trastornos del espectro autista (TEA) tienen discapacidad intelectual (76).

- **Trastornos de la comunicación**

Son alteraciones en la comprensión o el uso del lenguaje que afectan a la habilidad lingüística o comunicativa del niño. El DMS 5 (75) recoge varios trastornos dentro de este grupo: trastorno del lenguaje, trastorno del habla, trastorno de la comunicación pragmática, trastorno de la fluencia de inicio en la Infancia (tartamudeo), trastorno de la comunicación no especificado.

Los tres primeros trastornos se agrupan en lo que habitualmente se denomina en Pediatría como trastorno específico del lenguaje (TEL). Se define como dificultad para comunicarse de forma efectiva mediante el lenguaje y/o para utilizar el lenguaje como base para alcanzar otros aprendizajes, que no está causada por ningún déficit evidente a nivel neurológico, sensorial, intelectual o emocional. Se trata de niños que inician el lenguaje más tarde y tienen una alteración del desarrollo del lenguaje expresivo y receptivo. Con ayuda pueden mejorar su capacidad comunicativa, pero se trata de un trastorno crónico. Se debe diferenciar del retraso madurativo que puede observarse en los niños prematuros, en el que se produce un retraso en la adquisición de habilidades cognitivas o motoras y que se suele manifestar también como un retraso del lenguaje. Es lo que se ha denominado “retraso simple del lenguaje”. Este término conlleva un proceso evolutivo, con una cronología moderadamente retrasada que lejos de ser definitiva, evoluciona hacia la normalidad. No suele estar afectada la comprensión.

- **Trastorno específico del aprendizaje**

Según los criterios del DMS 5 (75) son niños con alteración de la lectoescritura y/o del cálculo (aptitudes por debajo de lo esperado para su edad), que no puede ser explicada por su capacidad intelectual. Antes se separaba en trastorno de la lectura, trastorno de la expresión escrita y trastorno del cálculo. Se trata de niños con dificultad para deletrear o reconocer las palabras escritas, que además tienen mayor riesgo de afectación de otras áreas como las matemáticas.

Dislexia es un término alternativo usado para referirse a una alteración del patrón de la lectura, con dificultad para deletrear o reconocer palabras escritas de forma precisa y fluída.

Discalculia es un término alternativo usado para referirse a un trastorno específico de las capacidades aritméticas como el aprendizaje de datos numéricos o realización de cálculos.

- **Trastornos motores**

Dentro de este grupo en el DMS 5 se engloban los siguientes trastornos: trastorno del desarrollo de la coordinación, trastorno de movimientos estereotipados y trastornos de tics.

A comentar el trastorno del desarrollo de la coordinación motora ya que son niños que pueden ser catalogados como “niño torpe” cuando en realidad lo que tienen es un trastorno real, que no puede ser explicado por un trastorno neurológico específico o un retraso intelectual global (77). La prevalencia según los diferentes autores varía entre el 1-15% y según la Asociación Americana de Pediatría sería del 5-6% (77). Estos niños tienen un retraso en la adquisición de hitos motores, se caen con facilidad y les cuestan las habilidades manuales y los dibujos ya que presentan torpeza, lentitud y escasa precisión en la ejecución de las habilidades motoras. Posteriormente se verá como les cuesta practicar deporte, mala escritura y pobre rendimiento escolar.

- **Trastorno del espectro autista**

Se han englobado dentro de esta categoría los que antes se agrupaban bajo el nombre de trastornos generalizados del desarrollo: el trastorno autista o el trastorno de Asperger entre otros.

Los trastornos del espectro autista (TEA) son un grupo de trastornos de origen biológico, en los que la comunicación social y el comportamiento son las áreas principalmente afectadas. Tienen una gran variabilidad de manifestaciones clínicas, así como de evolución y pronóstico. La gravedad está basada en las deficiencias en la comunicación social y en los patrones de conducta restrictivos o repetitivos.

La guía NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (78) señala la prematuridad menor de 35 semanas de gestación, el peso al nacimiento menor de 2.500 g y el ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales como factores de riesgo, entre otros, de desarrollo de TEA.

- **Trastornos del desarrollo intelectual**

La discapacidad intelectual, anteriormente denominada retraso mental, se caracteriza por una alteración del rendimiento cognitivo (cociente intelectual bajo) y del funcionamiento adaptativo. Son niños que presentan un ritmo de aprendizaje que no es el esperado para su edad. El punto de corte se establece en un cociente intelectual menor de 70 (dos desviaciones estándar por debajo de la media) y en función de la afectación se cataloga de leve, moderado, grave o profundo.

El retraso global del desarrollo es un trastorno que afecta a menores de cinco años que presentan retraso en la adquisición de hitos en al menos dos dominios, donde es difícil valorar la gravedad debido a que la edad dificulta la realización de pruebas específicas. Estos son niños que requieren un seguimiento estrecho y revaloración en el futuro.

- **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad**

Es el trastorno del neurodesarrollo más frecuente en la infancia. Aunque el cuadro tiene una expresión muy variable según la edad a la que se presente, viene definido por tres síntomas principales que son disminución de la atención, impulsividad e hiperactividad. Estos deben ser de un grado tal que produzca alteraciones en el funcionamiento o desarrollo de la vida familiar, escolar o social del niño.

1.1.5.4 Parálisis cerebral

La definición de parálisis cerebral consta de cinco elementos clave, basados en el grupo de trabajo de la SCPE (*Surveillance of Cerebral Palsy in Europe*), red de vigilancia de parálisis cerebral en Europa (79):

- Se trata de un grupo de trastornos
- Supone un daño permanente
- Implica la alteración de la función motora, con alteración de la postura y/o movimiento.
- La alteración causal es no progresiva
- Dicha alteración causal tiene su efecto en el cerebro en desarrollo.

Según la SCPE, el diagnóstico definitivo de parálisis cerebral, desde un punto de vista estricto, no se puede establecer hasta los cuatro años de edad.

Es la principal causa de discapacidad física a edades tempranas, con una incidencia global de 2-3 por cada 1.000 RN vivos, incidencia que aumenta en RN prematuros de extremo o muy bajo peso al nacer (79). Según los datos de la base SEN1500 (47) de 2002 a 2007 se encontró una frecuencia de parálisis cerebral del 4,56%, cifra algo menor a la encontrada en otros grupos, como la Vermont Oxford Network (VON), que reporta un porcentaje de 8,5% en población similar. Esta cifra sería mayor si nos centramos en aquellos prematuros más extremos, como demuestra una revisión sistemática publicada en el año 2008, donde en el rango de 22 a 27 semanas de gestación la prevalencia es de 14,6% y en el rango de 28 a 31 semanas de gestación es de 6,2% (80).

Se han realizado diferentes estudios para evaluar el poder predictivo de los diferentes factores de riesgo analizados, y se han encontrado como factores de riesgo de parálisis cerebral el sexo masculino, la rotura prematura de membranas o inicio espontáneo del parto pretérmino, la asfixia perinatal, la ventilación mecánica durante más de siete días y la lesión neurológica documentada por ecografía (81,82).

La clasificación en subtipos de la parálisis cerebral viene determinada por la sintomatología neurológica predominante (79):

- Espástica: aumento del tono muscular y reflejos patológicos.
- Discinética: movimientos involuntarios, incontrolados, recurrentes y a veces estereotipados con un patrón predominante de reflejos primitivos y tono muscular variable.
 - Distónica
 - Coreo-atetósica.
- Atáxica: pérdida de coordinación muscular, con movimientos de fuerza, ritmo y precisión anormales.

La clasificación de la función motora a través GMFCS (*Gross Motor Function Classification System*) se desarrolló con el objetivo de promover un método simple y práctico de clasificación de la parálisis cerebral. Este sistema está basado en el movimiento autoiniciado por el paciente con énfasis en la sedestación (control del tronco), las transferencias y la movilidad. El sistema se clasifica en cinco niveles y la diferencia entre cada uno de ellos se basa en alteraciones de la función motora gruesa que condicionan cambios importantes en la capacidad de desempeñar actividades para la vida diaria. Esta clasificación en niveles existe para diferentes rangos de edad. Realizada por Palisano et al., hay una versión clásica en 1997 (83) y una versión extendida en 2007, en la que se incluye la clasificación de pacientes en un rango de edad entre los 12 y los 18 años.

A continuación, se expone la clasificación referida para niños hasta los dos años de edad:

- Nivel I: el niño se mueve desde y hacia la posición de sentado. Se sienta en el suelo libremente y puede manipular objetos con las dos manos. Se arrastra o gatea sobre manos y rodillas, empuja con los brazos para colocarse en bipedestación y realiza marcha sujetándose de los muebles. Habitualmente logran la marcha entre los 18 meses y los dos años de edad sin necesitar un dispositivo manual auxiliar de la marcha.
- Nivel II: el niño se mantiene sentado en el suelo, pero utiliza las manos para apoyarse y mantener el equilibrio. Se arrastra sobre el estómago o gatea con manos y rodillas, empuja con los brazos para colocarse en bipedestación y realiza marcha sujetándose de los muebles.
- Nivel III: el niño se mantiene sentado en el suelo con soporte en la región lumbar. Puede reptar y voltearse.

- Nivel IV: el niño controla la cabeza, pero requiere soporte en el tronco para mantenerse sentado. Se voltea a decúbito supino y a veces puede voltearse a decúbito prono.
- Nivel V: gran limitación del control voluntario. Incapacidad para sostener la cabeza y el tronco en posiciones antigravitatorias en prono ni en sedestación. Requieren ayuda para voltearse.

1.1.5.5 Factores de riesgo de alteración del neurodesarrollo

Es importante identificar los factores que, bien asociados con la prematuridad o de forma independiente tienen influencia en el neurodesarrollo, con el objetivo de intentar controlar aquellos que lo sean, e intentar conocer el riesgo de desarrollo adverso que tiene cada RN pretérmino según las condiciones que presente.

En una revisión sistemática publicada en el año 2015 en la que se evalúan los factores de riesgo en relación con peor desarrollo cognitivo en niños <32 semanas de gestación o <1.250 g, se observó que el sexo masculino, la etnia no caucásica, el bajo nivel educativo de los padres o el menor peso al nacer eran predictivos de deterioro cognitivo global en menores de cinco años y el sexo masculino también fue predictor de alteración del lenguaje en la primera infancia, pero no posteriormente (84).

En relación con parálisis cerebral y alteración motora, en una revisión sistemática publicada en el año 2016, identifican como factores de riesgo la hemorragia intraventricular y la leucomalacia periventricular, y en prematuros menores de 32 semanas de gestación también se identifican la edad gestacional y el sexo masculino (85).

Identificar factores de riesgo de trastornos de conducta y trastornos psiquiátricos en los prematuros es más complicado, como demuestra una revisión publicada en el año 2016, donde concluyen que debido a la heterogeneidad de las medidas de resultado y de los factores de riesgo estudiados, así como el escaso número de estudios existentes en cada dominio, no pueden obtener resultados que identifiquen dichos factores (86).

La identificación de factores de riesgo es esencial, dado que permite el planteamiento de programas de intervención dirigidos a minimizar su impacto. De acuerdo a los conocimientos de plasticidad neuronal que hemos comentado antes y sus bases biológicas, se impulsan los programas de NIDCAP (Programa de evaluación y cuidado individualizado del desarrollo para RN) y Atención Temprana. El modelo NIDCAP es un modelo que se basa en la observación e interpretación de las conductas del RN con el objetivo de poder elaborar planes de cuidados individualizados que ayuden al desarrollo de cada niño. De esta manera se busca apoyar las metas y autorregulación del RN, así como ayudar a las familias y profesionales a su cuidado. Se han realizado estudios en los que se ha demostrado que el NIDCAP es efectivo en los prematuros con restricción del crecimiento intrauterino en cuanto a que presentan un mejor funcionamiento autonómico, motor y de autorregulación (87,88) así como mayor coherencia espectral y volumen del cerebelo (89).

El Libro Blanco de Atención Temprana editado en el año 2000 por el Real Patronato de Atención a la Discapacidad, realiza la siguiente definición: “conjunto de intervenciones, dirigidas a la población

infantil de 0 a 6 años, a la familia y al entorno, que tienen por objetivo dar respuesta lo más pronto posible a las necesidades transitorias o permanentes que presentan los niños con trastornos en su desarrollo o que tienen riesgo de padecerlos. Estas intervenciones, que deben considerar la globalidad del niño, han de ser planificadas por un equipo de profesionales de orientación interdisciplinar o transdisciplinar” (90). En una revisión Cochrane publicada en el año 2015, los autores concluyen que los programas de atención temprana para niños prematuros tienen una influencia positiva en el desarrollo cognitivo y motor durante la infancia y que estos efectos beneficiosos a nivel cognitivo se mantienen en la edad preescolar (91).

Sin embargo, la variabilidad en los criterios de grado de prematuridad de los niños a tratar, así como en la calidad de los programas de atención temprana dificulta poder obtener conclusiones claras sobre cuales han de ser las características de estos programas (91).

1.2 PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL, RETRASO/RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO y BAJO PESO

Durante muchos años, términos como “pequeño para la edad gestacional”, “bajo peso para la edad gestacional”, “bajo peso al nacimiento”, “crecimiento intrauterino retardado” y “restricción del crecimiento intrauterino”, han sido utilizados de forma indistinta.

Aunque por definición no son sinónimos, y cada uno representa diferentes características del RN, a menudo se han utilizado para hacer referencia al mismo concepto. Este es por lo tanto un tema controvertido, con diferentes posiciones y puntos de vista, tanto obstétricos como neonatales, en el que no es fácil llegar a un consenso universal.

Conceptualmente son términos que definen situaciones diferentes, como se señalan a continuación:

- **“Bajo peso al nacimiento”**, hace referencia a aquellos RN con un peso al nacimiento <2.500 g.
- **“Pequeño para la edad gestacional” (PEG)**, señala una situación estática, una determinación en un momento concreto. Es decir, la antropometría del RN en el momento del nacimiento será la que catalogue al RN como PEG, sin conllevar necesariamente una condición patológica ya que puede estar reflejando una mera condición estadística. Estos niños pueden ser niños pequeños pero normales ya que dicha condición puede venir determinada por la edad materna, el peso materno o la etnia, y no necesariamente van a estar en riesgo de padecer más complicaciones.
- **“Restricción del crecimiento intrauterino”**, “retraso del crecimiento intrauterino” o “crecimiento intrauterino retardado”, fue establecido por primera vez por Warkani en 1960 y comenzaron a sentarse las bases del mismo en el II Congreso Europeo de Medicina Perinatal en 1970 (92). Se estableció de forma definitiva por la OMS en 1979, definiéndolo como aquel crecimiento que está dos desviaciones estándar por debajo del crecimiento normal de la población (92).

El concepto hace referencia a un proceso dinámico en el cual el RN no alcanza su potencial crecimiento esperado debido a una serie de factores genéticos, maternos, fetales o ambientales. Es decir, conceptualmente sería necesario observar mediante controles ecográficos seriados una detención en el crecimiento del feto que finalmente no logra el potencial de crecimiento esperado. El concepto es claro pero su aplicación real no es tan clara, y como veremos más adelante, en la actualidad se utilizan para el diagnóstico puntos de corte para el peso respecto a la edad de gestación y flujos del estudio doppler. Durante muchos años se han utilizado las siglas CIR para hacer referencia al niño con retraso del crecimiento intrauterino y actualmente con el cambio en la terminología se tiende más a utilizar RCIU para hacer referencia a la restricción del crecimiento intrauterino, que proviene de la terminología anglosajona IUGR (*intrauterine growth restriction*).

Así pues, los RN que tienen una restricción del crecimiento intrauterino es más probable que nazcan con bajo peso para la edad gestacional. Pero no siempre es así y puede ocurrir que un RN con RCIU nazca con un percentil de peso por encima del P10. Del mismo modo un RN catalogado como PEG al nacimiento puede que no haya sufrido una restricción del crecimiento intraútero, sino que sea constitucionalmente pequeño.

Un concepto que debería ser claro es que RCIU hace referencia al feto y PEG hace referencia al RN. Sin embargo, en la literatura ambos términos se usan indistintamente y se cruzan en muchos momentos, haciendo más complicado aún la clara diferenciación de los mismos.

Con todo esto vemos que a pesar de que los conceptos anteriormente expuestos a priori parecen claros, no es así una vez llevado a la práctica clínica ya que como hemos apuntado, existen controversias en muchos aspectos de los mismos. El NICHD, en un intento de unificar criterios respecto a los fetos que tienen una restricción del crecimiento intrauterino, consideró el término RCIU en referencia a todos aquellos fetos con un peso al nacer por debajo del percentil 10 para tablas poblacionales (93).

A continuación, se exponen el concepto PEG y el concepto RCIU anteriormente mencionados de una forma más detallada, intentando aclarar en la medida de lo posible la controversia existente alrededor de ellos, o en su defecto, dejando constancia de la problemática existente.

1.3 RECIÉN NACIDO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL

Un RN catalogado como PEG sería aquel con una determinación antropométrica al nacimiento por debajo de un umbral determinado, considerando la población de referencia de su misma edad gestacional y sexo. Es decir, una determinación puntual en un momento dado y no evolutiva en el tiempo. En este caso la determinación se realiza en el momento del nacimiento. En esta definición vemos como hay tres puntos clave: una medida antropométrica, un punto de corte y una población de referencia. Y como veremos a continuación, en la elección de los tres existe controversia.

1.3.1 Medida antropométrica y punto de corte

Algunos autores hacen referencia al peso y otros autores al peso y/o la longitud del RN como medida antropométrica a tener en cuenta a la hora de hacer la clasificación. La SENEo en sus protocolos diagnósticos utiliza en la definición de PEG el peso o la longitud (94). Así mismo, el grupo de trabajo de estudio del paciente pequeño para la edad gestacional de la SEEP (Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica) (95), también utiliza el criterio de peso y/o longitud para catalogar al paciente como PEG, si bien luego realiza una subdivisión en tres grupos, en base a si la afectación es principalmente del peso, de la longitud o de ambas. Sin embargo, numerosos artículos (96-101) se basan en el peso a la hora de seleccionar su muestra de RN PEG.

Tampoco existe consenso a la hora de definir el punto de corte a partir del cual consideraremos que el RN es PEG, es decir a partir de qué punto se va a considerar que el crecimiento de ese RN no ha sido el correcto. Hay autores (96,99,101-105) que utilizan el peso al nacimiento por debajo del P10 como punto de corte; sin embargo otros autores (100,106) utilizan el P3 y la SEEP en su protocolo de seguimiento del niño PEG (95) utiliza dos desviaciones estándar por debajo de la media.

Así pues, tenemos diferentes opciones tales como:

- RN con peso y/o longitud una desviación estándar por debajo de la media
- RN con peso y/o longitud dos desviaciones estándar por debajo de la media
- RN con peso y/o longitud por debajo del P10
- RN con peso por debajo del P10.
- RN con peso y/o longitud por debajo del P3
- RN con peso por debajo del P3.

1.3.2 Patrones de referencia

1.3.2.1 Población de referencia

Sobre percentiles y desviaciones estándar, nos referimos a gráficas de referencia o estándares de crecimiento en las cuales vienen reflejados dichos puntos de corte. Es decir, señalaremos que ese RN se encuentra en un determinado percentil respecto al crecimiento de una población de referencia de su misma edad gestacional y sexo.

Existen diferentes curvas de crecimiento elaboradas en base a distintas poblaciones a lo largo de los años. De ahí que algunos autores se hayan planteado la pregunta de si el ser PEG viene condicionado por la curva de crecimiento a utilizar (107) y si el utilizar un tipo de curva de crecimiento u otra a la hora de determinar la situación de PEG tiene implicación en cuanto a riesgo de morbilidad y mortalidad (97,104). Estas curvas de crecimiento también son utilizadas para monitorizar el crecimiento postnatal del RN prematuro, por ejemplo, durante su estancia en las unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

Existen diferentes curvas de crecimiento para la valoración antropométrica del RN. Algunas de ellas se basan en población de RN y otras están basadas en peso fetal estimado, unas son específicas de cada país y otras más globales. También existen las curvas de crecimiento personalizadas o customizadas (108). Hay muchas otras disparidades a la hora de definir los criterios para la elaboración de los estudios que darán lugar a las curvas de referencia: exclusión de malformaciones, gestaciones únicas, todos los RN o solo RN vivos, así como unirraciales o multirraciales, entre otras.

Antes de exponer algunas de las curvas de crecimiento disponibles, vamos a exponer conceptos que nos sirvan para comprender las diferencias entre los estudios, tanto a la hora de elaboración de los mismos como su aplicabilidad.

1.3.2.2 Estándar de crecimiento y referencia de crecimiento

Las curvas de crecimiento pueden ser de dos tipos: estándares o referencias (109).

- Los estándares de crecimiento nos van a dar una muestra del crecimiento sano e ideal de una determinada población, es decir, cómo deberían crecer los niños de una determinada población en condiciones óptimas de salud, nutrición y ambientales. Son, por lo tanto, curvas de crecimiento prescriptivas.
- Las referencias de crecimiento no son prescriptivas sino descriptivas, es decir nos describen cómo crecen los individuos de una determinada población.

1.3.2.3 Tablas fetales y neonatales

- Las tablas de crecimiento basadas en datos neonatales se elaboran a partir de los datos antropométricos de los RN en el momento del nacimiento. Se elaboran en base a diferente edad gestacional y sexo.
- Las tablas de crecimiento basadas en datos fetales se elaboran a partir de los datos antropométricos obtenidos mediante ultrasonografía fetal a distintas edades gestacionales. Es decir, es una estimación de la antropometría fetal obtenida por ultrasonografía.

1.3.2.4 Estudios longitudinales y transversales

- A través de estudios transversales (110) se elaboran gráficas efectuando un corte en un momento dado en una población a estudio (con individuos de diferente edad gestacional y sexo). Aquí encontramos gráficas de peso, talla, perímetro craneal e índice de masa corporal. Al ser un corte en un momento dado, podemos comparar a un individuo de determinada edad y sexo respecto a la población de referencia y ver su situación concreta, pero no podemos ver velocidad de crecimiento de ese individuo.
- A través de estudios longitudinales (110) se elaboran las gráficas de velocidad de crecimiento. En este tipo de estudios se selecciona una población de RN y se realiza un seguimiento a lo largo del tiempo elaborando una gráfica en la que sí podemos disponer de velocidad de crecimiento. Son

fundamentales fuera del periodo neonatal para evaluar fenómenos tales como el desarrollo puberal. Estos estudios son lentos y largos, que por lo general incluyen pocos sujetos.

- Estudios longitudinales mixtos (110). En este caso se seleccionan varias cohortes de niños de diferentes edades y se hace un seguimiento longitudinal de las mismas, haciendo una agrupación final de las curvas. Obtiene datos de velocidad de crecimiento en menor tiempo.

1.3.3 Curvas antropométricas para valoración del recién nacido

1.3.3.1 Neonatales

Analizaremos algunas de las principales curvas que han sido utilizadas a lo largo de la historia en España, para valoración antropométrica tanto de RN prematuros como a término y su crecimiento postnatal, así como otras curvas más recientes.

- Lubchenco et al. (111,112). Estudio de crecimiento publicado en los años 60 del siglo anterior. Se basaron en 7.827 RN, nacidos entre julio de 1948 y enero de 1961 en un hospital de Colorado. Utilizaron medidas de peso, longitud y perímetro craneal en el primer día de vida.
- Delgado et al. (113,114). Estudio de crecimiento publicado en el año 1996. Se basaron en 33.753 RN vivos, nacidos entre enero de 1987 y diciembre de 1992 en el Hospital Cruces, Vizcaya. Utilizaron medidas de peso, longitud y perímetro craneal en la primera hora de vida. Las tablas obtenidas no diferenciaban en cuanto a sexo.
- Carrascosa et al. publicaron en el año 2004 unas curvas de crecimiento (115) en base a 3.256 RN vivos, de etnia caucásica, nacidos entre 1997 y 2002 en el Hospital Materno-Infantil de Vall d'Hebron, Barcelona. Analizan peso, longitud y perímetro craneal. Para la muestra de 1.470 prematuros los datos antropométricos fueron recogidos con carácter retrospectivo, a partir de las mediciones realizadas en el momento del ingreso en la Unidad Neonatal entre los años 1997 y 2002 (obtenidas por varios investigadores). Para la muestra de 1.786 RN a término, los datos antropométricos fueron obtenidos con carácter prospectivo entre los años 2001 y 2002 (obtenidas por un único investigador; peso en las primeras 12 horas de vida y longitud y perímetro craneal en las primeras 24-48 horas de vida).
- Posteriormente en el año 2008, se publicó el estudio transversal español de crecimiento 2008 (Carrascosa et al.) (116) para valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. Realizado en base a 9.362 RN vivos, de raza caucásica, nacidos entre 1999 y 2002 en los Hospitales materno-infantiles de Vall d'Hebron de Barcelona y Miguel Servet de Zaragoza. En los prematuros, los parámetros antropométricos se obtuvieron de forma retrospectiva a partir de los datos en el momento del ingreso en la Unidad Neonatal (medidos por diferentes investigadores). En los RN a término los datos antropométricos fueron obtenidos con carácter prospectivo por un único investigador.

- Fenton et al. (117,118), publicaron en el año 2003 unas curvas de crecimiento para valorar el crecimiento del RN prematuro desde la semana 22 hasta la 50 postconcepcional. Se plantearon llevar a cabo una actualización de las gráficas de Babson y Benda publicadas en el año 1976 (119), que según una encuesta realizada eran unas curvas comúnmente utilizadas en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (117). Para ello realizaron una revisión sistemática a través de Pubmed, Cochrane y EMBASE desde 1980 a 2002.
- La Academia Americana de Pediatría publicó en el año 2010 un estudio de crecimiento elaborado por Olsen et al. en base a 391.681 RN de 22 a 42 semanas de gestación, nacidos en 248 hospitales de 33 estados diferentes entre los años 1998 y 2006 (120). Fueron excluidos aquellos RN en los que faltaba el dato de peso, longitud o perímetro craneal, así como el sexo. También se excluyeron a RN que tuvieran un factor conocido con impacto en el crecimiento fetal (por ejemplo, nacimientos múltiples o anomalías congénitas) o aquellos con medidas antropométricas fisiológicamente improbables.
- El proyecto Intergrowth 21st (*The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century*) ha desarrollado un estudio con el principal objetivo de construir unas nuevas normas preceptivas, que consigan describir el óptimo crecimiento fetal y crecimiento postnatal del prematuro (121), de una forma similar a lo realizado en el estudio multicéntrico de la OMS (122). Desarrollaron un proyecto internacional, multicéntrico, basado en población en el que participan ocho países (Brasil, China, India, Italia, Kenia, Omán, Reino Unido y EEUU). Además del criterio poblacional, se incluyeron como criterios de inclusión el tener una adecuada atención prenatal, así como la ausencia o niveles bajos de contaminación (tabaco, radiación). Para asegurar al máximo la validez de la norma llevaron a cabo protocolos antropométricos estandarizados y de determinación de la edad gestacional. Este proyecto consta de tres partes:
 - Estudio Longitudinal de Crecimiento Fetal (FGLS) (*Fetal Growth Longitudinal Study*) (123).
 - Estudio de Seguimiento Postnatal del Prematuro (PPFS) (*Preterm Postnatal Follow-up Study*) (124).
 - Se utilizaron datos de los RN incluidos en el estudio para elaborar estándares de peso, longitud y perímetro craneal al nacimiento para la edad gestacional dentro del proyecto de Estudio Transversal del RN (NCSS) (*Newborn Cross-sectional Study of the Intergrowth-21 st Project*) (125). Como criterio adicional de selección se encontraba el cumplir datos de bajo riesgo de restricción del crecimiento intrauterino. Se recogieron datos a través de un periodo de 12 meses o hasta la alcanzar la muestra objetivo por lugar. De las 59.137 mujeres embarazadas reclutadas, 20.486 RN son la subpoblación del estudio prescriptivo NCSS. Una limitación del estudio fue que tuvieron que limitar el rango de las normas estableciendo el límite inferior de las curvas a los nacidos a las 33 semanas de gestación.

- En el año 2013 se publicaron unas nuevas curvas poblacionales de crecimiento en RN extremadamente prematuros españoles (126). A partir de base de datos SEN1500, se realizó un estudio de base poblacional, transversal, de todos los RN vivos ≤ 28 semanas de gestación (incluyendo los que fallecieron en sala de partos), procedentes de gestación de un solo feto, de raza caucásica, sin malformaciones y nacidos entre el 1 de enero de 2002 y 31 de diciembre de 2011. Las mediciones antropométricas al nacimiento se llevaron a cabo de acuerdo con las prácticas de cada hospital. El número total de RN fue de 4.522. No se excluyeron hijos de madres con enfermedad crónica ni hábitos tóxicos.
- Existen otras curvas de crecimiento propias de cada país que no vamos a analizar. Desde el año 1990 se han publicado más de 100 gráficas diferentes disponibles para su uso (125).

1.3.3.2 Fetales

Las curvas de crecimiento que hemos visto en el apartado anterior se basan en datos de población de RN. Los RN prematuros son por lo general más pequeños que los fetos de su misma edad gestacional y sexo cuya gestación evoluciona con normalidad hasta la edad de término (109,126), debido a que el crecimiento intrauterino de estos RN se pudo ver afectado por los mismos mecanismos patológicos que dieron lugar al parto pretérmino. Parece lógico pensar que la valoración del crecimiento de un RN prematuro debería realizarse en base a datos fetales, es decir, en base al crecimiento normal de un feto prematuro de su misma edad gestacional y sexo. Sin embargo, el problema es que la estimación del peso fetal mediante ultrasonido no es del todo precisa. Hay autores que afirman que la estimación del peso fetal respecto al peso real del RN puede variar hasta un 10% (109).

Dentro de este tipo de estudios tenemos, por ejemplo, el Estudio Longitudinal de Crecimiento Fetal (123) llevado a cabo en el proyecto *Intergrowth-21* que hemos comentado antes. Se seleccionó a las mujeres de bajo riesgo con adecuado control de salud y nutricional en las que se llevó a cabo un seguimiento prenatal (iniciado antes de la 14 semana de gestación hasta el parto) con control del crecimiento fetal mediante ultrasonografía. De las 13.108 mujeres que comenzaron el control prenatal, 4.321 formaron finalmente la población de análisis. Se obtuvieron las siguientes medidas cada cinco semanas: perímetro craneal, diámetro biparietal, diámetro occipitofrontal, circunferencia abdominal y longitud del fémur. El objetivo de este estudio es crear patrones de crecimiento fetal con carácter prescriptivo.

Para algunos autores, dadas las limitaciones de los estudios realizados mediante estimación de peso fetal, puede que estas curvas no sean apropiadas para la monitorización del crecimiento postnatal de los RN prematuros (109).

1.3.3.3 Customizadas

Existen múltiples variables que pueden afectar al crecimiento del feto, entre ellas la etnia materna. Algunos estudios longitudinales sugieren que el uso de gráficas de crecimiento personalizadas podría discernir mejor entre aquellos fetos que son constitucionalmente pequeños y los que realmente han sufrido una restricción.

En este aspecto un desarrollo importante ha sido el uso de tablas de crecimiento intrauterino de *software* derivado (109). El *software* es de descarga libre (GROW en www.gestation.net) y elabora curvas de crecimiento ideal en base a diferentes grupos étnicos, paridad, peso y talla maternos.

Sin embargo, existe controversia en la recomendación o no de utilizar curvas de crecimiento personalizadas para el diagnóstico de alteración del crecimiento intrauterino y sus consecuencias (108,127,128). Una revisión Cochrane publicada en el año 2014 (108) analiza los beneficios y perjuicios de utilizar tablas de crecimiento poblacionales o tablas customizadas en la evaluación del crecimiento fetal, en la que concluye que no hay datos suficientes con los ensayos disponibles y que se requieren ensayos aleatorios para evaluar con precisión si la mejora en la detección de fetos pequeños para la edad gestacional que se muestra es secundaria a gráficos personalizados por sí solas o un efecto del cambio de política.

1.3.4 Curvas de crecimiento del niño y adolescente

Existen curvas que se utilizan para monitorizar el crecimiento de un individuo a lo largo de su niñez y adolescencia. Así pues, se realiza el seguimiento individual de un niño, y se observa como sigue un crecimiento paralelo a un determinado percentil o si por el contrario su crecimiento se desvía del mismo.

- En la década de los 70 impulsados Hernández et al. (129) se llevó a cabo el estudio de crecimiento realizado en Bilbao y se publicaron en el año 1988 los resultados del estudio longitudinal mixto (Fundación Faustino Orbeagozo 1988). Posteriormente Sobradillo et al. (130) publican en el año 2004 las curvas y tablas de crecimiento del estudio longitudinal y transversal de Bilbao (Fundación Faustino Orbeagozo 2004). En el año 2011 Fernandez et al. (131) han publicado una edición complementaria a la anterior con datos del estudio transversal realizado entre noviembre 2000 a octubre 2001, estudio transversal de crecimiento de Bilbao (Fundación Faustino Orbeagozo 2011).
- Estudio transversal español de crecimiento 2008 de Carrascosa et al. (132). Se elabora desde el nacimiento hasta los 22 años de edad, realizando la integración de los datos referentes a las poblaciones de las comunidades de Andalucía, País Vasco, Cataluña y Aragón. En este estudio se incluyen un total de 32.064 sujetos con datos recogidos entre los años 2000 y 2004. Se ha actualizado en el año 2010 con la integración de los datos de la Comunidad Autónoma de Madrid dando lugar al “Estudio transversal español del 2010” con un total de 38.461 sujetos (133).
- El estudio longitudinal de crecimiento 1978-2000 (134). En este estudio se han integrado datos de los estudios longitudinales de Aragón, Cataluña y País Vasco con un total de 540 sujetos (259 varones y 281 mujeres). Los sujetos se han agrupado según categorías maduradoras de manera que se han obtenido gráficas de velocidad de crecimiento en base al sexo y las diferentes categorías maduradoras.

- La OMS publica en el año 2006 (122) una gráfica de crecimiento para RN a término y niños a través del estudio MGRS (*WHO Multicentre Growth Reference Study*). Se basa en un total de 8.440 niños de diferentes países (Brasil, Ghana, India, Noruega, Oman y EEUU) entre julio 1997 y diciembre 2003. El estudio consta de una parte longitudinal con seguimiento de los niños desde el nacimiento hasta los 24 meses y otra parte transversal desde los 18 hasta los 71 meses. La parte longitudinal tiene base en 1.743 niños. De estos cumplieron los criterios de seguimiento hasta los 24 meses que comentamos a continuación 882 niños, el resto contribuyó únicamente con las mediciones al nacimiento. Las madres tienen origen multirracial y pertenecen a un nivel socioeconómico favorable con un adecuado estado de salud y prácticas saludables (no fumadoras). Los niños fueron nacidos a término, alimentados con lactancia materna durante al menos cuatro meses (tres meses de cualquier tipo de lactancia para el estudio transversal), realizando una nutrición posterior en base a las recomendaciones de la OMS y libres de morbilidad significativa. Todos estos puntos se tuvieron en cuenta para garantizar el adecuado potencial de crecimiento de los niños. Se realizó una capacitación previa para los equipos de medición antropométrica en todos los lugares de participación. La parte transversal la constituyen 6.669 niños.
- Estudio de Seguimiento Postnatal del Prematuro (124) del proyecto *Intergrowth-21*. Los RN prematuros fruto de la cohorte del estudio Longitudinal de Crecimiento Fetal fueron seguidos e incorporados a este otro estudio de seguimiento postnatal. En este estudio se recogieron datos de nutrición, morbilidad, antropometría y desarrollo. Se seleccionaron los prematuros entre 26 y 37 semanas de gestación para la elaboración de la norma (hijos únicos nacidos vivos, sin malformaciones congénitas, sin restricción de crecimiento fetal y sin morbilidad severa postnatal).

1.3.5 Resumen y limitaciones

En el estudio español transversal de crecimiento en RN de 26-42 semanas de edad gestacional, se observa una aceleración secular de los parámetros de peso y talla al nacimiento para el grupo de RN prematuros respecto a estudios españoles anteriores, dato que no se observa sin embargo para RN a término (110,133). Esto apoya la necesidad de disponer de datos actualizados para la correcta clasificación de los RN según su peso, su longitud y su edad gestacional.

En el estudio del año 2013 realizado en RN extremadamente prematuros con datos de la base SEN1500, se realizó una comparación con estudios previos y se observó que, si bien los valores medios de peso eran similares, la principal diferencia se encontraba en los valores correspondientes a P10 y P90, lo cual tiene transcendencia a la hora de estimar los RN pequeños y grandes para la edad gestacional. Así mismo, se encontraron similitudes entre los resultados de este estudio al compararlos con la muestra de Olsen (120,135). Una de las limitaciones de estudios de base poblacional es la precisión y fiabilidad de los resultados debido al amplio número de investigadores involucrados en la recogida de los datos.

Ayerza et al. (107) plantearon si el nacer pequeño para la edad de gestación dependía de la curva de crecimiento utilizada. Diseñaron un estudio transversal con 4.486 RN de etnia caucásica entre 35 y 41 semanas de edad gestacional. Compararon el porcentaje de RN con un peso y longitud por debajo del

percentil 10 (P10) para su misma edad gestacional en base a cuatro curvas de crecimiento intrauterino: Olsen et al. (120) (2010), Lubchenco et al. (112) (1966), Delgado et al. (113) (1996) y Carrascosa et al. (116) (2008). Observaron que los valores para el P10 en cada edad gestacional eran globalmente similares entre las curvas analizadas y superponibles a los de su muestra con excepción Lubchenco. Las gráficas de Lubchenco identificaban un menor número de RN PEG que las otras gráficas. Esto probablemente sea debido a la influencia de la tendencia secular y al incremento que se ha observado en los valores antropométricos de los RN en algunos estudios en comparación con estudios anteriores (116,136).

En el año 2016 se ha publicado un estudio realizado a partir de la base iNeo (*International Network for Evaluating Outcomes in Neonates*) en la que participan ocho bases de datos de nueve países (Australia y Nueva Zelanda, Canadá, Israel, Suecia, Suiza, Japón, España y Reino Unido). En él se intenta dar respuesta a la controversia existente entre las curvas específicas de un país *versus* normas internacionales y las curvas neonatales *versus* fetales. Concluyen que, si bien logran identificar proporciones ligeramente diferentes de RN PEG, el resultado de riesgo compuesto (mortalidad y morbilidad) fue similar (104).

Si bien las tablas de crecimiento intrauterino parecen ser el ideal de crecimiento a lograr en el periodo postnatal, es importante tener en cuenta que dadas las características y morbilidades de los niños prematuros puede que no siempre sea posible alcanzar esas tasas de crecimiento. Este crecimiento postnatal es a su vez un indicador sensible del estado nutricional y de la evolución clínica general del RN prematuro. Cuando el aporte nutricional del RN prematuro no es adecuado o si dicho RN presenta una alta tasa de morbilidad asociada que repercuta en su estado nutricional, puede que el crecimiento postnatal de ese niño no sea el adecuado y sufra lo que se denomina una restricción del crecimiento extrauterino o postnatal. Un importante número de RN prematuros, nacidos con un peso adecuado a su edad gestacional, se encuentran por debajo del percentil 10 a las 36 semanas de edad postconcepcional (137). Algunos autores apuntan que esta restricción es más frecuente en los prematuros pequeños para la edad gestacional (138,139).

Además, hay que señalar que el tomar una actitud agresiva de aporte nutricional en el RN muy prematuro puede tener influencia en la morbilidad a corto plazo con aumento de la persistencia del conducto arterioso o la aparición de enterocolitis necrotizante, así como en la morbilidad a largo plazo con el síndrome metabólico del adulto (109).

Existen tablas elaboradas en base al crecimiento longitudinal de los RN prematuros durante su estancia en las Unidades Neonatales. Dado el diseño del estudio estaríamos hablando de curvas de referencia. Sin embargo, si estas tablas se utilizasen como ideal de crecimiento de los prematuros estaríamos aceptando como normalidad la restricción del crecimiento postnatal. De ahí que este tipo de gráficas las podemos utilizar como orientación sobre los límites dentro de las posibilidades de los prematuros dadas las morbilidades que presentan. Es decir, si bien el ideal sería en la medida de lo posible alcanzar las tasas de crecimiento intrauterino sin aumentar el riesgo de estos prematuros, un segundo objetivo sería al menos alcanzar las tasas de crecimiento de estas curvas de crecimiento postnatal (109).

Los estudios transversales españoles 2008 y 2010 y el estudio longitudinal español 1978/2000, han mostrado que han tenido lugar cambios seculares en las últimas décadas y que las diferencias regionales de crecimiento en España han desaparecido, de manera que se puede afirmar que la población española se comporta de forma homogénea desde el punto de vista antropométrico. La talla adulta en estos estudios se ha acercado a la de otros países, como Francia, Reino Unido y EEUU, manteniéndose por debajo de algunos países del centro y norte de Europa, como Suecia, Alemania y Holanda, y por encima de otras poblaciones, como México (136). Esta aceleración observada en España, desde el punto de vista de la salud, sería positiva cuando nos referimos a aceleración de la talla, pero no así cuando hablamos de aceleración del IMC (110).

También existen diferencias entre los estudios españoles y el estudio multicéntrico de la OMS, debido entre otras razones a las diferencias en los criterios de selección de la muestra, que en los estudios españoles se trata de una muestra de selección “poblacional” y en el estudio de la OMS la selección de la muestra se basa en un criterio “nutricional” y “socioeconómico”. Si bien al nacimiento los valores de peso, longitud e IMC de los estudios españoles son similares a los reportados por la OMS, a los cinco años de edad estos datos difieren, al igual que ocurre en otros estudios (EEUU, Italia, Pakistán, Argentina, Maldivas y Reino Unido) (136). Esto lleva a plantearse hasta qué punto han de ser utilizados unos únicos patrones de crecimiento de forma universal, ya que si el aporte de nutrientes es adecuado el crecimiento podría variar entre las diversas poblaciones y etnias en función de su carga genética, tal y como ocurre en población europea donde alemanes, suecos y holandeses son más altos que franceses, portugueses, italianos, ingleses y españoles.

El estudio de la OMS es un estudio multicéntrico y multirracial, en el que controlan variables tales como el nivel socioeconómico, los hábitos saludables de la madre y la alimentación del RN y consiguientemente del niño, con el fin de lograr un ideal de crecimiento. Sin embargo, esos mismos requisitos son los que propician la exclusión de muchos sujetos potenciales al inicio del estudio, así como la pérdida de los mismos a lo largo de su ejecución. Así pues, en el estudio longitudinal de la OMS, 882 niños continuaron su seguimiento a los dos años, que viene a representar aproximadamente la mitad de los sujetos reclutados al nacimiento. El estudio de la OMS ha permitido incluir datos hasta los cinco años y sin embargo hasta los 19 años las gráficas se han actualizado con los datos del estudio previo del *National Center for Health Statistics* y de la OMS 1977 (140). Así pues, tenemos que el estudio de la OMS se compone de una primera parte longitudinal desde el nacimiento a término hasta los dos años de edad, una segunda parte transversal desde los 18 meses de edad hasta los cinco años y una tercera parte en la que se realiza una prospección de los datos de cinco años hasta los 19 años del estudio de 1977.

El estudio longitudinal español 1978-2000, presenta los datos en función de las diferentes categorías madurativas. Esto permite valorar la situación de niños con un patrón madurativo alejado de la media, los cuales son a su vez los que generan con más frecuencia dudas sobre el diagnóstico, la evolución y la respuesta terapéutica (110).

Quizás un problema de los estudios españoles lo plantean los niños residentes en nuestro país que provienen de otros países debido a las adopciones transnacionales o fenómenos de inmigración, así como los RN hijos de progenitores de otras etnias que nacen en nuestro país. Esto es debido a que los estudios españoles se han elaborado en base a población caucásica. Se plantea que en el futuro los estudios de crecimiento transversales en España deberían tener un diseño prospectivo, con una metodología estandarizada entre las diferentes regiones y en el que se controlasen variables como el nivel socioeconómico, nutrición y etnia (110).

1.4 RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

El crecimiento del feto es un proceso complejo y continuo que se inicia con la unión de un óvulo y un espermatozoide hasta la transformación en un ser humano en plenitud de crecimiento y desarrollo. Durante todo este proceso interactúan diferentes factores tales como los factores genéticos, las patologías maternas y placentarias y los factores hormonales entre otros. Unos actúan favoreciendo el normal crecimiento del feto y otros produciendo una alteración del mismo. Los factores favorecedores del crecimiento se relacionan entre sí dando lugar a un crecimiento secuencial y progresivo a lo largo de la gestación manteniendo unas proporciones adecuadas.

La ACOG ha sugerido como definición de RCIU a aquel feto que no llega a alcanzar su potencial de crecimiento. Se puede afirmar que el potencial de crecimiento de un feto viene determinado genéticamente y sobre ese potencial hay una serie de factores que van a actuar modulando dicho crecimiento. Los genomas parentales marcan el denominado *genoma imprinting* o huella genética desde la gametogénesis y explican entre el 35 y 40% de las variaciones observadas en el peso al nacer (93). La prevalencia de RCIU se estima que es aproximadamente el 8% en la población general (141).

1.4.1 Crecimiento fetal

Repasar la fisiología de crecimiento del feto ayuda a entender la clasificación clásica utilizada durante muchos años para catalogar las alteraciones del crecimiento fetal.

El crecimiento fetal normal se divide en tres fases de vital importancia a la hora de entender la restricción de crecimiento que pueden sufrir los fetos (142):

- Una primera etapa de hiperplasia celular, en la que lo predominante es la multiplicación celular, es decir va a dar lugar a un rápido aumento del número de células. Esta etapa dura hasta la semana 16 de gestación. Hacia la 8ª-9ª semana de gestación se estima que existen $1,3 \times 10^9$ células (143).
- En la segunda etapa se va a producir de forma concomitante un fenómeno de hiperplasia e hipertrofia, es decir, además de un aumento del número de células se va a producir un aumento del tamaño de las mismas. Esta etapa estaría comprendida entre la semana 16 y 32 de gestación.

- La tercera etapa es propiamente de hipertrofia celular, dando lugar al aumento del tamaño de las células y abarcaría el periodo desde la semana 32 de gestación hasta el final (143).

Así pues, vemos como el aumento de peso aproximado de un feto sería de: 5 g al día hasta la semana 14-15 de gestación, 10 g al día hasta la semana 20, 30-35 g al día hasta la semana 32-34 con una menor ganancia de peso a partir de estas semanas (142).

A medida que el feto va evolucionando antropométricamente, también lo hace en cuanto a funcionalidad de sus órganos. Así pues, se supone que un feto llega a las 40 semanas de gestación con el crecimiento y madurez adecuados para adaptarse a la vida extrauterina.

Sin embargo, tanto el crecimiento como la maduración van a continuar más allá del nacimiento. Algunos de los órganos fetales alcanzan una madurez adecuada durante el desarrollo intrauterino, como por ejemplo el aparato cardiocirculatorio, mientras que otros van a continuar su madurez durante la vida extrauterina hasta llegar a la edad adulta, como por ejemplo el sistema inmune o sistema nervioso. Se estima que una persona adulta tiene del orden de 6×10^{13} células (143).

La restricción del crecimiento fetal no se limita al nacimiento de un RN pequeño, sino que sus efectos pueden perdurar en el tiempo dando lugar a una restricción también del crecimiento extrauterino, con talla baja en la edad adulta y alteraciones endocrino-metabólicas, entre otras.

1.4.2 Factores que influyen en el crecimiento fetal

El feto tiene un potencial de crecimiento que vendría determinado genéticamente, y sobre él actuarían una serie de factores modulando dicho crecimiento. Liggins, en la década de los 70, ya catalogaba los factores como “limitadores”, haciendo referencia a aquellos que actúan limitando el aporte de nutrientes al feto, y “estimulantes”, dentro de los cuales estaban aquellos factores hormonales favorecedores del crecimiento fetal, abogando porque el desbalance entre ellos será el que module el crecimiento fetal (144).

Así pues, podríamos hablar de que existen una serie de factores de riesgo para el desarrollo de una alteración del crecimiento, aunque hasta en el 40% de los casos no se identifique la causa.

Desde la lista de factores de Kramer (145) en la década de los 80, muchas son las clasificaciones al respecto que engloban factores maternos, genéticos, placentarios, uterinos, ambientales o fetales. En la Figura 14 se expone un resumen de los factores reguladores o influenciadores del crecimiento fetal descritos a lo largo de la historia (102,146).

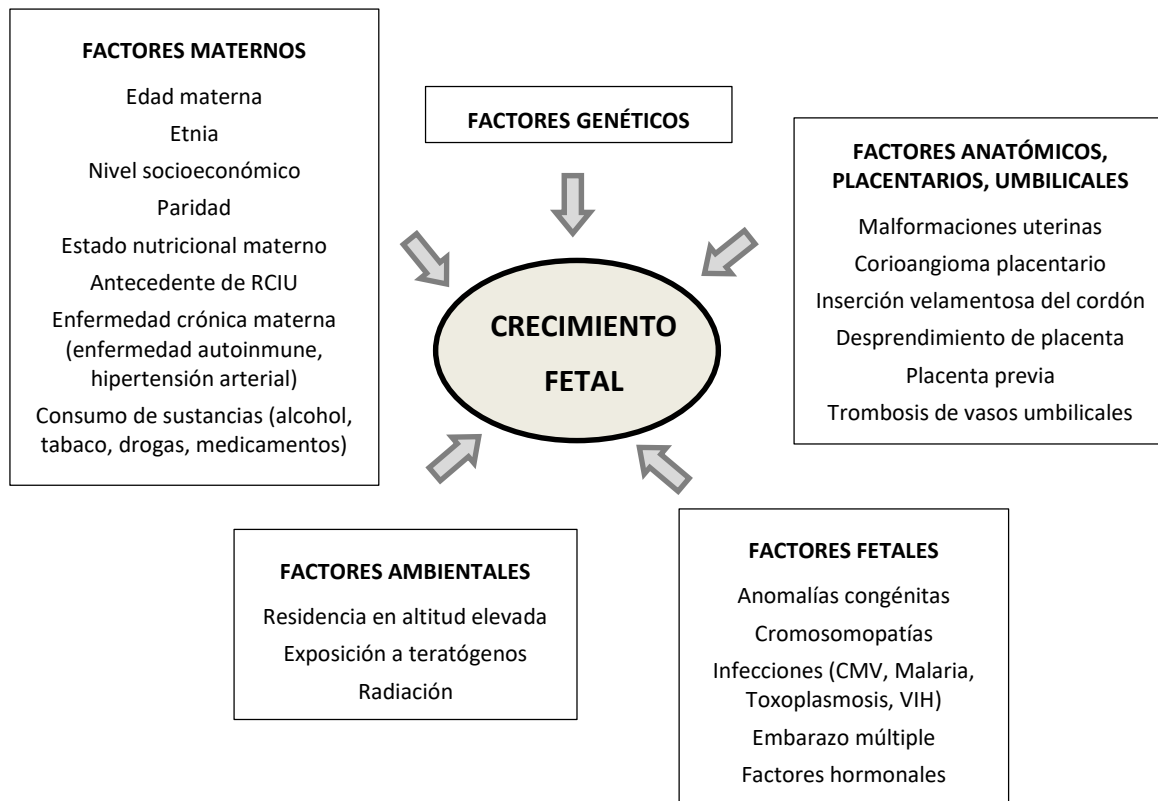


Figura 14. Factores reguladores del crecimiento fetal

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. CMV: citomegalovirus. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Los factores genéticos van a tener una influencia notable en el crecimiento fetal. De hecho, modelos matemáticos han estimado que pueden llegar a explicar el 38% de las variaciones que encontramos en el peso al nacimiento (143). Existen cromosomopatías, como la trisomía 13 o trisomía 18, en las que el crecimiento intrauterino restringido está presente en el 50% de los casos (102). Algunas malformaciones congénitas, sin alteración cromosómica asociada, también pueden conllevar un mayor riesgo de RCIU. Esto ocurre, por ejemplo, en las malformaciones cardíacas, donde se ha observado que los fetos con un diagnóstico prenatal de cardiopatía congénita tienen un riesgo hasta tres veces mayor de sufrir una RCIU (147).

El embarazo en edad avanzada, que es aquel que se produce en mujeres mayores de 35 años, conlleva un importante riesgo tanto para el feto como para la madre. Son denominadas gestaciones de alto riesgo debido a la mayor probabilidad de existencia de enfermedades crónicas en la madre previas a la gestación, a lo que se suma una mayor probabilidad de desarrollar patología gestacional. Todo esto conlleva un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, tanto materna como fetal. Múltiples estudios analizan el efecto de la edad materna en el crecimiento fetal. Se ha descrito un riesgo tres veces mayor de presentar RCIU en hijos de madres de edad avanzada entiendo como tal, mayores de 35 años (148). En otro estudio se encuentra una asociación positiva dosis-respuesta entre el aumento de la edad materna y el aumento del riesgo de RCIU, de manera que a la edad materna de 40 años o más, la OR y

IC del 95% para RCIU fue de 3,2 y 1,9-5,4, respectivamente (149). La corta edad de la madre también se ha asociado con un menor peso al nacimiento y mayor riesgo de RN pequeño para la edad de gestación (98,150,151). En el caso de madres adolescentes se ha sugerido que pueda existir un estado de competencia entre las necesidades nutricionales del feto y las de la madre aún en crecimiento (98).

El origen étnico se ha asociado con diferente crecimiento fetal y los estudios han demostrado diferencias en el peso al nacimiento de los niños en función del mismo. Un estudio que compara los RN de madres con origen Asia-India-Americano residentes en los Estados Unidos frente a RN de madres blancas y afroamericanas residentes en los Estados Unidos, observó que las primeras tenían mayor riesgo de tener un hijo con bajo peso al nacimiento o pequeño para la edad gestacional (152). Otro estudio llevado a cabo en Amsterdam, que evaluaba el efecto de los factores constitucionales y ambientales en el crecimiento fetal, observó que los RN surinameses, antillanos y ghaneses (principalmente negros) eran inexplicablemente más pequeños después del ajuste por diferentes factores (153). De ahí que el origen étnico sea una de las variables utilizadas para la elaboración de las tablas de crecimiento customizadas.

El estatus social o nivel socioeconómico es otro de los factores sociodemográficos estudiados (146,148) y se ha observado que el bajo nivel socioeconómico está fuertemente asociado con un crecimiento fetal deficiente (154). En un estudio realizado en Australia ponen de manifiesto que las mejoras del crecimiento fetal en los últimos años, no se han producido de igual manera en todos los estatus sociales. Indican que las clases más desfavorecidas han sido las que menor evolución han presentado, lo que favorece un aumento en las diferencias sociales y por lo tanto peores resultados obstétricos (155).

La hipoxia fetal secundaria a hipoxia materna también puede dar lugar a una disminución del crecimiento fetal. Esto puede ocurrir en las mujeres que migran a grandes altitudes (156).

El estado psicológico de la madre puede influenciar en el crecimiento fetal. Los niveles elevados de glucocorticoides maternos, la alteración de la función y perfusión placentaria y diferentes mecanismos epigenéticos pueden estar implicados. Tanto el estrés o la angustia emocional, así como los estados de depresión pueden tener efectos negativos dando lugar a un menor peso al nacimiento (157,158).

Históricamente tanto la primiparidad como la multiparidad se han asociado con mayor riesgo de tener un RN pequeño para la edad de gestación. En una revisión sistemática del año 2010 en la que analizan el peso al nacimiento y la prematuridad en relación con la paridad, observaron que la nuliparidad se asoció con un aumento de riesgo no ajustado de RN PEG (OR=1,89; IC 95%: 1,82-1,96), no así la multiparidad (159).

En el caso de las gestaciones múltiples, se han descrito alteraciones del crecimiento en relación al número de fetos y en el caso de gemelos monocoriales monoamnióticos, discordancias importantes en el peso al nacimiento debido a síndromes de transfusión feto-fetal (160,161). En los partos gemelares, aproximadamente el 25% se ven afectados por una discordancia del peso al nacer de 15% y casi el 5% por una discordancia severa ($\geq 35\%$) (162). En el caso de las gestaciones triples, aproximadamente el 20% experimentan una discordancia del peso al nacer del 25 al 35% y casi el 10%

formas graves de discordancia (162). El potencial genético de crecimiento de los fetos múltiples sería el mismo que si fuera un feto único, pero se ve afectado por un problema de continente y contenido y por la capacidad de nutrición dependiente de la placenta. Esto ocasiona una adaptación fetal con la consiguiente discordancia de peso (163,164). Sin embargo, esta adaptación no significa necesariamente que el feto sea pequeño para edad gestacional, y cuando falla se produce una restricción importante.

En un estudio que analiza el efecto del intervalo entre gestaciones en relación a resultados perinatales, indica que existe un mayor riesgo de ser PEG en aquellos RN fruto de gestaciones con un intervalo tanto corto como largo entre las gestaciones, con mayor riesgo para aquellos con intervalos menores de seis meses (OR=1,29; IC 95%: 1,09-1,52) (165).

El antecedente de un hijo previo pequeño para la edad de gestación, aumenta el riesgo de tener un segundo hijo pequeño para la edad de gestación (151,166). Voskamp et al. (166) encuentran un riesgo 8 veces mayor de tener un segundo hijo PEG en las madres con un hijo previo PEG (ORa=8,1; IC 95%: 7,8-8,5). Algunos estudios han tratado de identificar aquellos factores modificables asociados con la recurrencia de un segundo feto pequeño para la edad de gestación, como pueden ser el tabaquismo o el aumento inadecuado de peso en la gestación (151).

El peso materno antes de la gestación, así como la ganancia de peso a lo largo del mismo o la malnutrición grave materna se han asociado con alteración del crecimiento fetal (98,167-169). Ya desde la década de los 40 se realizaron estudios longitudinales que analizaban el efecto de la malnutrición materna con el hecho de nacer pequeño para edad gestacional (170,171). La malnutrición grave es rara en nuestro medio, pero no así en países en vías de desarrollo, donde afecta a la oferta de nutrientes al feto y por lo tanto a su crecimiento. La malnutrición materna antes del embarazo o durante el primer trimestre del mismo alterará la fase de multiplicación celular dando lugar a importantes carencias fetales. Sin embargo, durante el tercer trimestre afectará a los depósitos de grasa corporal (143). Pero como hemos apuntado, la malnutrición debe ser grave. En modelos animales, se necesita una restricción de la ingesta de calorías y proteínas mayor del 50% mantenida en el tiempo para que se observen alteraciones importantes del crecimiento fetal.

Las malformaciones uterinas pueden condicionar una alteración del crecimiento fetal por afectación del tamaño uterino dando lugar a un problema de continente y contenido, así como también ocasionar alteraciones de la vascularización con repercusión en el crecimiento fetal.

El crecimiento intrauterino depende del aporte de nutrientes al feto, cuya demanda además es alta debido a la rápida tasa de crecimiento. Antes del desarrollo placentario, este aporte se realiza por difusión y posteriormente a través de la circulación útero-placentaria-fetal. Así, las enfermedades maternas que puedan afectar a la vascularización placentaria, como puede ser la hipertensión arterial crónica (149) o el síndrome antifosfolípido (172), pueden tener efecto en el crecimiento del feto. La preeclampsia, proceso que produce una disminución del flujo uteroplacentario e isquemia, es una de las patologías más estudiadas en relación con crecimiento intrauterino, intentando lograr un modelo de predicción de efectos adversos en relación a marcadores bioquímicos, clínicos y de disfunción

placentaria (173,174). Las placentas de gestaciones complicadas con preeclampsia presentan menor crecimiento de las vellosidades terminales, lo que se traduce en una disminución del aporte de nutrientes al feto.

Del mismo modo, tanto las alteraciones placentarias propiamente dichas como la patología del cordón podrían tener relación con el crecimiento fetal (175). Algunas de estas patologías se han relacionado directamente con RCIU, mientras que en otras los estudios tienen resultados más contradictorios. En estudios morfológicos de las placentas se ha observado que alteraciones tipo necrosis fibrinoide o infarto placentario se relacionan con RCIU y muerte fetal intrauterina (176). Otras alteraciones, como el corioangioma placentario, hemangioma o la inserción velamentosa del cordón, se han relacionado con alteración del crecimiento (102,146). En cuanto al papel que puede ejercer la placenta previa en la insuficiencia placentaria y por lo tanto en su relación con la restricción del crecimiento fetal, los resultados son contradictorios y no hay acuerdo al respecto (177-179). El crecimiento placentario normalmente precede al crecimiento fetal, de manera que una placenta pequeña puede tener repercusión en el crecimiento fetal. Sin embargo, hay que asumir que esa afectación tiene que ser muy importante, porque la placenta puede perder hasta un 30% de su función manteniendo un adecuado crecimiento fetal (180).

Las infecciones durante la gestación son una causa importante de alteración del crecimiento fetal. La malaria es una de las principales causas infecciosas de RCIU en el mundo. Las mujeres embarazadas son más propensas a ser infectadas por el *Plasmodium* y esta infección puede pasar desapercibida ya que no suele producir la sintomatología típica de fiebre, por lo que muchas de ellas no son diagnosticadas. Se estima que el bajo peso al nacer asociado con la malaria durante el embarazo, contribuye a 100.000 muertes infantiles en África cada año (181). Dada la alta morbilidad que produce en el RN son importantes las medidas que eviten el contagio como el uso de mosquiteras impregnadas en insecticida o el tratamiento preventivo intermitente (182).

Si bien la tendencia a contraer una nueva infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) ha experimentado un descenso en los últimos tiempos, debido a las mejoras en control y tratamiento de la enfermedad, el número total de personas que conviven con el VIH es alto. La infección por VIH en la gestación se ha asociado con mayor riesgo de bajo peso, prematuridad y de RN PEG (183,184).

Uno de los virus que cobra gran importancia en nuestro medio, y que supone un reto entre otras cosas por la falta de un tratamiento eficaz en la gestación, es la infección por citomegalovirus (CMV). La infección congénita por CMV puede ser asintomática o dar lugar a manifestaciones clínicas, incluyendo ictericia, hepatoesplenomegalia, petequias, microcefalia, RCIU y muerte, así como secuelas a largo plazo, como la hipoacusia neurosensorial o alteraciones del neurodesarrollo. Son importantes las medidas de prevención en la embarazada, así como el reconocimiento y diagnóstico precoz con el objetivo de iniciar el tratamiento en el RN lo más temprano posible en caso de indicación (185).

El consumo de sustancias tóxicas por parte de la madre durante la gestación es objeto de estudio en múltiples trabajos (186-198) y se ha convertido en un problema de salud pública, debido a los efectos perjudiciales que puede tener tanto en la madre como en el feto. Según la encuesta publicada en el

año 2012 sobre consumo de drogas y la salud, el 5,9% de las mujeres embarazadas consumen drogas ilícitas, el 8,5% beben alcohol y el 15,9% fuman tabaco. El consumo de tabaco durante la gestación se ha asociado con un aumento del riesgo de nacer con bajo peso (199), y se habla de un efecto tanto directo como a través de la afectación placentaria (192,197,200). Uno de los posibles mecanismos de acción sería el efecto de vasoconstricción que ejerce la nicotina sobre la vascularización uterina y quizás también sobre la umbilical, dando lugar a una disminución de la perfusión placentaria. La recomendación regular contra la exposición al humo de tabaco podría prevenir el efecto negativo del tabaquismo pasivo sobre el peso al nacer de RN de acuerdo a la edad gestacional (201). Se han descrito alteraciones como irritabilidad o peor manejo del estrés en hijos de madres fumadoras en el periodo neonatal (188).

Otro tipo de sustancias que se han asociado con afectación del crecimiento son el alcohol, el cannabis, la cocaína o la cafeína (102,196). El consumo de alcohol de forma importante durante la gestación se ha asociado con embriopatía (síndrome alcohólico fetal), consistente en RCIU, microcefalia, anomalías craneofaciales, así como alteraciones futuras en el niño como retraso mental (202). Por ello ha sido objeto de estudio desde hace décadas y aún continúa siéndolo. Si bien el espectro completo del síndrome es muy grave, también podemos encontrar efectos más aislados como el RN pequeño para la edad de gestación (190). Algunos autores han visto que el mayor efecto en el crecimiento se produce en los consumos durante el primer trimestre y por lo tanto abogan por recomendar la abstención del consumo a aquellas mujeres que planeen quedarse embarazadas (193).

El consumo de cannabis durante la gestación se ha asociado con afectación del crecimiento intrauterino (187,189) y a largo plazo se han descrito alteraciones de la conducta, déficit de atención y menor rendimiento escolar (198). En una revisión publicada en el año 2016 encuentran que los hijos de madre consumidora de cannabis tienen mayor necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y una disminución en el peso al nacimiento (bajo peso al nacer OR=1,77; IC 95%: 1,04-3,01) (191).

El consumo de cocaína es difícil de estimar en las mujeres embarazadas. La exposición intraútero se ha asociado con mayor riesgo de parto pretérmino, así como con mayor tasa de RN pequeños para la edad de gestación (203) e incluso con persistencia de la alteración del crecimiento en etapas posteriores (195). Así mismo, se han descrito alteraciones tanto motoras como de conducta en la infancia y adolescencia (194,195).

El consumo de cafeína y su relación con el bajo peso al nacimiento es controvertida. Algunos estudios avalan que el consumo de altas dosis de cafeína se relaciona con bajo peso al nacimiento y que esa afectación es mayor cuanto mayor es este consumo. Sin embargo, una revisión de la Cochrane publicada en el año 2015 concluye que no hay suficiente evidencia para confirmar o refutar la eficacia de evitar la cafeína en relación a su efecto sobre el peso neonatal (204,205).

El consumo de fármacos en la gestación es muy alto, en EEUU el porcentaje de mujeres embarazadas que han consumido se estima del 90% (206). La exposición prenatal a determinados fármacos puede dar lugar a muerte fetal, malformaciones fetales o RCIU y dichos efectos van a depender de la duración

de la exposición, del momento de exposición y de la dosis (206). Por ello, el consumo de fármacos debe ser controlado y considerado en cada caso particular, sopesando beneficios y perjuicios. Uno de los ejemplos más claros lo tenemos con los fármacos antiepilépticos (207), en los que se recomienda un uso racional que posibilite el mejor control de la enfermedad con la mínima repercusión para el feto.

El papel de la placenta en el crecimiento fetal no se limita exclusivamente al transporte de oxígeno y nutrientes. También tiene un papel principal en el metabolismo fetal, ya que actúa como órgano endocrino. Durante el segundo y tercer trimestre de gestación, la placenta es la única fuente de producción hormonal porque ha desaparecido el cuerpo lúteo. El lactógeno placentario es una hormona que se sintetiza exclusivamente en la placenta y que posee efectos anabólicos en la madre aumentando la biodisponibilidad de glucosa y aminoácidos para el feto. La hormona de crecimiento placentaria parece tener un efecto anabolizante con aumento de la biodisponibilidad de nutrientes. La gonadotrofina coriónica mantiene el cuerpo lúteo durante el primer trimestre y los esteroides placentarios modulan el crecimiento uterino y el flujo placentario. La placenta sintetiza diversos factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico o los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs), que tienen efecto en el crecimiento fetal y placentario.

Los niveles de IGF-I e IGFBP-3 en sangre materna aumentan durante la gestación y sus concentraciones son muy superiores a las encontradas en sangre fetal, lo que indica que la síntesis de IGF-I se regula de forma independiente en la madre y en el feto (143).

En la regulación endocrina fetal, son varias las hormonas y factores de crecimiento que participan. El papel de la hormona del crecimiento es discutido y se ha especulado sobre una resistencia periférica a la acción de la misma. Durante la etapa de máximo crecimiento longitudinal del feto es cuando se han detectado niveles más altos de esta hormona (143). Los IGF-I e IGF-II se sintetizan prácticamente en todos los tejidos fetales y su afectación da lugar a afectación del crecimiento fetal y placentario en el caso de IGF-II y a alteración del crecimiento prenatal y postnatal con afectación del crecimiento óseo y tejido muscular en el caso de IGF-I. Así mismo, la afectación de la expresión del receptor de IGF-I limitaría la acción tanto de IGF-I como IGF-II, dando lugar a una severa RCIU. El estado nutricional del feto parece ser uno de los mayores reguladores de IGF-I e IGF-II, así como de sus proteínas de transporte IGFBP-3 e IGFBP-1 (143).

Se considera que la insulina es clave en la regulación del crecimiento promoviendo el anabolismo tisular. Así pues, situaciones de hipoinsulinemia crónica darían lugar a una restricción del crecimiento y por el contrario situaciones de hiperinsulinemia crónica, como en el caso de hijo de madre diabética, darían lugar a un exceso de crecimiento.

1.4.3 Diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino

Para diagnosticar que un feto está sufriendo una alteración del crecimiento fetal, hay que objetivar un crecimiento anómalo respecto a su edad gestacional. Por tanto, es indispensable tener una rigurosa datación de la edad gestacional, estimar el peso fetal y posteriormente con esos dos datos calcular el percentil de peso del feto.

Es importante que la determinación de la edad gestacional se realice de una manera precisa. Uno de los primeros datos a conocer es la fecha de última regla (FUR). A partir de esta fecha se puede realizar el cálculo de la edad gestacional y fecha probable de parto, pero para ello es necesario que la mujer tenga menstruaciones regulares y recuerde la fecha con exactitud. Esto puede que a menudo no ocurra así, de manera que se utiliza la estimación ecográfica de la biometría fetal (longitud céfalo-nalga) realizada en el primer trimestre, para la corrección de la misma. Esta medición fue descrita por primera vez por Robinson (208) y se puede utilizar desde la sexta semana de gestación. Esta es la estimación ecográfica más precisa de la edad gestacional, ya que permite fechar la gestación con intervalos ± 4 días (209). Durante el segundo y tercer trimestre, las medidas del diámetro biparietal y de la longitud del fémur son las que nos permiten establecer con mayor precisión la edad gestacional. Sin embargo, debido a la variabilidad biológica normal en el crecimiento fetal, la fiabilidad de la edad gestacional utilizando el diámetro biparietal, disminuye a medida que aumenta la edad gestacional.

Los neonatólogos durante años han estimado la edad gestacional a partir de la exploración física mediante diferentes test. Autores como Usher et al. (210) y Farr et al. (211), intentaron determinar el grado de madurez que presentaban los RN mediante exploración física y neurológica. Posteriormente en el año 1970, Dubowitz et al. (212) idearon un test clínico a partir del cual determinaban la edad gestacional. En 1979 Ballard et al. (213) elaboraron un test de seis ítems para determinar la edad gestacional, que luego fue modificado con el objetivo de poder evaluar mejor a los RN muy prematuros. Sin embargo, está demostrado que este test, en los niños con bajo peso para la edad gestacional, así como en los más prematuros (<32 semanas de gestación), puede tener un error de estimación de aproximadamente dos semanas, por lo que no debe ser utilizado como único método para establecer de la edad gestacional (214). Los RN PEG pueden presentar una serie de características clínicas que dan lugar a confusión a la hora de ser interpretadas para el cálculo de la edad gestacional. El unto sebáceo a menudo está disminuido, exponiendo la piel de estos fetos de manera continua al líquido amniótico, con la consiguiente descamación de la piel y haciendo que los surcos palmares y plantares se hagan más pronunciados y evidentes, lo que confiere al RN un aspecto más maduro del que realmente tiene. Otro ejemplo es el de los genitales femeninos, que van a tener un aspecto más inmaduro debido a la ausencia del tejido adiposo perineal que cubre los labios (180).

La biometría fetal, obtenida a través del estudio ecográfico, es el método de elección para la estimación del peso fetal. Los principales parámetros que se miden durante el segundo y tercer trimestre de gestación son el diámetro biparietal, la circunferencia de la cabeza, la circunferencia abdominal y la longitud del fémur (209). A partir de estos datos se puede estimar el peso fetal. El error en la estimación del peso fetal es 7-10% (141).

Finalmente, una vez establecida la edad gestacional y estimado el peso fetal, se calcula el percentil de peso fetal para esa determinada edad y sexo, según curvas de referencia adecuadas. Hablar de que un feto con un percentil de peso por debajo del P10 es un feto restringido, sería extrapolar el concepto neonatal de peso al nacimiento a un concepto fetal. No hay consenso a la hora de definir unos criterios uniformes basados en biometría fetal que cataloguen al feto como restringido, aunque es frecuente usar 1,5-2-2,5 desviaciones estándar por debajo de la media. Así pues, un feto que se desvía un 10%, o aquel feto en el que se altera el percentil a partir de un punto o más de lo esperado respecto a su

curva de crecimiento, es sospechoso de presentar RCIU. Esto nos obliga hacer un seguimiento más estrecho del feto, pudiendo demostrar en ecografías seriadas una detención en el crecimiento o alteraciones de los flujos mediante estudio doppler (141).

1.4.4 Clasificación de la restricción del crecimiento intrauterino

1.4.4.1 Clasificación clásica

La clasificación clásica de la RCIU se realiza en base a la afectación corporal que se produce, es decir en base a la afectación de las diferentes medidas antropométricas (94,142).

- RCIU simétrica, armónica o tipo I. Este grupo supondría el 20-30% de todos los fetos con un crecimiento alterado. El feto ve comprometido el crecimiento de todos sus órganos debido a la afectación de la fase de hiperplasia celular. Se puede deducir que los factores que van a dar lugar a esta alteración del crecimiento actúan en etapas tempranas de la gestación, ocasionando una restricción del crecimiento global con afectación de peso, longitud y perímetro craneal. Este tipo de afectación es también denominada “RCIU intrínseca”, debido a que normalmente está causado por factores intrínsecos, tales como infecciones congénitas o alteraciones cromosómicas.
- RCIU asimétrica, disarmónica o tipo II. Este grupo supondría el 70-80% de todos los fetos con un crecimiento alterado. El compromiso de los órganos fetales no se produce de forma homogénea, debido a que la afectación principal es la disminución del crecimiento celular. Es por tanto que los factores que actúan dando lugar a esta alteración del crecimiento, lo hacen en etapas más avanzadas de la gestación. Inicialmente el feto presenta un adecuado crecimiento hasta que la demanda de nutrientes por parte del feto excede la oferta que recibe. En ese momento se produce una respuesta y adaptación del feto a ese medio hostil, mediante la redistribución del flujo sanguíneo, dando prioridad a la preservación de órganos vitales tales como el cerebro y corazón en detrimento de vísceras abdominales o piel entre otros. De esta manera, da lugar a una mayor afectación del diámetro abdominal, la longitud y el peso en comparación con el perímetro cefálico.

Este tipo de afectación normalmente se debe a una insuficiencia placentaria con la consiguiente disminución de nutrientes al feto.

Uno de los parámetros utilizados para discernir entre ambas situaciones es el denominado índice ponderal, de acuerdo a la fórmula propuesta por Rohrer en 1921 (114):

$$\text{Índice ponderal de Rohrer} = (\text{peso en g} \times 100) / (\text{longitud en cm})^3$$

Relaciona el peso y la longitud dándonos una idea de “armonía corporal”. Nos ayuda a cuantificar la disminución del peso en relación con la longitud, de manera que ante una disminución de tejido adiposo y muscular, cuanto más conservada esté la longitud menor será el valor. Se considera que si el IP es menor del P10 para su edad gestacional la afectación del crecimiento es asimétrica (94,142).

1.4.4.2 Clasificación cronológica

Otra forma de catalogar la alteración del crecimiento fetal es utilizando el momento en el que se produce dicha alteración, es decir, cronológicamente a lo largo de la gestación. Así, tenemos dos categorías diferenciadas:

- **Comienzo precoz.** Se asocia con insuficiencia placentaria grave e hipoxia fetal crónica, que puede terminar desencadenando una cascada de alteraciones con importantes secuelas en el feto o incluso provocar la muerte intraútero. Suele corresponder a una restricción severa del crecimiento de comienzo precoz y el principal reto de estos pacientes es el manejo de los mismos.
- **Comienzo tardío.** Se asocia con menor grado de afectación placentaria, asociando menor mortalidad, pero moderada morbilidad. Suele corresponder con una restricción del crecimiento no severa y en este caso el principal reto es el diagnóstico.

Esta clasificación no tiene grandes implicaciones terapéuticas. La clasificación más utilizada en la actualidad está basada en las alteraciones del estudio doppler ecográfico y que revisaremos a continuación.

1.4.4.3 Clasificación en función del doppler

Las técnicas de estudio doppler actuales se basan en el efecto descrito por Johann Christian Doppler en 1942 (215). Fitzgerald y Drumm en 1977 realizan la primera aplicación del efecto doppler al estudio de la circulación umbilical (215). La evaluación del doppler de los diferentes vasos placentarios y fetales permite estimar si el flujo es normal, o si existe una disminución del mismo con la puesta en marcha de mecanismos de redistribución en el feto. Se analiza el doppler en las arterias uterinas, así como en distintos vasos fetales como la arteria umbilical o la arteria cerebral media entre otras.

Actualmente la clasificación más utilizada por los obstetras para catalogar la situación de un feto con RCIU es aquella basada en la estimación del tamaño fetal junto a los hallazgos del estudio doppler. El punto de partida sería el cálculo del percentil de peso fetal estimado respecto a edad gestacional y sexo. Una vez detectada una alteración del crecimiento se debe realizar un seguimiento ecográfico estrecho, dentro del cual es de vital importancia el estudio doppler que nos ayudará a objetivar el grado de afectación placentaria con el consiguiente compromiso fetal.

La afectación de la función placentaria y su repercusión en el feto tienen un carácter progresivo (Figura 15). En la fase preclínica se produce la disminución del flujo sanguíneo a nivel de la vena umbilical. Esto va a dar lugar a una redistribución del flujo sanguíneo en el feto, priorizando el aporte sanguíneo hacia el corazón del feto y reduciendo el aporte sanguíneo (y por lo tanto de nutrientes) hacia el hígado. Se altera la capacidad del hígado de metabolizar sustratos esenciales con afectación del eje endocrino-metabólico del feto. Con la disminución de los depósitos de glucógeno hepáticos comienza a disminuir el perímetro abdominal (PA). La detección de la restricción del crecimiento a menudo va asociada a los hallazgos del doppler fetal, que van a definir la fase clínica de RCIU.

Si la situación se perpetúa en el tiempo, da lugar a una deficiencia mantenida de nutrientes alterando el consumo metabólico cerebral. Secundario a ello podremos observar la disminución del crecimiento del perímetro craneal (PC). Si la situación no revierte, tiene lugar la descompensación donde la hipoxemia crónica fetal progresa hacia acidemia.

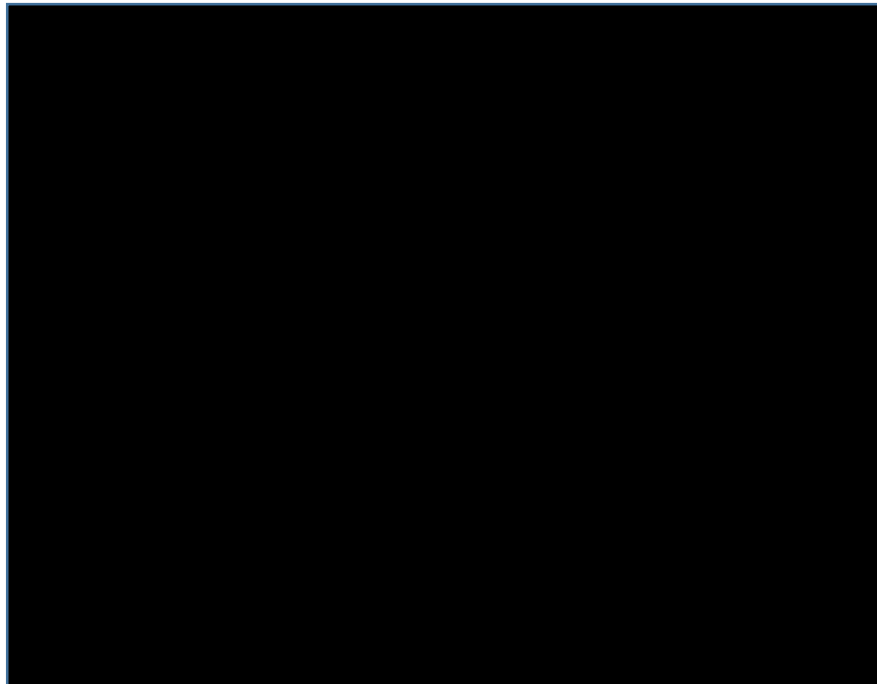


Imagen retirada para la versión online.
Disponible para consulta en la versión impresa en la Biblioteca Universitaria

Como veremos a continuación el grado de afectación del doppler va a dar lugar a las diferentes categorías de RCIU. La clasificación del grado de afectación del doppler es algo que ha ido cambiando a lo largo de los últimos años y hay diferentes guías de diagnóstico y manejo según los diferentes autores. Prueba de ello es por ejemplo el protocolo consensuado en nuestro hospital, en el cual lo que hace unos años correspondía a un doppler tipo IV con la consiguiente actuación obstétrica, ahora equivale a un doppler tipo II y la actuación obstétrica es diferente. Esto también hace complicado realizar comparaciones a lo largo del tiempo.

En nuestro hospital se sigue la guía de Medicina Fetal Barcelona, de manera que hasta septiembre de 2013 el protocolo de clasificación marcaba lo expuesto en la Tabla 5:

Tabla 5. Clasificación doppler del HU Donostia hasta septiembre 2013.

Grado	Descripción
Tipo I	Normal
Tipo II	Aumento moderado de resistencia placentaria sin signos de redistribución. IP de arteria umbilical >P95.
Tipo III	Aumento severo de resistencia placentaria sin signos de redistribución. Arteria umbilical con flujo diastólico ausente
Tipo IV	Signos de redistribución hemodinámica. Vasodilatación cerebral. IP de arteria cerebral media <P5
Tipo V	Alteración hemodinámica grave. Cualquiera de los siguientes criterios: arteria umbilical con flujo revertido, vena umbilical pulsátil, ductus venoso con flujo ausente o revertido.

IP: índice de pulsatilidad.

En septiembre de 2013 se ha producido un cambio en la clasificación del doppler (Tabla 6).

Tabla 6. Clasificación doppler actual en el HU Donostia

Grado	Descripción
Tipo I	Normal
Tipo II	Cualquiera de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • IP medio de la arteria uterina >P95 • Índice cerebro-placentario <P5 (en dos ocasiones espaciadas 12 horas) • IP de arteria cerebral media <P5
Tipo III	Cualquiera de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Arteria umbilical diástole ausente (>50% de los ciclos, en ambas arterias y persistente en un tiempo >12 horas). • Istmo aórtico con flujo reverso diastólico (en todos los ciclos y persistente en un tiempo >12 horas).
Tipo IV	Cualquiera de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Arteria umbilical con flujo reverso diastólico (>50% de los ciclos, en ambas arterias y persistente en un tiempo >12 horas). • IP del ductus venoso >P95 • Vena umbilical con pulsaciones dicrotas (persistente en un tiempo >12 horas)
Tipo V	<ul style="list-style-type: none"> • Ductus venoso con flujo reverso diastólico.

IP: índice de pulsatilidad.

Atendiendo a la estimación del peso fetal y la ultrasonografía con estudio doppler, las alteraciones del crecimiento seguirían siguiente clasificación:

- PEG normal: Feto con percentil de peso fetal estimado <P10 sin alteraciones del estudio doppler, ni malformación congénita mayor, ni anomalía genética ni causa infecciosa.
- PEG anormal: Feto con percentil de peso fetal estimado <P10 sin alteraciones del estudio doppler, con malformación congénita mayor o anomalía genética o causa infecciosa conocida.
- Feto con RCIU:
 - RCIU tipo I: Feto con percentil de peso fetal estimado <P3 y doppler normal.
 - Feto con percentil de peso fetal estimado <P10 con alteraciones del estudio doppler
 - RCIU tipo II: características de doppler tipo II.
 - RCIU tipo III: características de doppler tipo III.
 - RCIU tipo IV: características de doppler tipo IV.
 - RCIU tipo V: características de doppler tipo V o registro cardiotocográfico patológico (variabilidad <5 en ausencia de sedación y/o patrón decelerativo).

1.4.5 Evaluación del feto con alteración del crecimiento

Una vez detectada una alteración del crecimiento fetal se debe realizar una correcta anamnesis obstétrica, estudio materno-fetal y un estrecho control ecográfico con el fin de diferenciar el feto pequeño para edad gestacional de aquel que está presentando una restricción de su crecimiento y además determinar la causa de la misma.

Dentro de la anamnesis obstétrica es de gran importancia preguntar a la madre sobre los hábitos tóxicos como el tabaco o las drogas, investigar la historia obstétrica en busca de hijos afectados de RCIU o muertes fetales, índice de masa corporal materno, enfermedades previas a la gestación como enfermedades renales o vasculares, etc. A continuación, se debe realizar una adecuada exploración en busca de enfermedades propias de la gestación como la preeclampsia y descartar posibles enfermedades infecciosas que pueden producir una restricción del crecimiento fetal (CMV, rubeola, toxoplasmosis o VIH entre otros).

El estudio ecográfico nos va a permitir descartar malformaciones congénitas mayores y realizar la clasificación de la alteración del crecimiento fetal.

La actuación obstétrica varía en función de la causa de la RCIU y de la severidad de afectación del doppler. Existen guías que nos indican el seguimiento ecográfico que debemos hacer y cuando debemos finalizar la gestación. Tanto la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) como la ACOG han confeccionado sus propias guías, con el objetivo de contribuir al quehacer profesional de los ginecólogos. Su interpretación no ha de ser rígida, ni excluyente de los protocolos confeccionados en cada hospital. En nuestro caso existe un protocolo denominado “Protocolo Clínico de Defectos de

Crecimiento fetal". Vemos como existen diferentes formas de actuación en base a distintas categorizaciones de RCIU en función del doppler. La medicina es una ciencia en continuo avance, y esto lo podemos ver claramente reflejado en la práctica obstétrica y el control ecográfico. En los últimos años, los avances en el conocimiento y el manejo del doppler fetal, han modificado el contenido de estas guías. Así, lo que antes se catalogaba como un doppler muy patológico conllevando una actuación obstétrica urgente, ahora se cataloga en menor grado y se maneja de forma más conservadora.

Si algo tienen en común estas guías o protocolos, es que en todas se recalca la importancia del seguimiento materno, ecográfico y de bienestar fetal que será más frecuente cuanto mayor sea la afectación, con el fin de determinar la progresión de la alteración del doppler lo que supondrá una situación cada vez más crítica del feto. En estas guías se detalla tanto el seguimiento como el momento de indicación de finalización de la gestación que será determinado en función de la edad gestacional y la afectación materno-fetal, intentando lograr un equilibrio entre evitar la prematuridad y evitar los riesgos de un feto restringido con alteraciones del doppler fetal que pueden conducir incluso a la muerte fetal.

El momento óptimo de finalización de la gestación en los fetos con RCIU es un problema, principalmente en los niños más prematuros, donde un día más intraútero es un día ganado. Se intenta maximizar la edad gestacional hasta que la situación intrauterina alcanza unos límites donde se considera que el riesgo intrauterino supera al riesgo neonatal. Existen dos revisiones Cochrane sobre el manejo de parto en RN a término (217) y pretérmino (218) con sospecha de compromiso fetal, en las que se evalúan los resultados en función de un manejo programado precoz *versus* un manejo expectante. En la revisión que hace referencia a los prematuros (218), los autores concluyen que no hay evidencia suficiente sobre los beneficios o los daños como consecuencia de optar por el manejo de parto inmediato *versus* parto diferido con manejo expectante, para hacer recomendaciones firmes. Concluyen que hay falta de ensayos que aborden esta cuestión y el que existe tiene limitaciones y un poder insuficiente para detectar diferencias en la mortalidad neonatal.

1.5 MORBILIDAD ASOCIADA A ALTERACIÓN EN EL CRECIMIENTO PRENATAL

Existen múltiples estudios que analizan las complicaciones perinatales y a medio/largo plazo de los RN pequeños para la edad gestacional, con bajo peso al nacimiento o restricción del crecimiento intrauterino. Existe gran disparidad en los criterios de selección en cuanto a definición, punto de corte o poblaciones a estudio, haciendo complicado el poder comparar los resultados de los diferentes trabajos entre sí. De todos modos, conociendo que se estima una asociación con prematuridad de un 52% y que aproximadamente el 10% de la mortalidad perinatal es consecuencia de la RCIU, no queda duda de que es un problema de salud importante (141). A pesar de este riesgo aumentado, en una población considerada de bajo riesgo, en la práctica clínica se diagnostican menos de la mitad de los PEG antes del nacimiento (219).

A continuación, detallamos aquellas complicaciones que los RN con alteración del crecimiento fetal pueden presentar con mayor probabilidad, según los diferentes estudios revisados que se reseñan a continuación.

1.5.1 Periodo perinatal

- **Muerte fetal intrauterina**

Debido al ambiente desfavorable la muerte fetal intraútero es una de las complicaciones más importantes de los fetos con RCIU (220,221). Aproximadamente el 25% de todos los mortinatos se atribuyen a alteraciones del crecimiento fetal (222).

- **Prematuridad**

Un RN pretérmino tiene un riesgo 10 veces mayor de haber sufrido una restricción del crecimiento intrauterino que uno a término (223). Los fetos con RCIU es más frecuente que puedan nacer prematuramente (175), muchas veces debido al hecho de que el permanecer intraútero en un medio hostil tiene más riesgos que los propios de nacer prematuramente. El momento del parto en los fetos con RCIU, requiere una cuidadosa evaluación de la situación en cuanto a bienestar fetal (líquido amniótico y estudio doppler, entre otros) y de la edad gestacional. Es una decisión difícil que debe buscar el equilibrio entre el riesgo de un nacimiento prematuro, con su consiguiente morbimortalidad, y el mantenimiento de una situación intrauterina desfavorable que conlleva también a un incremento de este riesgo. Existen diferentes estudios realizados con el objetivo de conocer el momento óptimo de indicación de parto ante esta situación, pero aún no se ha logrado una evidencia clara para realizar indicaciones pertinentes.

Los RN pretérmino que además han sufrido una afectación del crecimiento fetal tienen mayor riesgo de algunas de las complicaciones propias de la prematuridad, que los RN pretérmino de su misma edad gestacional con adecuado peso al nacimiento, como retinopatía del prematuro (96,100), enterocolitis necrotizante (96,221,224,225), hemorragia intracraneal (224) o leucomalacia periventricular (103). La prematuridad en sí es uno de los factores de confusión más importantes a la hora de establecer el riesgo asociado a la RCIU (224).

- **Asfixia perinatal**

Los RN con RCIU, principalmente aquellos en los que existe una alteración de los flujos placentarios, son más propensos a asfixia intraparto (175), así como mayor riesgo de aspiración meconial o hipertensión pulmonar persistente neonatal. Son fetos que con frecuencia no toleran bien las contracciones del trabajo de parto, ya que supone añadir el estrés agudo de la disminución del flujo sanguíneo durante las contracciones, a una situación previa de afectación por hipoxia crónica.

- **Inestabilidad térmica/hipotermia**

Los RN pequeños para la edad gestacional presentan inestabilidad térmica con tendencia a la hipotermia (225). Esta puede deberse a una menor reserva de nutrientes y menor cantidad de tejido graso, con lo que aumenta el intercambio calórico cuerpo-aire, agravado a su vez por la gran superficie corporal en relación al peso. También está implicada una menor reserva de catecolaminas.

- **Anomalías congénitas**

Se ha detectado un aumento del número de anomalías congénitas entre los RN pequeños para la edad de gestación (96,100).

- **Alteraciones metabólicas**

- Hipoglucemia: los RN con RCIU tienen mayor riesgo de hipoglucemia (175,225,226), siendo el riesgo máximo durante los tres primeros días de vida. Poseen menor cantidad de glucógeno y depósitos de tejido graso que los RN con peso adecuado a su edad de gestación, así como una alteración de la gluconeogénesis y cetogénesis (221), hecho que comienza ya en la vida intrauterina. Tras el nacimiento, las menores reservas de glucógeno, la disminución de respuesta de hormonas contrarreguladoras y la alteración de la acción de la insulina van a contribuir a la aparición de hipoglucemia (106). El riesgo de hipoglucemia será más alto cuanto mayor sea la afectación del crecimiento fetal. Así mismo, puede verse agravada en casos de asfixia o enfriamiento en el momento del parto. Por eso es importante el control del ambiente térmico en la sala de partos, para evitar la hipotermia inmediata al nacimiento. La hipoglucemia en ayuno es un problema cada vez menos importante debido al mejor conocimiento de estos niños y el manejo neonatal, que asegura un buen respaldo nutricional bien en forma de aporte intravenoso o alimentación intestinal precoces.
- Hiperglucemia: la hiperglucemia, que en ocasiones se observa en estos neonatos, puede estar en relación con alteraciones hormonales, como una menor concentración de insulina y concentraciones elevadas de cortisol y glucagón, así como velocidades de infusión de glucosa anormalmente elevadas.
- Hipocalcemia: estos RN están en riesgo de presentar hipocalcemia precoz, de aparición en los primeros dos o tres días de vida, principalmente si asocian otros factores de riesgo tales como la prematuridad o la asfixia perinatal.

- **Alteraciones hematológicas**

- Policitemia: los RN con RCIU tienen mayor riesgo de policitemia e hiperviscosidad sanguínea, aumentado dicho riesgo cuanto mayor es la restricción del crecimiento (227). Esta policitemia se ve influenciada por una mayor producción de eritropoyetina en respuesta a la situación de hipoxia crónica intrauterina (106).

- Trombocitopenia: otra de las patologías descritas con frecuencia en estos RN es la trombocitopenia (228). En un estudio reportan que la trombocitopenia (definida como plaquetas $<150.000/\mu\text{L}$) está presente en aproximadamente el 50% de los RN PEG con un riesgo 2,7 veces superior de presentarlo que los RN adecuados para la edad de gestación (AEG) (229). La principal causa de trombocitopenia precoz es la hipoxia fetal crónica secundaria a insuficiencia placentaria en el feto de madre con preeclampsia o el feto con RCIU y el desplazamiento en la médula ósea de la síntesis de plaquetas por la serie roja. En estos casos se ha observado una reducción de la megacariopoyesis y disminución de la trombopoyetina.

- **Patología respiratoria**

Existen diferentes factores que pueden influir en el hecho de que los RN con alteración del crecimiento fetal padezcan distrés respiratorio y requieran mayor soporte ventilatorio por dicha patología (100,221). La hipoxia crónica intrauterina puede inducir una remodelación de la vasculatura pulmonar, con predisposición a una mayor hipertensión pulmonar. Como se ha comentado, estos RN son más propensos a la hipoxia y depresión perinatal, lo que puede aumentar el riesgo de daño hipóxico al pulmón. Otro de los factores es la menor masa muscular, que los hace más propensos a la fatiga y fallo respiratorio. También se ha descrito una predisposición a enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad (225,230,231), en la que influirían múltiples factores como el menor nivel de antioxidantes y la exposición fetal a factores proinflamatorios.

- **Alteración del sistema inmune**

Estos niños pueden presentar una alteración de la inmunidad celular, describiéndose mayor riesgo de neutropenia en RN PEG. En un estudio de Christensen et al. (232) concluyen que la neutropenia inferior a $1.000/\mu\text{L}$ es más frecuente en los RN PEG con una duración aproximada de una semana, relacionándose más con la propia condición PEG que con la hipertensión materna.

- **Enterocolitis necrotizante**

Si bien la asociación entre enterocolitis necrotizante y RCIU no está clara, hay dos teorías que intentan explicarla. Una de las teorías defiende que la alteración del medio intrauterino va a dar lugar a una redistribución del flujo sanguíneo con la consiguiente alteración de la circulación mesentérica (106). Esta alteración de la circulación asociada a la situación de hipoxia fetal puede producir un daño hipóxico-isquémico del intestino que va a favorecer la aparición de enterocolitis. La otra se basa en que se produce una disminución de la longitud intestinal y de las vellosidades intestinales favoreciendo la enterocolitis (221).

- **Mortalidad**

Los RN con afectación del crecimiento fetal tienen mayor riesgo de mortalidad neonatal que los RN adecuados para la edad de gestación, tanto si son prematuros como si son a término (225). Al igual que ocurre con otras complicaciones, este riesgo aumenta cuanto mayor es la restricción del crecimiento. En un estudio que comparan la mortalidad de los RN pequeños para la edad gestacional

con alteración del doppler placentario frente a los que no tienen alteración del doppler, encuentran una mortalidad global de 7,76% frente al 1% (103). En otro estudio realizado en prematuros de 23 a 26+6 semanas de gestación la mortalidad era de 55,8% en los PEG frente a 36,5% en los No PEG ($p<0,001$), y excluyendo la mortalidad precoz (de las primeras 12 horas de vida) era del 46% frente a 29,3% ($p<0,001$) (99).

El grupo de prematuros tardíos también se ve afectado por un aumento de mortalidad en función de la relación peso para edad gestacional al nacimiento, así en un estudio llevado a cabo en RN mayores de 34 semanas de gestación se observa que los prematuros tardíos pequeños para la edad de gestación tienen un riesgo 44 veces superior de fallecer en el primer mes de vida y 21 veces superior en el primer año, comparado con los RN a término adecuados para la edad gestacional (233) (Figura 16).

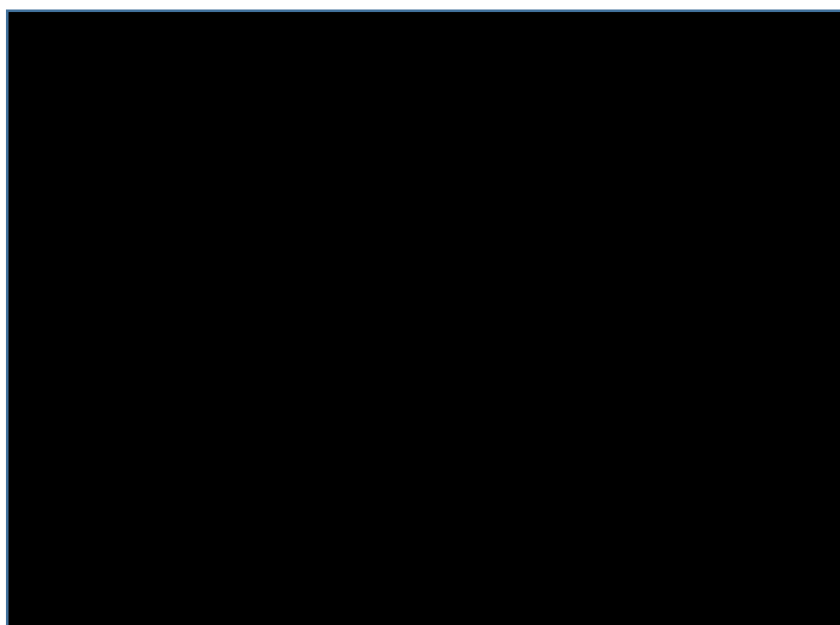


Imagen retirada para la versión online.
Disponible para consulta en la versión impresa en la Biblioteca Universitaria

1.5.2 Crecimiento y desarrollo

- **Restricción del crecimiento postnatal**

Tras el nacimiento se origina un crecimiento recuperador o *catch up*, fenómeno por el cual se produce una aceleración del crecimiento principalmente durante los primeros 12 meses de vida, de manera que la mayoría de estos niños logran alcanzar un tamaño normal en los dos primeros años. En los niños prematuros pequeños para la edad de gestación, este crecimiento recuperador puede verse retrasado (95).

Aproximadamente el 10-15% de los RN con RCIU no recuperan un peso y/o longitud normal durante los primeros dos o tres años de vida (143). Parece que este grupo está compuesto principalmente por aquellos RN que sufrieron una restricción del crecimiento desde etapas precoces de la gestación. La

afectación del número de células parece que pueda ser uno de los principales factores pronósticos. Aunque también podrían existir causas que afecten los sistemas endocrino-metabólicos implicados en el crecimiento, como la nutrición o la secreción de GH (hormona del crecimiento).

Tras el trabajo de Job (234), son múltiples los estudios realizados en base al tratamiento con GH en niños con RCIU. Esto ha dado lugar a la elaboración de protocolos de diagnóstico y tratamiento con GH recombinante (rhGH). En Europa, el tratamiento con rhGH está aprobado en aquellos niños pequeños para la edad de gestación que a los cuatro años no hayan tenido un crecimiento recuperador o *catch up*, y con talla inferior a -2,5 desviación estándar (percentil 1) y/o menor de -1 desviación estándar ajustada a la talla diana (95). El grado de respuesta depende de la dosis, la edad de inicio del tratamiento (mayor respuesta en más jóvenes) y el déficit de talla individual corregido por la talla diana.

Un estudio de von Beckerath et al. (103) que analizó la evolución de RN con peso al nacimiento por debajo del P10, comparando los grupos con alteración del doppler intrauterino frente a los que no tenían alteración del doppler, encontró una mayor alteración del crecimiento en el grupo con alteración del doppler, definida como peso menor del P10 a los dos años de edad corregida.

- **Adrenarquia y pubertad**

Las modificaciones del eje adrenal y gonadal durante el período prenatal pueden condicionar alteraciones en el proceso de la adrenarquia y de la pubertad. Los niños tienen mayor riesgo de hipospadias y criptorquidia, así como de cáncer testicular en la edad adulta (95). En el caso de las niñas pueden presentar pubarquia precoz, adelanto puberal, menarquia temprana y posteriormente síndrome de ovario poliquístico (95) así como disminución del tamaño uterino y ovárico y disfunción ovulatoria.

1.5.3 Neurodesarrollo

Los mecanismos subyacentes a la RCIU como se ha mostrado anteriormente, son heterogéneos. La mayoría de los casos se debe a insuficiencia placentaria, donde se produce una redistribución de los flujos sanguíneos con el objetivo de preservar el desarrollo del cerebro, de manera que los cambios observados en el doppler fetal son un reflejo de la adaptación que se va produciendo, pero esta adaptación podría no ser suficiente para la protección completa.

El menor número de neuronas, la alteración de migración y arborización neuronal y así como alteraciones de la corteza cerebral, son algunas de las anomalías del desarrollo cerebral del feto con RCIU que se han documentado en modelos animales.

Como hemos comentado, estos fetos tienen mayor riesgo de prematuridad y además son de menor peso al nacimiento, con lo que es más probable la necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, de manera que los factores de riesgo para un neurodesarrollo adverso se incrementan. En un estudio de Feldman et al. (235), los prematuros PEG mostraron al nacimiento un

estado menos organizado y perfiles neurocomportamentales menos maduros. Muchos trabajos relacionan el hecho de nacer con bajo peso para la edad gestacional con un aumento de alteraciones en las diferentes áreas del desarrollo de los niños prematuros (99,236-240), sin embargo los resultados entre los diferentes estudios no son uniformes. En un estudio de Guellec et al. (237) realizado en una cohorte de prematuros entre 24 y 32 semanas de gestación, concluyeron que en los prematuros entre 29-32 semanas de gestación, la condición de PEG en comparación con no PEG, se asocia con un mayor riesgo de dificultades cognitivas (OR=1,73; IC 95%: 1,12-2,69), síntomas de inatención e hiperactividad (OR=1,78; IC 95%: 1,10-2,89) y dificultades a nivel escolar (OR=1,74; IC 95%: 1,07-2,82). De Jesús et al. (99) estudiaron una cohorte de menores de 27 semanas de gestación en los que demuestran que los prematuros PEG en comparación con no PEG tienen un mayor riesgo muerte o alteraciones de neurodesarrollo, agrupando en dicho concepto alteración cognitiva, ceguera, sordera o parálisis cerebral (OR=3,91; IC 95%: 2,91-5,25). Sin embargo, otro estudio realizado por Streimis et al. (238) en prematuros menores de 28 semanas de gestación, concluye que sólo las niñas con una restricción severa del crecimiento presentan mayor riesgo de alteraciones del neurodesarrollo (definido mediante la escala de Desarrollo Bayley II) a los 24 meses de edad.

Kan et al. (241) evalúan una cohorte de niños muy prematuros a los ocho años de edad, señalando que la restricción del crecimiento intrauterino no se asoció con los resultados de neurodesarrollo a los ocho años. Sin embargo Guellec et al. (230) en otro estudio reciente de 2015, en una cohorte de niños muy prematuros, realizan una diferenciación de lo que catalogan como restricción simétrica (peso y PC < P20), restricción asimétrica (peso o PC < P20) y crecimiento normal (peso y PC > P20) y concluyen que la afectación simétrica tiene mayor riesgo de deficiencia cognitiva a los cinco años, tanto moderada (OR=1,65; IC 95%: 1,01-2,71) como severa (OR=2,61; IC 95%: 1,46-4,68), que la afectación asimétrica con compromiso de PC tiene mayor riesgo de deficiencia cognitiva severa (OR=2,07; IC 95%: 1,15-3,74) cosa que no ocurre en la afectación asimétrica por compromiso de peso.

El riesgo de neurodesarrollo adverso en los niños pequeños para la edad gestacional no se produce únicamente en los niños prematuros sino que la condición en sí misma conlleva un aumento del riesgo. Esto se ha demostrado en un metanálisis publicado en el año 2012 donde indican que los niños a término pequeños para la edad gestacional tienen un peor neurodesarrollo, con una puntuación de neurodesarrollo estandarizada 0,32 DE (IC 95%: 0,25-0,38) por debajo, en la comparación con la obtenida en niños a término adecuados para la edad gestacional (242). En un reciente estudio que evalúa el desarrollo en edad escolar de niños a término pequeños para la edad gestacional observan una asociación con problemas de atención o agresividad como incapacidad para esperar su turno (OR=1,17; IC 95%: 1,00-1,38) o destrucción de juguetes o libros (OR=1,15; IC 95%: 1,00-1,31) (243).

1.5.4 Síndrome metabólico del adulto

El síndrome metabólico se basa en la resistencia a la insulina y sus consecuencias a largo plazo como son la obesidad, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 o enfermedad cardiovascular.

Los estudios de Barker et al. (244-246) desde la década de los 80, relacionaron el ambiente intrauterino con la prevalencia de algunas enfermedades en el adulto, como aterosclerosis, hipertensión arterial

(HTA), accidente cerebrovascular, diabetes mellitus tipo 2 o dislipidemias, y es lo que se conoce como “Hipótesis de Barker”. Este síndrome metabólico expresado en la edad adulta tiene su origen en el denominado *programming fetal* (247). La noxa que actúa durante la vida intrauterina da lugar no sólo a la detención del crecimiento, sino que provoca una reprogramación morfológica y funcional para la supervivencia del feto durante la vida intrauterina que va a conllevar una maladaptación extrauterina. Esta reprogramación intrauterina da lugar al denominado fenotipo ahorrador en el que el feto prioriza el mantenimiento y adecuado funcionamiento de los órganos vitales en detrimento del resto, con la consiguiente detención del crecimiento e incluso hipoplasia de parénquimas orgánicas como el hígado o el páncreas.

Tras el nacimiento, va a cambiar por completo el entorno en el que se encuentra el RN, con acceso a nutrientes sin restricción y escaso gasto energético, pero sin embargo su programación continúa siendo fenotipo ahorrador. Así pues, sufre una maladaptación a la vida extrauterina con aumento de la grasa central y resistencia a la insulina dando lugar a un aumento del riesgo de enfermedades metabólicas en la edad adulta. Si bien, muchas de estas enfermedades pueden detectarse ya en la infancia.

Un rápido crecimiento recuperador postnatal es un factor de riesgo añadido para obesidad. Los niños que sufren un crecimiento recuperador rápido tienen mayor peso y mayor proporción de grasa central, que viene determinado por un déficit en la captación de glucosa a nivel del músculo esquelético con un aumento compensador del número de adipocitos y el consiguiente acúmulo de masa grasa. Estos niños tienen una menor cantidad de masa magra y una mayor cantidad de masa grasa, principalmente abdominal.

Como hemos comentado, los niños pequeños para la edad de gestación tienen mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, debido a una resistencia a la insulina junto con una disminución de las células beta del páncreas y su capacidad para producir insulina (247). El aumento de resistencia a la insulina puede objetivarse desde el primer año de vida y es más acusado en los niños que experimentan un rápido crecimiento postnatal (95,247).

Existe un riesgo aumentado de hipertensión arterial, accidente cerebrovascular o patología coronaria. Esta tendencia a la hipertensión arterial y la patología coronaria se debe a cambios inducidos en la vasculatura arterial como la menor composición de elastina, a alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y a alteraciones de la función renal por menor número de nefronas (247).

La lactancia materna debido a su menor contenido calórico es de elección para la correcta nutrición de estos niños al menos durante los primeros seis meses de vida con el fin de evitar la sobrealimentación y el rápido crecimiento posterior que favorecerían la aparición del síndrome metabólico (95). Se recomienda que la introducción de la alimentación complementaria se realice según el patrón habitual y posteriormente una dieta lo más equilibrada y saludable posible con el fin de evitar la obesidad.

2 HIPÓTESIS

Hipótesis general

Los prematuros que nacen pequeños para la edad gestacional tienen mayor morbimortalidad a corto y medio plazo, peor crecimiento postnatal y peor neurodesarrollo, que los prematuros que nacen con peso adecuado para la edad de gestación.

Hipótesis nula

Los prematuros que nacen pequeños para la edad gestacional no tienen mayor morbimortalidad a corto y medio plazo, peor crecimiento postnatal y peor neurodesarrollo, que los prematuros que nacen con peso adecuado para la edad de gestación.

Hipótesis operativa

Estudiar la morbimortalidad a corto y medio plazo, el crecimiento postnatal y el neurodesarrollo en los prematuros pequeños para la edad gestacional, frente a los recién nacidos prematuros de peso adecuado para la edad de gestación.

3 JUSTIFICACIÓN

La prematuridad es uno de los mayores desafíos de la Medicina Perinatal, ya que conlleva en sí misma un alto riesgo de mortalidad y morbilidad, tanto a corto como largo plazo, incluso en la edad adulta.

La restricción del crecimiento intrauterino puede deberse a diferentes causas. En la mayoría de ellas refleja una adaptación del feto a un medio hostil, lo que puede inducir mayor riesgo de complicaciones posteriores incluso en la edad adulta. Estudios epidemiológicos recientes han mostrado que el “síndrome metabólico” descrito en el adulto con obesidad, resistencia a la insulina, diabetes y enfermedad cardiovascular, es más frecuente en los adultos con antecedentes de RCIU.

Se estima que la incidencia de crecimiento intrauterino restringido es seis veces mayor en países en vías de desarrollo, donde es necesario un esfuerzo y actuación conjunta por parte del sector médico y social para intentar disminuir su incidencia (220). En los países desarrollados, la incidencia de prematuridad y de RCIU, han mostrado un aumento exponencial en las últimas décadas.

Si bien prematuridad y RCIU hacen referencia a dos situaciones completamente diferentes, no son independientes entre sí y a menudo tienden a asociarse y comparten morbilidades. Ante las implicaciones que ambas situaciones pueden tener en el desarrollo posterior de estos niños, la no existencia de estudios en la población de Guipúzcoa y que la mayoría de estudios se han realizado en RN muy prematuros (menores de 32 semanas de edad gestacional) o de muy bajo peso al nacer (inferior a 1.500 g), nos ha llevado a estudiar la situación en nuestro medio poblacional.

Las características de los prematuros, así como su evolución, son diferentes según el grado de prematuridad. Es por ello que estimamos de interés investigar dos grupos estratificados por edad gestacional, los <32 semanas de gestación y los ≥32 semanas de gestación, como dos grupos separados.

Entendemos que todos estos motivos justifican este Proyecto de Investigación, y que los resultados obtenidos en él deberían tener aplicabilidad en el manejo y seguimiento de los recién nacidos prematuros pequeños para su edad gestacional, como Proyecto de Investigación traslacional.

4 OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar la morbilidad y mortalidad en los dos primeros años de vida en los RN prematuros pequeños para la edad de gestación.

Objetivos secundarios

Establecer la frecuencia de RN prematuros PEG.

Identificar los factores de riesgo de nacer PEG.

Evaluar el crecimiento en los RN prematuros PEG hasta los 24 meses de edad corregida.

Evaluar el neurodesarrollo en RN prematuros PEG a los 24 meses de edad corregida.

Identificar factores de riesgo de un peor neurodesarrollo en el prematuro pequeño para la edad gestacional.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño

Estudio observacional, prospectivo, longitudinal, de recién nacidos prematuros pequeños para la edad de gestación.

5.2 Ámbito

Unidad de Neonatología del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España.

El HU Donostia es el centro de referencia de parto de alto riesgo para el Territorio Histórico de Guipúzcoa y en él se atiende una media de 4.200 partos al año, siendo partos prematuros aproximadamente el 9,5%. La Unidad de Neonatología es una unidad de nivel IIIB, compuesta por una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, dotada con 12 puestos, y una Unidad de Cuidados Medios, dotada con 28 puestos. Así mismo, cuenta con una Unidad de Cuidados Mínimos, dotada con dos puestos, ubicada dentro de la propia Unidad Neonatal en la que se atienden aquellos RN que precisan observación y cuidados durante un máximo de 12 horas.

5.3 Sujetos

Todos los sujetos se seleccionaron entre los RN prematuros (edad gestacional inferior a 37 semanas), nacidos en el HU Donostia, durante un periodo de 30 meses consecutivos, entre las fechas comprendidas entre 1/12/2010 y 31/05/2013.

5.3.1 Grupo 1 (PEG)

Incluyen todos los RN prematuros con percentil de peso al nacimiento por debajo de P10, según tablas de crecimiento de Olsen et al. (2010) (120), que cumplían todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión (Figura 17).

La identificación se realizó de forma retrospectiva mediante revisión de historias clínicas. Se contactó telefónicamente con las familias para explicar las características del estudio, citando a las mismas a los 24 meses de edad corregida en el HU Donostia para la valoración requerida.



Imagen retirada para la versión online.
Disponible para consulta en la versión impresa en la Biblioteca Universitaria

Incluye RN prematuros con percentil de peso al nacimiento entre el P10 y P90, según tablas de crecimiento de Olsen et al. (2010) (120), que cumplieran todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión (Figura 18).



Imagen retirada para la versión online.
Disponible para consulta en la versión impresa en la Biblioteca Universitaria

En este grupo se establecen dos subgrupos:

- Subgrupo 1, todos los prematuros <32 semanas de gestación que cumplieran las características anteriormente mencionadas.
- Subgrupo 2, prematuros edad gestacional ≥ 32 semanas: se seleccionó una cohorte donde se incluyó un RN de mismo sexo y misma semana de gestación que hubiera nacido en el mismo día o inmediatamente posterior al RN incluido en la cohorte del grupo PEG, que cumplieran las características anteriormente mencionadas.

Al igual que en el grupo PEG, tras contacto telefónico en el que se informa a la familia sobre las características del estudio, se citó a las mismas a los 24 meses de edad corregida en el HU Donostia.

5.4 Criterios de inclusión y exclusión

5.4.1 Criterios de inclusión

- **Grupo 1**

Grupo (PEG) constituido por RN prematuros pequeños para la edad gestacional:

- RN vivos, nacidos en el HU Donostia.
- Edad gestacional comprendida entre 24 semanas más 0 días y 36 semanas más 6 días, ambas incluidas.
- Percentil de peso al nacimiento menor de P10 según tablas de Olsen et al. (2010) (120).
- Consentimiento informado firmado por parte de los padres y/o tutores legales.

- **Grupo 2**

Grupo formado por RN prematuros adecuados para la edad gestacional.

- RN vivos, nacidos en el HU Donostia.
- Edad gestacional comprendida entre 24 semanas más 0 días y 36 semanas más 6 días.
- Percentil de peso al nacimiento P10-90 según tablas de Olsen et al. (2010) (120).
- Consentimiento informado firmado por parte de los padres y/o tutores legales.

5.4.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión son los mismos para ambos grupos:

- Malformaciones congénitas mayores.
- Cromosomopatías.
- Enfermedades metabólicas
- Inmunodeficiencias congénitas graves.
- Embarazo no controlado con imposibilidad de determinar la edad gestacional.
- Falta de cumplimentación de los criterios de inclusión.
- Falta de cumplimentación del consentimiento informado y/o declinación de participación voluntaria.

5.5 Planificación y desarrollo del estudio

El cronograma del estudio para ambos grupos ha sido el mismo.

- **Bases de datos.** En primer lugar, se ha elaborado un listado de RN vivos prematuros, nacidos entre las fechas comprendidas en el estudio, a partir de una base de datos interna de la Unidad de Neonatología que permitía exportar datos básicos como peso, semanas de gestación y sexo. En base a evitar errores de los datos y/o falta de inclusiones, este listado se ha cruzado con el registro hospitalario de partos del HU Donostia.
- **Cálculo de la edad gestacional.** La edad gestacional se ha calculado, según el protocolo vigente, mediante la fecha de última regla corregida por la ecografía del primer trimestre cuando existen discrepancias.

En los casos en que la gestación ha sido mediante técnicas de reproducción asistida en las que se conoce con exactitud el momento de la fecundación, se denomina edad concepcional, que sería el tiempo transcurrido desde el día de la concepción hasta el día del nacimiento. A esta edad concepcional se suman dos semanas para el cálculo de la edad gestacional. La aplicaremos para determinar la edad del feto intraútero o la del RN en el momento del nacimiento.

- A partir de ese listado se comprueban los percentiles de peso al nacimiento para la edad gestacional de todos ellos.

- Una vez identificado el grupo de pacientes pequeños para la edad gestacional, se comprueba mediante revisión de la historia clínica que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. La captación de los pacientes se realiza mediante un primer contacto vía telefónica en el que se informa a la familia sobre las características del estudio y la posibilidad de participación de su hijo en el mismo. El reclutamiento de los pacientes se realizó entre noviembre 2012 y junio 2013. Tras la aceptación de participación se informa a la familia sobre la fecha aproximada de valoración (para lo cual se estima la edad corregida) y se incluyen en el programa de citas.
- **Cálculo de edad corregida.** La edad corregida representa la edad del niño desde la fecha esperada de parto, las 40 semanas de edad gestacional. Corresponde por lo tanto a la edad cronológica corregida por la prematuridad (Figura 19).

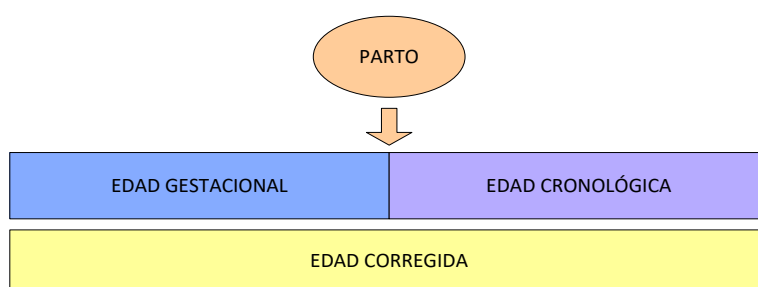


Figura 19. Cálculo de la edad corregida.

- Posteriormente se selecciona el grupo de pacientes de peso adecuado para la edad gestacional al nacimiento, candidatos a participar en el estudio y se procede del mismo modo que en el grupo anterior para el reclutamiento de los mismos.
- Una vez obtenido el listado de posibles participantes, se elabora el programa de seguimiento particular de cada caso. El día de valoración se programa a partir de los 24 meses de edad corregida, lo más cercano posible a esa fecha, intentando coincidir la valoración de neurodesarrollo y general en el mismo día. Esto no siempre ha sido posible y en alguna ocasión se han realizado ambas valoraciones en diferentes fechas. Se permite una desviación máxima de 15 días desde el cumplimiento de los 24 meses de edad corregida para la realización de ambas valoraciones.
- Revisión de historias clínicas. La revisión de las historias se realiza previo a la visita para conocer la situación clínica de los niños.
 - Se realiza la revisión de la historia clínica materna, para obtener datos de la gestación y parto.
 - Se realiza la revisión de la historia clínica del RN, para obtener datos de morbilidad durante el ingreso en la Unidad Neonatal.

- Revisión de la historia clínica hospitalaria desde el alta en la Unidad Neonatal hasta el momento de la valoración para obtener datos de valoraciones por especialistas como puede ser Neumología, Neuropediatría, Oftalmología u Otorrinolaringología (ORL).
- Valoración a los 24 meses de edad corregida
 - En primer lugar, se realiza una entrevista con los padres en la que se les vuelve a informar sobre las características del estudio (anexo 1) y consentimiento informado.
 - Firma del consentimiento informado para participación en el estudio (anexo 2).
 - A continuación, junto a uno o ambos progenitores, se procede a la realización de la escala BSID-III, bajo enmascaramiento (el evaluador fue ciego a la condición del paciente).
 - Finalmente, se realiza la entrevista con la familia y se toman las medidas antropométricas al paciente. En la entrevista familiar se incorporan los hábitos de consumo y estado de salud materno, características sociodemográficas, peso y altura de ambos progenitores y estado de salud del niño durante sus dos primeros años de vida.

5.6 Diagrama de flujo de pacientes

Desde el 1 de diciembre de 2010, fecha de inicio del periodo estudio hasta el 31 de mayo de 2013, nacieron 10.667 recién nacidos vivos en el HU Donostia. De estos, fueron prematuros el 8,88%, que corresponde a un total de 948 neonatos.

5.6.1 Grupo 1

En las fechas comprendidas en el estudio en el HU Donostia nacen vivos 158 prematuros con peso al nacimiento por debajo del P10, lo que equivale al 16,66% del total de los prematuros nacidos.

De ellos 34 son <32 semanas de gestación y 124 son ≥32 semanas de gestación. Diez de los 158 no pudieron ser incluidos en el estudio: uno de los niños por cambio de domicilio a otro país y hubo un total de nueve RN que no se incluyeron porque presentaban criterios de exclusión: uno por cardiopatía congénita y los otros ocho por no autorización a participar en el mismo. Todos los no incluidos pertenecen al grupo de prematuros moderados y tardíos (Figura 20). Por lo tanto el Grupo 1 (PEG) está formado por 148 pacientes. Todos ellos fueron evaluados en el periodo neonatal. A los 24 meses fueron evaluados 144 pacientes, ya que tres pacientes <32 semanas de gestación fallecieron y un paciente ≥32 semanas de gestación se perdió por cambio de domicilio.

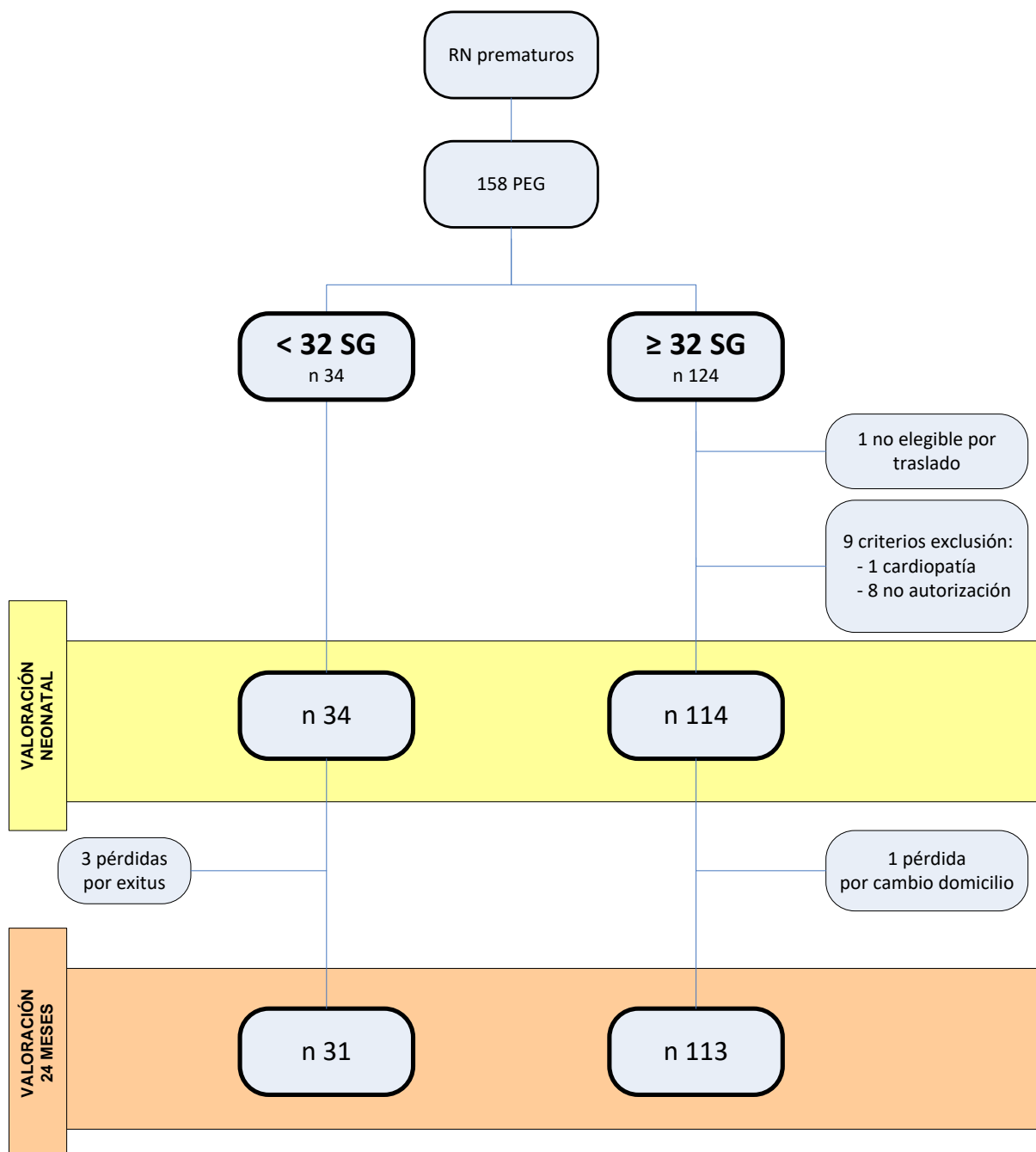


Figura 20. Diagrama de flujo del Grupo 1.

RN: recién nacido. PEG: pequeño para la edad gestacional. SG: semanas de gestación. n: número de pacientes.

5.6.2 Grupo 2

En el grupo de RN de peso adecuado para la edad gestacional, el criterio de selección de los pacientes a incluir, varía en función de las semanas de gestación (Figura 21).

- **<32 semanas de gestación.** En el grupo de menores de 32 semanas de gestación todos los RN vivos en el HU Donostia en las fechas comprendidas en el estudio, serían candidatos a participar en el mismo. Nacieron 94 neonatos con estas características de los cuales no se incluyeron en el estudio 18: a seis de ellos no se les pudo ofrecer participar en el estudio (cuatro por cambio de domicilio a otro país o comunidad autónoma y dos por imposibilidad de localización); de los 88 restantes, 12 presentan criterios de exclusión (seis por malformaciones congénitas mayores, dos de ellos fallecidos en las primeras horas de vida, uno por síndrome de Prader Willy y cinco por no autorizar a participar). Los 76 RN restantes fueron evaluados en el periodo neonatal. A los 24 meses fueron evaluados 73 pacientes, ya que dos pacientes fallecieron y un paciente se perdió por abandono.
- **≥32 semanas de gestación.** En el grupo de ≥32 semanas de gestación el criterio para participación en el estudio es que una vez cumplidos los criterios de inclusión principales, los padres o tutores legales acepten la participación en el mismo y firmen el consentimiento informado. En el caso de no aceptar se pasa al siguiente paciente elegible que nazca inmediatamente posterior y que acepte la participación. Según este criterio, en ocho ocasiones el primer paciente elegible rehusó participar en el estudio, de manera que se pasó a elegir el siguiente paciente y en uno de esos ocho hubo que elegir al tercer posible candidato porque el segundo también rehusó participar en el estudio. Se evaluaron 114 RN en el periodo neonatal y 113 a los 24 meses ya que hubo una pérdida por exitus.

El grupo 2 está formado por lo tanto por 190 RN para la evaluación neonatal, 76 RN <32 semanas de gestación y 114 RN ≥32 semanas de gestación. A los 24 meses se evaluaron un total de 186 RN, 73 RN <32 semanas de gestación y 113 RN ≥32 semanas de gestación.

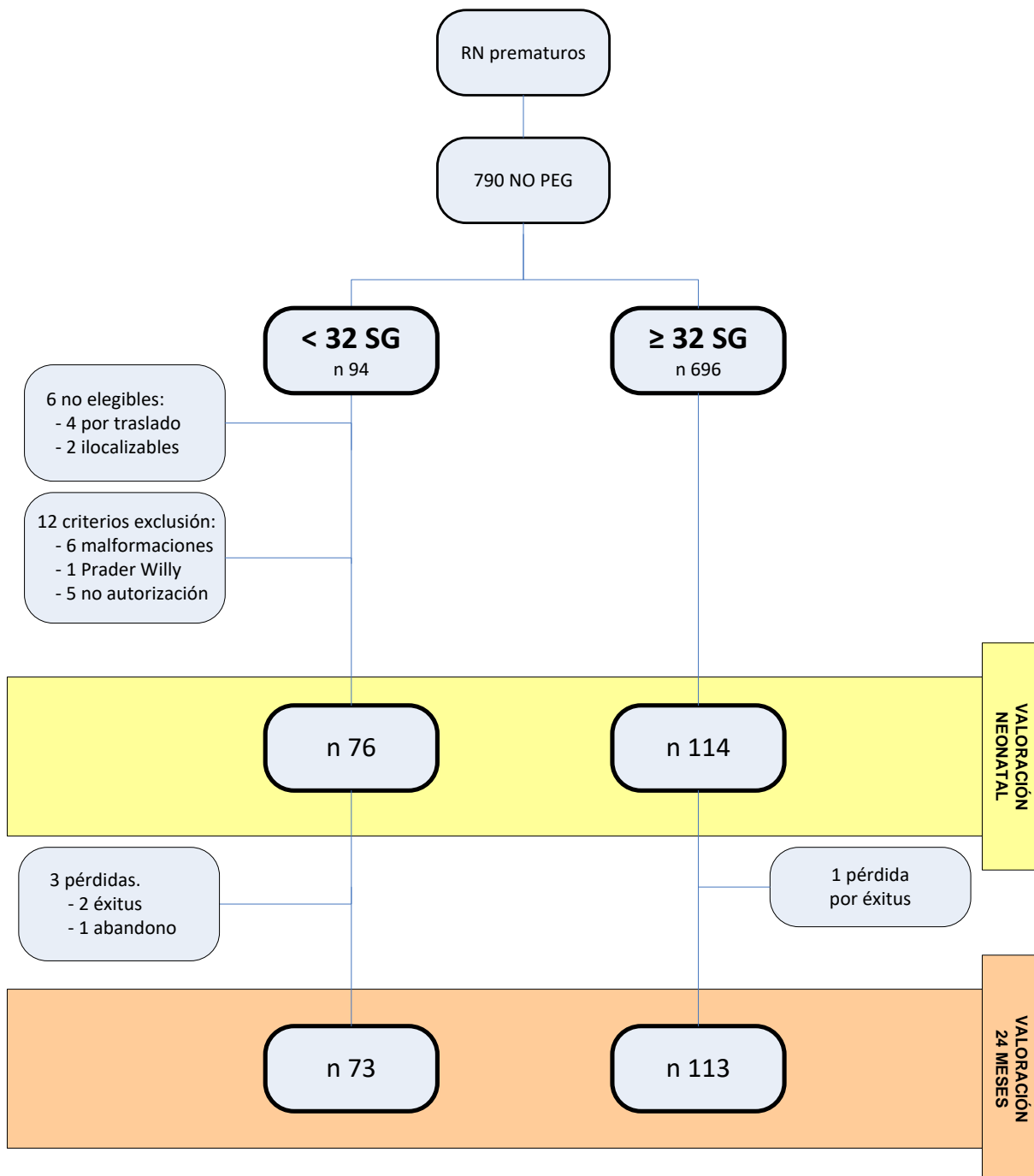


Figura 21. Diagrama de flujo del Grupo 2.

RN: recién nacido. PEG: pequeño para la edad gestacional. SG: semanas de gestación. n: número de pacientes.

5.7 Variables

5.7.1 Maternas y obstétricas

Se han recogido aquellos datos maternos en relación al estado de salud, datos demográficos, situación socioeconómica, hábitos de consumo, gestación y parto.

Datos sociodemográficos y hábitos de consumo

- Etnia de la madre: caucásica, negra, latinoamericana, arábiga.
- Lugar de residencia (área Donostia, Guipúzcoa Este, Guipúzcoa Oeste, Otros: Navarra, Bizkaia, Francia)
- Región de origen de la madre
- Nivel de estudios de la madre y nivel de estudios del otro progenitor y nivel socioeconómico: ingresos anuales en el hogar (Tabla 7)

Tabla 7. Categorías de nivel de estudios y nivel socioeconómico

Nivel de estudios	Nivel socioeconómico
Sin estudios	Menos de 12.000 €
Estudios terminados antes de los 15 años	Entre 12.000-24.000 €
Estudios terminados a los 15-16 años	Entre 24.000-36.000 €
Estudios posteriores sin ser universitarios	Entre 36.000-48.000 €
Estudios universitarios	Más de 48.000 €

Datos pregestacionales y de la gestación actual

- Edad materna
- Peso, altura e índice de masa corporal (IMC) materno
- Número de gestaciones previas, abortos y partos. Tiempo transcurrido entre la última gestación y la actual.
- Antecedente de hijo previo pequeño para la edad de gestación
- Gestación única *versus* (vs) múltiple. En caso de gestación múltiple, tipo de gestación (gemelar bicorial biamniótica, gemelar monocorial monoamniótica, gemelar monocorial biamniótica, triple).
- Reproducción asistida (Figura 22)

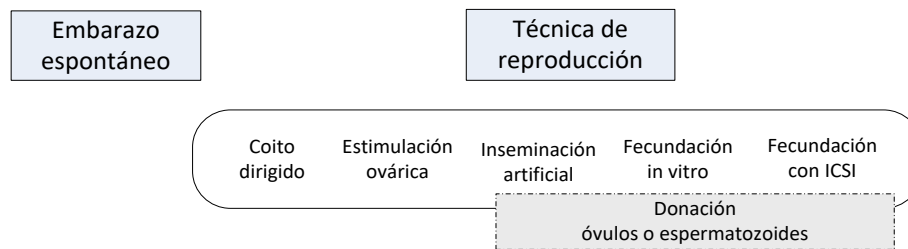


Figura 22. Técnica de embarazo.

- Patología materna previa a la gestación y patología gestacional (Tabla 8)

Tabla 8. Variables de patología previa a la gestación y patología gestacional.

Patología previa a la gestación	Patología gestacional
Hipertensión arterial	Hipertensión arterial
Malnutrición crónica	Preeclampsia
Insuficiencia renal	Diabetes gestacional
Diabetes insulino dependiente	Hipotiroidismo gestacional
Cardiopatía cianógena	Amenaza de parto prematuro
Neumopatía restrictiva	Otros
Enfermedad autoinmune	
Hiperhomocisteinemia	
Hipotiroidismo	
Anemia severa	
Trombofilia	

- Patología uterina, de cordón y placentaria (Tabla 9)

Tabla 9. Variables de patología uterina y de cordón y patología placentaria.

Patología uterina y cordón	Patología placentaria
Miomas	Placenta pequeña, calcificada
Útero bicorne	Placenta infartada
Inserción velamentosa	Hematoma retroplacentario
Otras patologías	Tratamiento lasser
	Placenta previa
	Desprendimiento agudo de placenta
	Otros

- Infección vírica o por protozoos en la gestación (rubeola, CMV, VIH, toxoplasma, gripe).
- Alguno de los siguientes datos de corioamnionitis materna:
 - Leucocitosis con aumento de proteína C reactiva
 - Fiebre materna
 - Anatomía patológica
 - Cultivo placentario
- Maduración pulmonar con corticoides prenatales. Se recoge si se han administrado o no corticoides y en el caso de haber recibido tratamiento si es un tratamiento completo o incompleto. Se considera tratamiento completo dos dosis de corticoide previos al parto.
- Existencia de diagnóstico prenatal de oligoamnios mediante el estudio ecográfico. En caso de oligoamnios, se recoge también el momento del diagnóstico (edad gestacional) y el tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta el parto.
- En cuanto a los datos de crecimiento fetal, se recoge si existe diagnóstico de alteración del crecimiento fetal con las siguientes posibilidades diagnósticas (Figura 23) para gestaciones únicas y múltiples bicoriales:

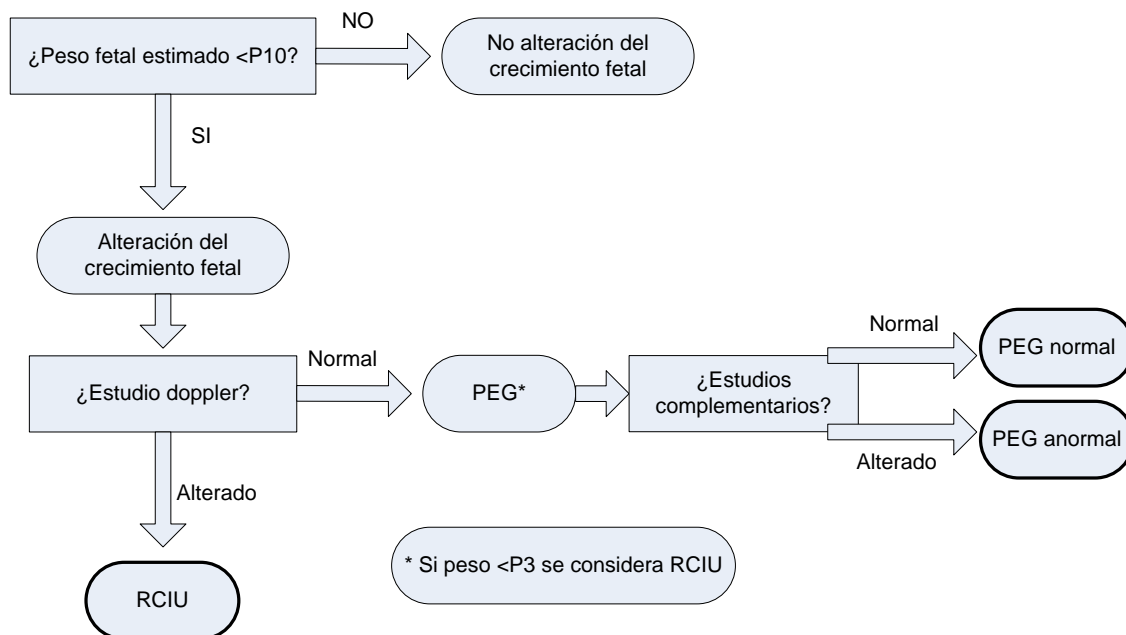


Figura 23. Procedimiento diagnóstico de alteración del crecimiento fetal.

PEG: pequeño para la edad gestacional. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

Sin alteración del crecimiento. Feto con un crecimiento adecuado en el que el peso fetal estimado se encuentra por encima del P10.

PEG normal. Feto con un peso fetal estimado entre P3 y P10 sin alteraciones del doppler, y sin diagnóstico prenatal de infecciones o cromosopatías que justifiquen la alteración de dicho crecimiento.

PEG anormal. Feto con un peso fetal estimado entre P3 y P10 sin alteraciones del doppler, con diagnóstico prenatal de infecciones o cromosopatías que justifiquen la alteración de dicho crecimiento.

Feto con RCIU. Feto con peso fetal estimado <P3 o <P10 con alteraciones del doppler.

Se registra el grado máximo evolutivo de RCIU que ha alcanzado. Así, en función del estudio doppler y el peso fetal estimado se establecen las siguientes categorías diagnósticas:

RCIU tipo I: peso fetal estimado <P3 sin alteraciones del doppler.

RCIU tipo II: peso fetal estimado <P10 con doppler tipo II (aumento moderado de resistencia placentaria sin signos de redistribución; IP de arteria umbilical >P95).

RCIU tipo III: peso fetal estimado <P10 con doppler tipo III (aumento severo de resistencia placentaria sin signos de redistribución; arteria umbilical con flujo diastólico ausente)

RCIU tipo IV: peso fetal estimado <P10 con doppler tipo IV (signos de redistribución hemodinámica; vasodilatación cerebral; IP de arteria cerebral media <P5)

RCIU tipo V: peso fetal estimado <P10 con doppler tipo V (alteración hemodinámica grave; cualquiera de los siguientes criterios: arteria umbilical con flujo reverso, vena umbilical pulsátil, ductus venoso con flujo ausente o reverso).

- En cuanto a los datos de crecimiento fetal para gestaciones monocoriales el protocolo diagnóstico varía siguiendo los siguientes criterios:
 - Todo feto con percentil <P10 se cataloga como RCIU.
 - El grado RCIU se categoriza en función del estudio doppler de la arteria umbilical:
 - RCIU tipo I: doppler normal.
 - RCIU tipo II: flujo diastólico reverso o ausente constante.
 - RCIU tipo III: flujo diastólico reverso o ausente intermitente.
- De los pacientes con diagnóstico prenatal de RCIU se recogen diferentes datos:
 - Semana gestacional en el momento del diagnóstico.
 - Tiempo que transcurre desde el diagnóstico de RCIU hasta el parto.
- Se recoge si existe afectación de la arteria cerebral media en el estudio doppler y en caso de que esto ocurra, también se recoge el momento al diagnóstico (edad gestacional) y el tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta el parto.

Datos de parto

- Rotura de membranas artificial o espontánea y duración de la misma.
- Comienzo de parto: desconocido, sin trabajo de parto, espontáneo, inducción: en caso de que el parto sea inducido se recoge el motivo de inducción entre los que se encuentran (HTA, alteración del doppler, rotura prematura de membranas, oligoamnios severo, RCIU-PEG, corioamnionitis, alteración del gemelo, desconocido, otras causas).
- Tipo de parto: vaginal eutócico, vaginal con ventosa, vaginal con forceps o espátulas, cesárea, gran extracción.
- Riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto, por alteración del registro cardiotocográfico (RCTG), sospecha de desprendimiento de placenta, rotura uterina.
- Tipo de anestesia durante el parto: sin anestesia, local, regional (epidural o raquídea), general.
- Existencia o no de episiotomía.
- Presentación de parto: cefálica, transversa, nalgas, pies, no consta.
- Cordón umbilical: normal, patológico o no consta el estado del cordón. En el caso de existir patología del cordón se recoge el tipo de patología (cordón corto, circular de cordón, nudo de cordón, prolapso de cordón, inserción velamentosa del cordón).
- Líquido amniótico: claro, teñido, sanguinolento o no consta.
- Se recoge si la madre ha recibido tratamiento farmacológico periparto y de cual se trata (antibioterapia, sulfato de magnesio, atosiban, adalat, oxitocina, otros).
- pH de cordón.

5.7.2 Neonatales

- Se recoge si el RN presenta alguna anomalía congénita o si se detecta alguna alteración cromosómica.
- Orden de nacimiento: feto único, primer gemelo, segundo gemelo, primer trillizo, segundo trillizo, tercer trillizo.
- Test de Apgar al minuto y los cinco minutos.
- Necesidad de reanimación o no en sala de partos. En aquellos casos que hayan precisado reanimación se recoge el grado máximo de reanimación que ha precisado: oxígeno, CPAP (presión positiva continua en la vía aérea administrada con bolsa-mascarilla), PPI (presión positiva intermitente en la vía aérea administrada con bolsa-mascarilla), intubación, masaje cardiaco o administración de adrenalina.
- Índice de CRIB.

- Dentro de la evolución respiratoria del RN durante su ingreso en la Unidad Neonatal se analiza:
 - Si han recibido surfactante o no y en el caso de haberlo recibido, el número de dosis.
 - Necesidad de soporte respiratorio o no. En el caso de que haya precisado algún tipo de soporte se recoge cual es el soporte respiratorio máximo que ha recibido catalogando los grados de la siguiente manera:
 - Oxígeno
 - nCPAP (presión positiva continua nasal)
 - nIPPV (presión positiva intermitente nasal)
 - Ventilación mecánica invasiva convencional (VMC)
 - Ventilación de alta frecuencia (VAFO)
 - Duración de ventilación mecánica invasiva.
 - En cuanto a los sujetos que han recibido ventilación mecánica no invasiva, tanto si es como primera opción o como continuación del soporte tras retirada de la ventilación mecánica invasiva, se recoge el número de días que han recibido este soporte. En esta categoría de ventilación no invasiva se han agrupado la modalidad de nCPAP, nIPPV y el soporte con cánulas de alto flujo a más de 2 lpm.
 - Días de oxigenoterapia [contabilizando día como oxígeno más de 12 horas con fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) > 21%].
 - Diagnóstico de patología respiratoria aguda en el ingreso: neumonía/neumonitis, enfermedad de membrana hialina, taquipnea transitoria, neumotórax, otros).
 - Displasia broncopulmonar: para el diagnóstico de DBP se han seguido los criterios siguientes (25):
 - Necesidad de FiO_2 >21% durante 28 días o más.
 - Edad de valoración de la severidad:
 - En <32 SG: se evalúa la situación a las 36 semanas de edad postmenstrual o en el momento del alta hospitalaria si el alta se produce antes de esa edad.
 - En \geq 32 SG: se evalúa la situación a los 56 días de edad postnatal o en el momento del alta hospitalaria si se produce antes de esa edad.
 - Evaluación de la gravedad:
 - Leve: FiO_2 21% en el momento de la valoración.
 - Moderada: FiO_2 >21% y <30% en el momento de la valoración.
 - Grave: FiO_2 >30%, o nCPAP o ventilación mecánica en el momento de la valoración.

- Así mismo, se han recogido aquellos niños que, aún sin cumplir el criterio de oxigenoterapia 28 días ($FiO_2 > 21\%$ durante 12 horas), sí han recibido soporte ventilatorio durante un tiempo prolongado y a las 36 semanas de edad gestacional corregida presentaban algún tipo de soporte respiratorio.
- A nivel hematológico se recogen diferentes variables:
 - Leucopenia: definido como recuento total de leucocitos inferior a $5.000/\mu L$.
 - Neutropenia: definido como recuento total de neutrófilos inferior a $1.500/\mu L$.
 - Trombocitopenia: recuento total de plaquetas menor de $100.000/\mu L$.
 - Anemia: definido como cifra de hemoglobina inferior a $12,5g/dL$.
 - Así mismo, se ha recogido el porcentaje de hematocrito y eritroblastos.
- En cuanto a la repercusión hemodinámica durante el ingreso se han recogido las siguientes variables:
 - Necesidad de soporte con fármacos inotrópicos durante los primeros días de vida.
 - Presencia de DAP detectado mediante ecocardiografía en aquellos pacientes que han presentado clínica o exploración física compatibles. En aquellos casos que se objetiva DAP se recoge si ha recibido tratamiento farmacológico y/o quirúrgico.
- Dentro de la patología infecciosa, se analiza la incidencia de sepsis vertical, entendida como aquella producida por gérmenes del canal vaginal que acceden al RN bien por vía ascendente o bien en el canal del parto, o sepsis nosocomial, entendida como aquella producida por gérmenes del ámbito hospitalario. En ambos casos se han definido dos situaciones diferentes:
 - Sepsis clínica y analítica sin confirmación bacteriológica: signos clínicos compatibles y aumento de reactantes de fase aguda con hemocultivo negativo.
 - Sepsis con confirmación bacteriológica: manifestaciones clínicas con hemocultivo positivo. En estos casos se ha recogido el germen responsable del cuadro.
- Ecografía cerebral.
 - Dentro de los hallazgos ecográficos hemos diferenciado los siguientes:
 - Dilatación ventricular leve
 - Asimetría ventricular
 - Hemorragia intraventricular grado I-II
 - Hemorragia intraventricular grado III-IV
 - Leucomalacia periventricular
 - Válvula de derivación ventrículo-peritoneal
 - Aumento del espacio subaracnoideo

- Disminución del volumen cerebral. Se han agrupado bajo este concepto los hallazgos ecográficos de dilatación ventricular, asimetría ventricular y aumento del espacio subaracnoideo.
- Retinopatía de la prematuridad. Criterio de la clasificación internacional de la retinopatía del prematuro (34).
- Alteraciones del metabolismo durante los primeros días de vida:
 - Hipoglucemia: definida como glucemia en plasma medida en laboratorio < 45 mg/dL.
 - Hiperglucemia: definida como glucemia plasmática mayor de 180 mg/dL. En este caso se recoge así mismo si ha precisado tratamiento con insulina o no.
- Enterocolitis necrotizante y severidad de la misma según los criterios de Bell y necesidad de tratamiento (antibióterapia, drenaje peritoneal, intervención quirúrgica).
- Variables relacionadas con la nutrición recogidas en los menores de 32 semanas de gestación:
 - Edad en días en que alcanza la nutrición enteral exclusiva.
 - Porcentaje máximo de pérdida ponderal y a qué edad (días de vida).
 - Recuperación del peso de nacimiento (días de vida).
 - Si a la semana de vida tiene aporte calórico de > 90 Kcal/kg/día (contabilizando tanto el aporte enteral como el intravenoso).
- Estancia hospitalaria: en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Unidad de Cuidados Medios y estancia total en la Unidad Neonatal.
- En el caso de exitus, causa y edad.

5.7.3 Valoración a los 24 meses de edad corregida

5.7.3.1 Valoración general

Realizada por la doctoranda, especialista del Servicio de Pediatría del HU Donostia, acreditada en Neonatología, esta valoración se programó a partir de los 24 meses de edad corregida, lo más cercano posible a esa fecha. Como todos los niños no han sido valorados en el mismo momento, se ha recogido la edad cronológica y la edad corregida en el momento de la valoración.

- Necesidad de ingreso hospitalario desde el alta hospitalaria hasta la edad de valoración. Se recoge si han precisado ingreso, número de ingresos, a qué edad, motivo y duración.
- Si ha acudido a guardería y la duración de la misma (contabilizada en meses, desde el inicio de la guardería hasta la valoración).
- Patología digestiva. Se recoge si presenta alguna patología digestiva reseñable en el momento de la valoración y si precisa tratamiento (reflujo gastroesofágico con tratamiento, intolerancia a proteínas de leche de vaca, celiaquía o trastornos de conducta alimentaria).

- Patología renal. Si el niño presenta patología renal (ejemplo, hipertensión arterial o insuficiencia renal) y precisa tratamiento para la misma.
- Patología respiratoria. Si tiene diagnóstico de asma o sibilancias recurrentes y si precisa tratamiento de mantenimiento. En el caso de recibir tratamiento de mantenimiento, se registra el tipo de tratamiento (antileucotrienos, glucocorticoides inhalados, agonistas β_2 -adrenérgicos de corta o larga acción, oxígeno).
- Si ha recibido atención temprana y qué tipo de atención temprana (fisioterapia, logopedia, estimulación neurosensorial, otros).
- Respecto de la valoración neurológica:
 - Realización de ecografía cerebral de seguimiento tras el alta hospitalaria, se recoge el resultado ecográfico (normal, aumento del espacio subaracnoideo, dilatación ventricular, asimetría ventricular, leucomalacia periventricular, quiste subependimario, otros diagnósticos).
 - Realización de resonancia nuclear magnética cerebral de seguimiento tras el alta hospitalaria, se recoge el resultado de la misma.
 - Convulsiones. Si ha presentado convulsiones en los últimos 12 meses y tipo de convulsiones (febril con/sin tratamiento, afebril con/sin tratamiento).
 - Hidrocefalia. Si el niño presenta hidrocefalia.
 - Parálisis cerebral. Si existe el diagnóstico de parálisis cerebral y la clasificación de la misma según los siguientes criterios:
 - Tipo: Hemiplejia, monoplejia, diplejia, etc.
 - Clasificación funcional de parálisis cerebral según la GMFCS (tipo I, II, III, IV, V)
 - Se recogen así mismo otros diagnósticos tales como: trastorno del espectro autista o retraso global del desarrollo
 - Alteraciones sensoriales. Muchos de nuestros neonatos muy prematuros, tienen realizado un seguimiento visual y auditivo por parte de los Servicios de Oftalmología y Otorrinolaringología. Se ha revisado cuales de estos niños han seguido control durante los dos primeros años de vida y si se ha detectado patología en alguno de ellos. Para ello hemos recogido los siguientes datos:
 - Seguimiento oftalmológico. Se registra si el niño tiene un estudio compatible con la normalidad o presenta alguna alteración:
 - Defectos de refracción (miopía, hipermetropía, astigmatismo, estrabismo).
 - Retinopatía de la prematuridad.
 - Gravedad de pérdida visual (visión normal con corrección, imposibilidad para corregir totalmente la pérdida visual, ceguera de uno o dos ojos).
 - Uso de lentes o no.

- Seguimiento auditivo. Se registra si el niño tiene un estudio compatible con la normalidad o presenta alguna alteración (dificultad leve sin precisar audífono, sordera corregida con audífono, imposibilidad de corregir totalmente la sordera con audífono).
- Lenguaje. Se determina si presenta alguna dificultad para la comprensión o la expresión siguiendo las siguientes premisas:
 - Frase suelta de dos palabras y vocabulario 10-20 palabras.
 - Incapacidad de hacer frases con vocabulario mayor de 10 palabras.
 - Incapacidad de hacer frases con vocabulario menor de 10 palabras.
 - Incapacidad de reproducir más de cinco sonidos reconocibles.
 - Ausencia de vocalización.
- Si se produce pérdida de seguimiento del paciente se recoge la causa de dicha pérdida: cambio de residencia a otro país, abandono del estudio, fallecimiento, otros. En el caso de fallecimiento, se recoge la causa y edad del niño.

5.7.3.2 Valoración de neurodesarrollo mediante la escala Bayley III

La valoración ha sido llevada a cabo por un equipo de psicólogos de la Facultad de Psicología de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU), compuesto por tres psicólogos bilingües (euskera-castellano), entrenados para pasar la escala (la fiabilidad interevaluador entre los tres evaluadores fue 0,96-0,99).

La valoración de cada participante fue realizada por uno de los evaluadores y se procuró la presencia de un segundo evaluador con el objetivo de maximizar la recogida de datos y minimizar la subjetividad personal en la valoración. Todos los evaluadores fueron ciegos frente a la condición de los participantes.

Esta prueba se llevó a cabo estando el niño en presencia de sus padres o tutores legales, sin la presencia de otros niños en la sala. Se realizó en un ambiente tranquilo, libre de distracciones y sin interrupciones por parte de terceras personas, durante el tiempo necesario para cumplimentarla. En alguno de los casos por cansancio por parte del niño ha sido necesario realizar un descanso e incluso en algún caso aislado volver en 24-48 horas para finalizar la valoración.

La escala de Desarrollo Infantil Bayley-III (BSID-III), 3ª edición (edición Bayley, año 2006), cuenta con pruebas para valoración de tres áreas principales como son la escala cognitiva, la escala motora y la escala del lenguaje. Tanto la escala motora como la escala del lenguaje se subdividen en dos, dando lugar a la escala de valoración de motricidad fina y la escala de valoración de motricidad gruesa, por un lado, y por otro lado, la escala de valoración del lenguaje expresivo y la escala de valoración del lenguaje receptivo o comprensivo.

Así mismo en la BSID-III existe la posibilidad de realizar una valoración socioemocional y de comportamiento. Para ello se solicitó a los padres que rellenasen dos cuestionarios en el momento de

la valoración o en los días posteriores (sin superar en ningún caso la semana tras la misma): el cuestionario socio-emocional y el cuestionario de comportamiento adaptativo. El cuestionario socio-emocional, incluye ítems en relación a la expresión útil de emociones y necesidades de comunicación, capacidad de establecimiento de relaciones y procesamiento sensorial. La escala de conducta adaptativa valora en 10 dominios la funcionalidad del sujeto en su entorno cotidiano (comunicación, motricidad, uso de recursos en la comunidad, salud y seguridad, ocio, auto-cuidado, funcionamiento preacadémico).

5.7.4 Antropométricas

Al nacimiento

Los datos de antropometría (peso, longitud y perímetro craneal) se recogen de forma retrospectiva mediante revisión de historia clínica. En todo RN estable que no requiera ingreso urgente en la Unidad Neonatal la antropometría se obtiene por parte del equipo de matronas en la primera hora de vida. En aquellos RN que requieren ingreso urgente en la Unidad Neonatal la antropometría se obtiene por parte del equipo de enfermería, con medición del peso al ingreso en la Unidad y longitud y perímetro craneal en las primeras horas de vida.

El procedimiento es el mismo para ambos equipos. Para el peso se utilizan básculas con medición de cinco gramos, posicionando al RN tranquilo sin ningún accesorio adjunto.

Para la longitud se posiciona al neonato en extensión completa en decúbito supino con la parte alta de la cabeza y la baja de los pies en ángulo de casi 90º respecto a la horizontal y se mide la distancia coronilla-talón (Figura 24).

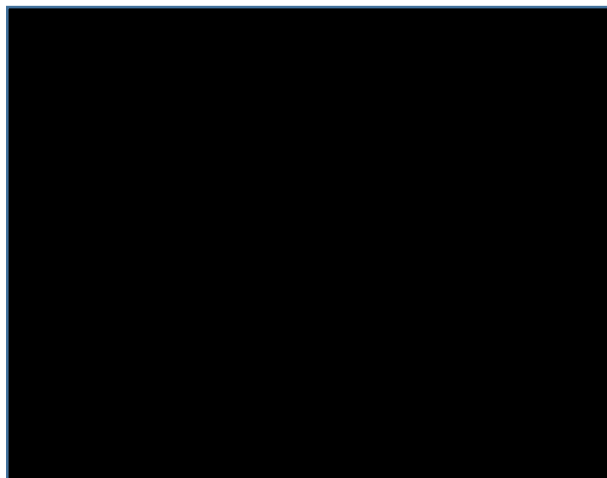


Imagen retirada para la versión online.
Disponible para consulta en la versión impresa en la Biblioteca Universitaria

Para la medición del perímetro craneal, también denominado circunferencia occipito-frontal, se coloca la cinta bien ceñida pasando por lo parte superior de los oídos (Figura 25).

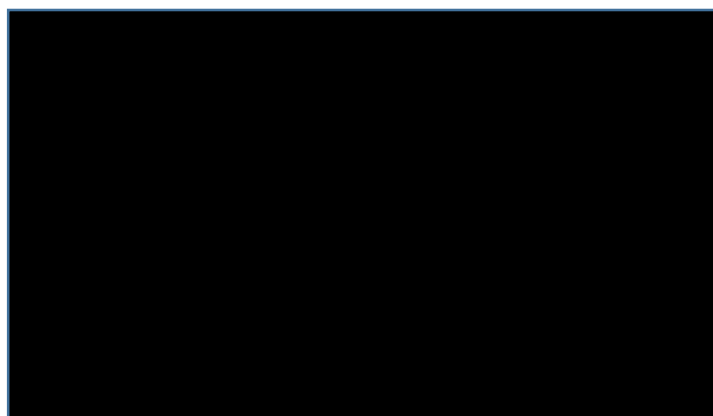


Imagen retirada para la versión online.
Disponible para consulta en la versión impresa en la Biblioteca Universitaria

Al alta de la Unidad

En los ingresados en la Unidad de Neonatología, los datos antropométricos al alta se recogieron de forma retrospectiva mediante revisión de historia clínica. En todo RN ingresado en la Unidad de Neonatología los datos de antropometría al alta se obtuvieron por parte del equipo de enfermería. El procedimiento para la obtención de los mismos fue igual al descrito previamente.

A los 24 meses

La antropometría a los 24 meses se recogió de forma prospectiva mediante los mismos aparatos de medición.

Para el peso se utilizó una báscula electrónica con una capacidad de medición desde 5 g hasta 7,5 kg y de 10 g hasta 20 kg.

Para la longitud se utilizó un tallímetro rígido, colocado en horizontal sobre una superficie dura y estable, con una parte fija para el apoyo de la cabeza y otra parte móvil para los pies, con una capacidad de medición de 1 mm desde los 10 cm a 100 cm.

Para la medición del perímetro craneal se utilizó una cinta inextensible, con una capacidad de medición de 1mm, colocada de la misma manera que la expuesta previamente.

Percentiles y Z-score

La obtención de percentiles y Z-score de peso, longitud y perímetro craneal, ha seguido el siguiente desarrollo:

- Desde el nacimiento hasta la semana 40 de edad corregida se ha aplicado las tablas de Olsen et al. 2010 (120).
- Para el seguimiento desde la semana 40 de edad corregida hasta los 24 meses, se han utilizado las tablas de la Fundación Orbegozo 2011 (131).

Los datos de percentiles se establecen en las siguientes categorías: P<3, P3-10, P10-25, P25-50, P50-75, P75-90, P>90.

Z-score o puntuación Z: es el número de desviaciones estándar donde la variable antropométrica observada del niño se encuentra en relación a la media para una determinada edad gestacional y sexo. Para el cálculo del mismo se utiliza por lo tanto la siguiente fórmula:

$$\text{Z-score} = \frac{(\text{valor observado}) - (\text{valor de la media})}{\text{desviación estándar}}$$

5.8 Análisis estadístico

En primer lugar se ha realizado un análisis descriptivo de las características de los grupos de estudio: Grupo 1 (grupo PEG) y Grupo 2 (grupo No PEG). Para las variables categóricas, se emplean tablas de frecuencias absolutas y relativas y para las variables continuas, la media y la desviación estándar.

En segundo lugar se ha desglosado la muestra en función de la variable semanas de gestación categorizada en <32 SG y ≥32 SG. En cada uno de los rangos de edad gestacional categorizados se ha realizado un análisis univariante de las variables del estudio comparando el Grupo 1 y Grupo 2. Los test empleados para los análisis univariantes fueron el de la chi-cuadrado (o la F exacta de Fisher cuando fue necesario) para cuando ambas variables eran categóricas, la t-student para dos muestras independientes cuando una variable era dicotómica y la otra cuantitativa (se analizó previamente la igualdad de varianzas mediante el test de Levene y se realizaron los correspondientes test no paramétricos –U de Mann Withney- cuando fue necesario) y se llevó a cabo una regresión lineal simple para cuando ambas variables eran cuantitativas.

En tercer lugar se ha llevado a cabo una valoración del crecimiento, tomando como *outcome* la diferencia de Z-score a los 24 meses respecto al Z-score al nacimiento, entre el Grupo 1 y el Grupo 2. Este análisis se ha realizado en función de la variable semanas de gestación categorizada en <32 SG y ≥32 SG, para las tres medidas antropométricas recogidas en la base de datos (peso, longitud y

perímetro craneal). Se ha realizado un análisis univariante de diferentes factores en relación al *outcome* (aplicando los test estadísticos con el mismo criterio expuesto previamente). Una vez obtenidos los resultados del análisis univariante, se seleccionaron para un análisis multivariante las variables que proporcionaron un p-valor $\leq 0,20$. En dicho análisis se seleccionaron los modelos más parsimoniosos y permanecieron en el modelo aquellas variables cuyos p-valor fueran significativos ($p < 0,05$)

En cuarto lugar, para los resultados de neurodesarrollo a los 24 meses, medidos mediante la escala BSID-III como *outcome*, se ha realizado un análisis en función de la variable semanas de gestación categorizada en < 32 SG y ≥ 32 SG. En cada uno de los rangos de edad gestacional categorizados se ha realizado un análisis univariante de diferentes variables con posible efecto en el neurodesarrollo (aplicando los test estadísticos con el mismo criterio expuesto previamente). Una vez obtenidos los resultados del análisis univariante, se seleccionaron para un análisis multivariante las variables que proporcionaron un p-valor $\leq 0,20$ de forma global. Es decir se realizó una valoración global del efecto de las diferentes variables en todas las escalas y se incluyeron las mismas variables en el análisis de regresión de cada una de ellas. En dicho análisis se seleccionaron los modelos más parsimoniosos y permanecieron en el modelo aquellas variables cuyos p-valor fueran significativos ($p < 0,05$).

En quinto lugar se ha llevado a cabo un análisis de diferentes variables con posible efecto en el neurodesarrollo dentro del Grupo 1, tomando como *outcome* los resultados de la BSID-III. Para ello se ha realizado un análisis univariante de las diferentes variables (aplicando los test estadísticos con el mismo criterio expuesto previamente) y tras la obtención de los resultados se seleccionaron para un análisis multivariante las variables que globalmente proporcionaron mayor significación ($p \leq 0,20$). En dicho análisis se seleccionaron los modelos más parsimoniosos y permanecieron en el modelo aquellas variables cuyos p-valor fueran significativos ($p < 0,05$).

Para realizar el análisis estadístico de los datos se ha utilizado en software estadístico Stata SE versión 14.

Se considera significativo un p-valor $< 0,05$. Se han seguido los acuerdos de nomenclatura siguientes para mostrar el p-valor:

- p-valor $\leq 0,009$: $p < 0,01$
- p-valor entre 0,01 y 0,049: $p < 0,05$
- p-valor entre 0,05 y 0,20: p=valor determinado
- p-valor $> 0,20$: NS (no significativo).

5.9 Confidencialidad y consentimiento informado

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-E) en fecha 18/06/2014 en base a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios Éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, con el código de protocolo: MED-PEG-2014-01 (anexo 3).

Tanto la identidad como los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio son confidenciales y se han mantenido anonimizados durante la realización del estudio de acuerdo con la vigente Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (L.O.P.D. 15/9 1999 de 13 de diciembre de 1999).

En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado y el permiso de los padres y/o tutores para la explotación de los datos obtenidos (anexo 2), y se entregó la Hoja de Información al Paciente garantizando su comprensión (anexo 1).

5.10 Conflicto de intereses

Tanto la doctoranda, como sus Directoras y todos aquellos que han participado en este Proyecto de Investigación, declaran no tener conflicto de intereses.

6 RESULTADOS

6.1 DESCRIPCIÓN DEL GRUPO 1

El Grupo 1 (grupo PEG) está compuesto por 148 RN prematuros, 59,46% (n=88) varones y 40,54% (n=60) mujeres. La edad gestacional media es de 33,72 semanas de gestación: 114 son ≥ 32 semanas de gestación y 34 son < 32 semanas de gestación. De todos ellos 91 son prematuros tardíos, 23 prematuros moderados, 26 muy prematuros y ocho prematuros extremos (Figura 26).

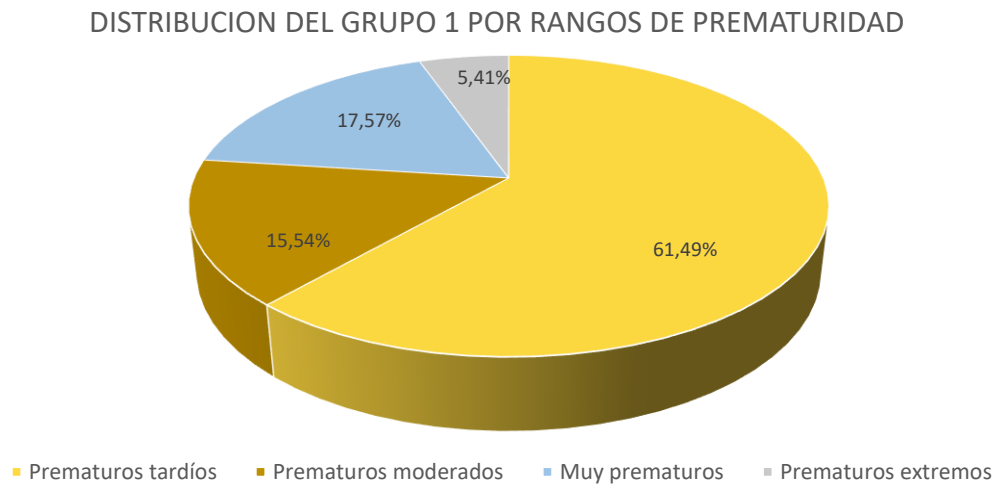


Figura 26. RN prematuros PEG, agrupados por rangos de edad gestacional.

La distribución de los prematuros PEG en función de las semanas de gestación, muestra que casi dos tercios de la muestra están entre la semana 34-36 de gestación (Figura 27):

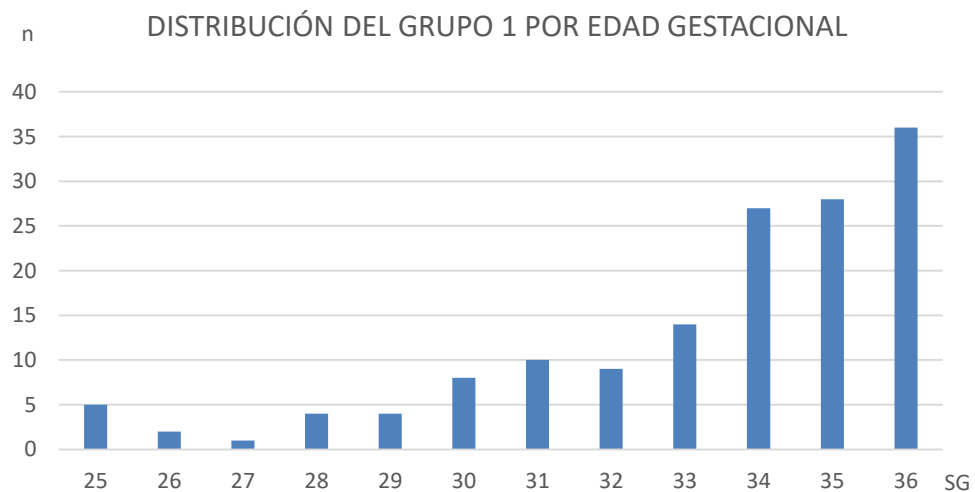


Figura 27. Recién nacidos prematuros PEG distribuidos por semanas de edad gestacional.

SG: semanas de gestación. n: número de sujetos

6.1.1 Datos maternos y obstétricos

Dentro las variables sociodemográficas analizadas (anexo 4), la media de edad en las madres en el momento de la gestación fue de 34,41 años, siendo la mayoría de etnia caucásica.

El 16,67% de las madres gestantes y el 27,01% de las parejas, tenían unos niveles de estudios no superiores a los 15-16 años.

En cuanto al consumo materno de tóxicos durante la gestación, la principal sustancia de consumo es el tabaco (21,76%) y en menor frecuencia el alcohol (5,44%). Una gestante refirió consumir cannabis y no se ha constatado consumo de otras drogas.

En relación con las variables dependientes de la gestación (anexo 4), el 68,92% de las gestaciones fueron espontáneas y el 43,92% de los RN fueron fruto de gestaciones múltiples. De estas, el 35,38% de los casos se trataba del primer gemelo o trillizo y en el 64,62% del segundo o tercero.

En cuanto a la historia obstétrica destacar que en el 52,70% de las madres era su primera gestación y que el 33,11% habían tenido algún aborto previo.

Entre los factores de riesgo de restricción del crecimiento fetal descritos, la hipertensión y preeclampsia destacan con una incidencia de 32,43% y placenta calcificada o infartada con un 20,27%.

En cuanto al diagnóstico prenatal de RCIU, el 51,35% de los neonatos del Grupo 1 tienen un diagnóstico prenatal de alteración del crecimiento fetal, en su mayoría catalogados de restringidos en diferentes categorías, según el grado de afectación fetal (Figura 28).

Dentro de los fetos con RCIU el principal diagnóstico es el de RCIU tipo IV que es el que conlleva fenómenos de redistribución de flujos con un 65,62%, seguido de RCIU tipo I con un 20,31%. El diagnóstico de RCIU se realiza a una edad gestacional media de $31,90 \pm 4,33$ semanas y el tiempo que transcurre entre el diagnóstico y el parto fue de $11,42 \pm 21,67$ días (Figura 28).

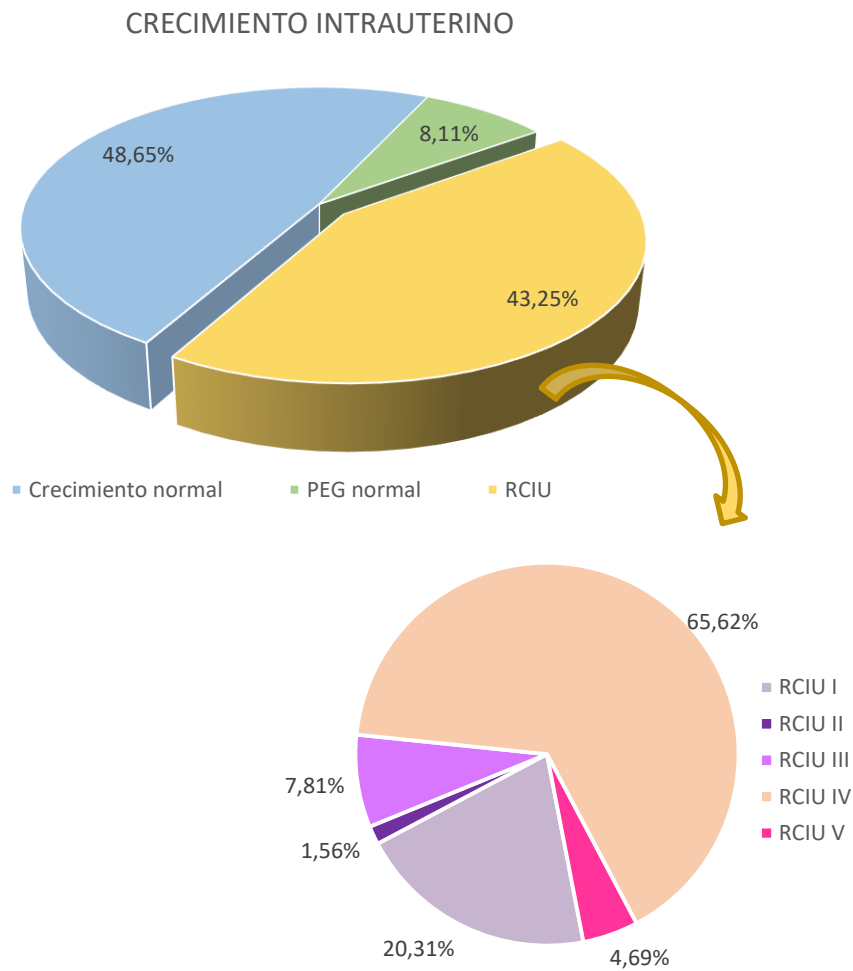


Figura 28. Diagnóstico prenatal de alteración del crecimiento fetal en el Grupo 1.

PEG: pequeño para la edad gestacional. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino

En 55/132 niños (ya que hay 16 casos de pérdidas porque en los informes ecográficos no se especificaba el doppler fetal), consta el diagnóstico de alteración del doppler de la arteria cerebral media, con una edad gestacional media al diagnóstico de $33,10 \pm 3,03$ semanas y el tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta el parto es de $3,07 \pm 5,71$ días.

Los datos de diagnóstico prenatal de alteración del crecimiento fetal y alteración del doppler de la arteria cerebral media, en ambos subgrupos de edad gestacional (Grupo 1 <32 SG y Grupo 1 \geq 32 SG), se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Datos de diagnóstico prenatal de alteración del crecimiento y doppler fetal en el Grupo 1 dividido en subgrupos de edad gestacional.

Variable	Grupo 1 <32 SG	Grupo 1 ≥32 SG
Alteración crecimiento fetal		
Si	20/34 (58,82)	56/114 (49,12)
Tipo de alteración		
PEG normal	2/20 (10,00)	10/56 (17,85)
RCIU	18/20 (90,00)	46/56 (82,15)
EG al diagnóstico de RCIU	27,42 (2,74)	33,66 (3,50)
Tiempo de afectación (días)	16,11 (17,92)	9,58 (22,89)
Tipo de RCIU		
Tipo I	3/18 (16,67)	10/46 (21,75)
Tipo II	0/18 (0,00)	1/46 (2,17)
Tipo III	3/18 (16,67)	2/46 (4,34)
Tipo IV	10/18 (55,55)	32/46 (69,57)
Tipo V	2/18 (11,11)	1/46 (2,17)
Alteración doppler ACM		
Si	17/28 (60,71)	38/104 (36,54)
EG al diagnóstico	29,42 (1,79)	34,74 (1,74)
Tiempo de afectación (días)	4,82 (7,99)	2,28 (4,24)

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). PEG: pequeño para la edad gestacional. EG: edad gestacional. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino ACM: arteria cerebral media.

Las madres tuvieron un comienzo de parto espontáneo en el 27,03% de los casos, mientras que el 41,22% requirió proceder a una inducción del parto y en el 31,76% no hubo trabajo de parto previo. El principal motivo de inducción fue la RCIU en el 50,82% de los casos, seguida de los estados de hipertensión arterial o preeclampsia maternos (29,51%). La gestación finalizó en la mayoría de los casos mediante cesárea (60,14%) (anexo 4).

6.1.2 Período neonatal

Casi la mitad de los sujetos (46,62%) precisaron reanimación en sala de partos, siendo la principal medida de reanimación la presión positiva intermitente y precisando una reanimación más agresiva con intubación y/o adrenalina el 7,25% de los reanimados. No hay ningún niño con Apgar <3 al minuto ni <5 a los cinco minutos. Cuatro de ellos presentaron pH de cordón <7 (anexo 4).

Entre los prematuros pequeños para la edad gestacional, 17 casos presentaron EMH, 18 sepsis con hemocultivo positivo, siete ECN, ocho ROP y cinco desarrollaron DBP (Figura 29). Hubo dos éxitos durante el ingreso, uno secundario a una situación de catástrofe intestinal y otro secundario a sepsis.

Precisan ingreso en la Unidad de Neonatología (UN) el 97,30% y en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) el 44,59% de los RN del Grupo 1. El resto de patologías y variables neonatales observadas durante el ingreso en el Grupo 1, se encuentran detalladas en el anexo 4. Se analizarán posteriormente en subgrupos de edad gestacional.

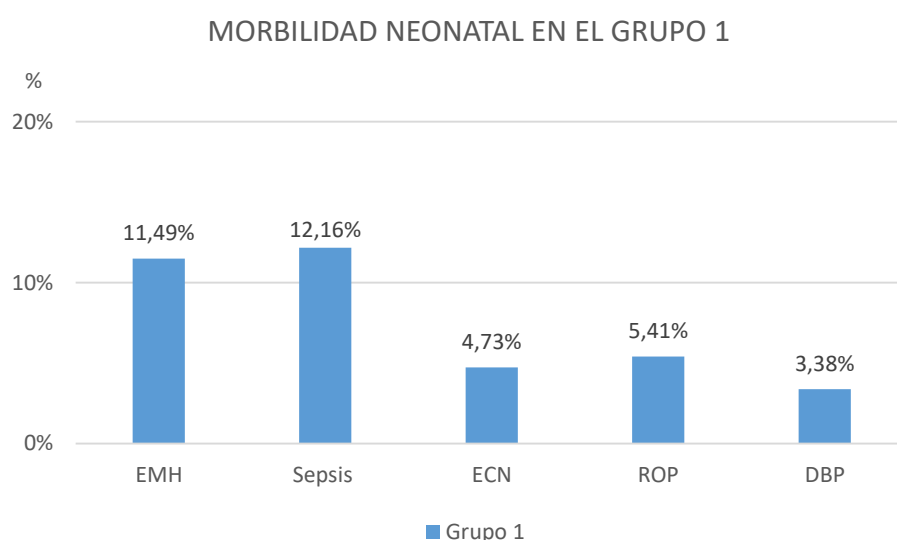


Figura 29. Morbilidad neonatal en el Grupo 1.

EMH: enfermedad de membrana hialina. ECN: enterocolitis necrotizante. ROP: retinopatía de la prematuridad. DBP: displasia broncopulmonar.

6.1.3 Evolución a medio plazo: 24 meses de edad corregida

6.1.3.1 Valoración general

Se han producido cuatro pérdidas de seguimiento entre los RN PEG, tres por éxitus (dos en el ingreso y uno tras el alta) y uno por cambio de país.

La valoración a medio plazo se ha realizado a una edad corregida media de 24 meses y 6,42±4,68 días. Dos pacientes han presentado parálisis cerebral, uno de ellos hemipléjica y el otro dipléjica con una

valoración de GMFCS de nivel I y II. Dos niños tienen diagnóstico de retraso global del desarrollo y dos niños de trastorno del espectro autista.

El 39,58% de los RN PEG tienen realizada valoración de seguimiento visual y el 7,02% de ellos precisan usar lentes. El 22,22% presentan asma o sibilancias recurrentes de los cuales un 78,12% reciben tratamiento con glucocorticoides inhalados y el 4,17% presentan problemas digestivos. Han precisado ingreso hospitalario tras el alta de la Unidad de Neonatología el 26,39%. El resto de datos obtenidos se recogen en la tabla que se muestra a continuación (Tabla 11).

Tabla 11. Variables de seguimiento a los 24 meses de edad corregida en el Grupo 1.

Variable	Grupo 1
Ingreso hospitalario	38/144 (26,39)
Atención temprana	23/144 (15,97)
Guardería	72/144 (50,00)
Asistencia (meses)	12,70 (5,47)
Convulsiones últimos 12 meses	2/144 (1,39)
Febril con tratamiento	1/2 (50,00)
Febril sin tratamiento	1/2 (50,00)
Alteraciones visuales	
Valoración realizada	57/144 (39,58)
Defectos de refracción	11/57 (19,30)
Pérdida visual (normal con corrección)	4/57 (7,02)
Usa lentes	4/57 (7,02)
Alteraciones auditivas	
Valoración realizada	60/144 (41,67)
Déficit auditivo	0/60 (0,00)
Problemas gastrointestinales	6/144 (4,17)
Reflujo gastroesofágico	2/6 (33,33)
Celiaquía	1/6 (16,66)
Trastorno de conducta alimentaria	2/6 (33,33)
Asma o sibilancias recurrentes	32/144 (22,22)
Antileucotrienos	5/32 (15,62)
Glucocorticoides inhalados	25/32 (78,12)

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar).

6.1.3.2 Valoración de neurodesarrollo mediante la escala Bayley III

6.1.3.2.1 Resultados de la escala Bayley III

Los resultados en la escala de desarrollo Bayley III de los niños PEG es la que se muestra a continuación (Tabla 12).

No se ha realizado el análisis de la escala socio-emocional y adaptativa debido a que la respuesta por parte de los padres no ha sido uniforme.

Tabla 12. Resultados BSID-III en el Grupo1

Variable	Grupo 1
Escala cognitiva	
Pd cognitivo	62,84 (7,52)
Escala lenguaje	
Pd lenguaje receptivo	27,62 (6,54)
Pd lenguaje expresivo	26,46 (5,35)
Escala motora	
Pd motor fino	37,90 (3,61)
Pd motor grueso	53,29 (4,55)

Pd: puntuación directa. Las cifras significan: media (desviación estándar).

6.1.3.2.2 Factores que influyen en el neurodesarrollo en el Grupo 1

En relación con el resultado de la escala BSID-III se realiza análisis univariante de diferentes factores: sexo, edad gestacional, perímetro craneal al nacimiento <P3, Z-score del perímetro craneal a los 24 meses, Z-score de peso al nacimiento, existencia de diagnóstico prenatal de RCIU, existencia de diagnóstico de alteración del doppler prenatal de la arteria cerebral media, ecografía cerebral alterada en el periodo neonatal (dilatación ventricular, asimetría ventricular, aumento del espacio subaracnoideo, LPV, HIV grado III-IV), hipoglucemia, edad materna, niveles de estudios maternos (estratificados en 2 categorías: hasta los 15-16 años; universitarios y posteriores sin ser universitarios), patología severa en el ingreso (sepsis con hemocultivo positivo, ECN grado II-III, ROP grado II-III, DBP) y preeclampsia.

Los resultados se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Análisis univariante de factores en relación a los resultados de la escala BSID-III en el Grupo 1.

	Cognitivo	Lenguaje expresivo	Lenguaje receptivo	Motor fino	Motor grueso
	p	p	p	p	p
Sexo	<0,01	0,18	<0,01	<0,05	NS
Edad gestacional	NS	<0,01	<0,05	NS	<0,05
PC nacimiento <P3	NS ^Δ	NS ^Δ	NS ^Δ	NS ^Δ	NS ^Δ
Z-score PC 24 meses	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01	NS
Z-score peso nacimiento	NS	NS	NS	NS	NS
Diagnóstico de RCIU	0,13	NS	0,12	NS	NS
Alteración doppler de ACM	0,11	NS	<0,05	0,14	NS
Ecografía cerebral alterada*	NS ^Δ	<0,05 ^Δ	0,06 ^Δ	0,11 ^Δ	0,18 ^Δ
Hipoglucemia	<0,05 ^Δ	NS ^Δ	NS ^Δ	NS ^Δ	NS ^Δ
Edad madre	NS	NS	NS	NS	NS
Estudios madre	<0,05 ^Δ	<0,01 ^Δ	<0,01 ^Δ	<0,01 ^Δ	NS ^Δ
Patología severa ingreso**	0,19 ^Δ	0,06 ^Δ	0,05 ^Δ	0,13 ^Δ	<0,05 ^Δ
Preeclampsia	NS	NS	NS	0,16	0,08

Las cifras significan el nivel de significación para cada una de las variables. PC: perímetro craneal. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. ACM: arteria cerebral media. *Ecografía cerebral alterada: dilatación ventricular, asimetría ventricular, aumento del espacio subaracnoideo, LPV, HIV grado III-IV. **Patología severa en el ingreso: sepsis con hemocultivo positivo, ECN II-III, ROP II-III, DBP. Δ: test no paramétrico. NS: no significativo.

Del análisis univariante se tienen en cuenta los cinco aspectos de la escala a la hora de valorar los posibles factores con impacto en el neurodesarrollo y se opta por incluir un total de seis variables en el análisis multivariante: sexo, edad gestacional, Z-score de PC a los 24 meses, nivel de estudios de la madre, diagnóstico prenatal de alteración del doppler de la ACM, patología severa en el ingreso. Los resultados finales de la capacidad explicativa de estos factores, sobre cada una de las puntuaciones de la BSID-III, se exponen en la Tabla 14. El sexo femenino y un mayor Z-score de PC a los 24 meses se asocian con una mejor puntuación en la escala cognitiva. Una mayor edad gestacional y un nivel de estudios maternos posteriores a los 16 años se asocian con una mayor puntuación en la escala de lenguaje expresivo. El sexo femenino y un nivel de estudios maternos posteriores a los 16 años se asocian con una mayor puntuación en la escala de lenguaje receptivo. Tanto el sexo femenino, como el mayor Z-score de PC a los 24 meses y un nivel de estudios maternos posteriores a los 16 años se asocian con una mayor puntuación en la escala de motricidad fina. Una mayor edad gestacional se asocia con una mayor puntuación en la escala de motricidad gruesa.

Tabla 14. Análisis multivariante de factores en relación a los resultados de la escala BSID-III en el Grupo 1

	Coefficiente	Error estándar	t	P> t 	IC 95%
Cognitivo					
Sexo	3,33	1,25	2,65	0,009	0,84;5,82
Z-score PC 24 meses	1,68	0,61	2,73	0,007	0,46;2,90
Constante	62,50	0,86	72,07	0,000	60,79;64,22
Lenguaje expresivo					
Edad gestacional	0,41	0,16	2,52	0,013	0,08;0,73
Estudios madre	3,17	1,25	2,54	0,012	0,70;5,65
Constante	9,76	5,57	1,75	0,082	-1,25;20,79
Lenguaje receptivo					
Sexo	2,98	1,12	2,66	0,009	0,76;5,20
Estudios madre	4,46	1,54	2,89	0,005	1,40;7,52
Constante	22,58	1,46	15,40	0,000	19,68;25,48
Motor fino					
Sexo	1,27	0,59	2,16	0,033	0,10;2,45
Z-score PC 24 meses	0,70	0,29	2,40	0,018	0,12;1,27
Estudios madre	2,38	0,78	3,05	0,003	0,83;3,93
Constante	35,79	0,77	45,95	0,000	34,25;37,34
Motor grueso					
Edad gestacional	0,29	0,14	2,05	0,042	0,01;0,57
Constante	43,39	4,83	8,97	0,000	33,83;52,96

PC: perímetro craneal. P> |t| : valor p. IC: intervalo de confianza

6.1.4 Antropometría

El peso medio al nacimiento en el Grupo 1 fue $1,56 \pm 0,46$ Kg con una media de Z-score de $-1,75 \pm 0,45$ (Tabla 15).

Tabla 15. Valor absoluto y Z-score de medidas antropométricas al nacimiento del Grupo 1.

	n	Media	DE
Peso (kg)	148	1,565	0,46
Longitud (cm)	147	40,96	4,43
PC (cm)	148	29,22	2,94
Z-score peso	148	-1,75	0,45
Z-score longitud	147	-1,42	0,76
Z-score PC	148	-1,13	0,77

n: número de sujetos. DE: desviación estándar. PC: perímetro craneal.

La afectación más severa del crecimiento, entendiendo como tal un percentil de peso por debajo del P3 (Figura 30), afecta al 32,43% (n=48) de los pacientes de este grupo.

En nuestra muestra el 54,42% de los pacientes tienen una longitud por debajo del P10 y el 40,54% un perímetro craneal por debajo del P10.

Cuando la afectación del perímetro craneal es inferior a P3 (microcefalia), en nuestra serie es el 13,51% de todos los PEG (Figura 30).

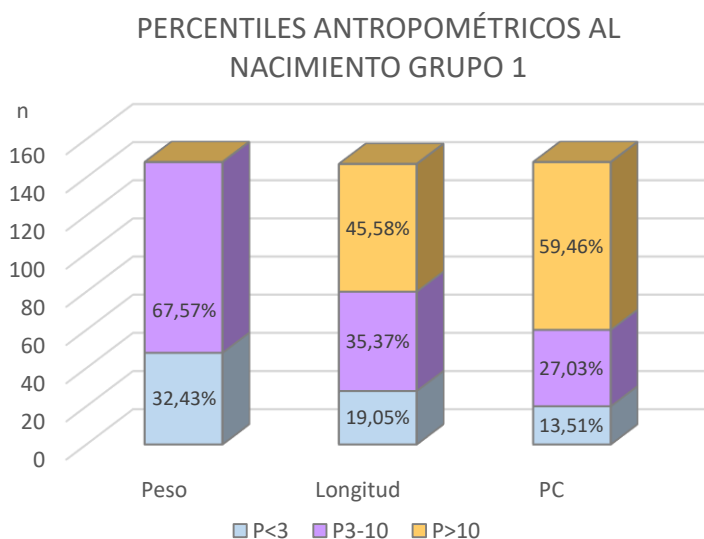


Figura 30. Distribución del Grupo 1 en función de los percentiles antropométricos al nacimiento.

PC: perímetro craneal. P: percentil. n: número de sujetos.

A los 24 meses de edad corregida el peso medio fue $11,19 \pm 1,42$ Kg con una media de Z-score de $-1,23 \pm 1,09$ (Tabla 16).

Tabla 16. Valor absoluto y Z-score de medidas antropométricas a los 24 meses del Grupo 1.

	n	Media	DE
Peso (kg)	144	11,19	1,42
Longitud (cm)	144	85,05	3,36
PC (cm)	144	48,03	1,67
Z-score peso	144	-1,23	1,09
Z-score longitud	144	-0,76	1,05
Z-score PC	144	-0,58	1,00

n: número de sujetos. DE: desviación estándar. PC: perímetro craneal.

A los 24 meses de edad corregida el 50,70% de los RN PEG presentan un peso por debajo del P10, el 31,25% una longitud por debajo del P10 y el 28,47% un PC por debajo del P10 (Figura 31).

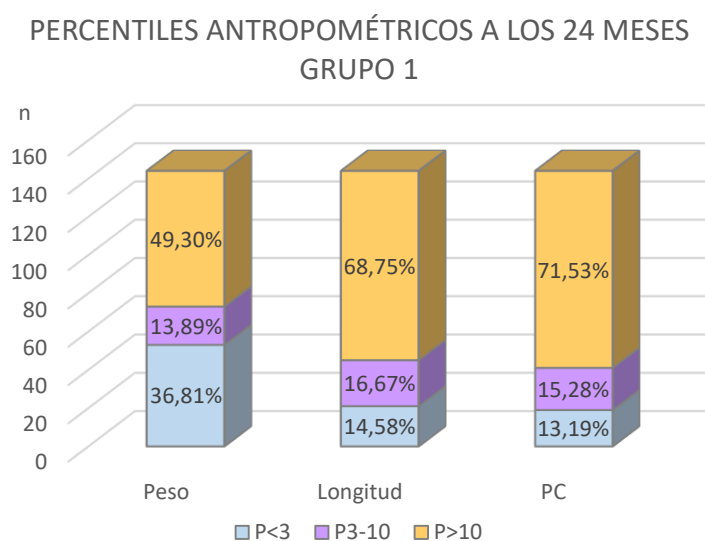


Figura 31. Distribución del Grupo 1 en función de los percentiles antropométricos a los 24 meses.

PC: perímetro craneal. P: percentil. n: número de sujetos.

6.2 DESCRIPCIÓN DEL GRUPO 2

El Grupo 2 está compuesto por 190 RN prematuros, el 55,26% ($n=105$) varones y 44,74% ($n=85$) mujeres. La edad gestacional media es de 32,67 semanas de gestación: 114 son ≥ 32 semanas de gestación y 76 son < 32 semanas de gestación. De todos ellos, 91 son prematuros tardíos, 23 prematuros moderados, 57 muy prematuros y 19 prematuros extremos (Figura 32).

DISTRIBUCION DEL GRUPO 2 POR RANGOS DE PREMATURIDAD

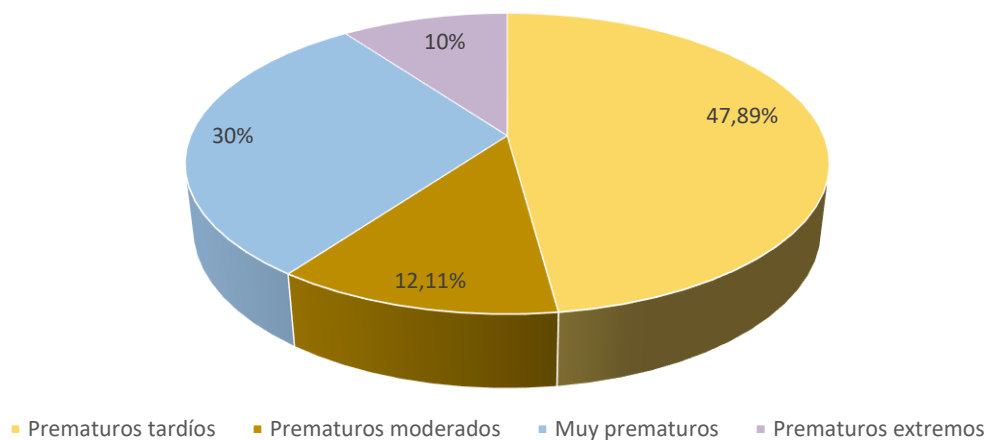


Figura 32. RN prematuros Grupo 2, agrupados por rangos de edad gestacional.

La distribución del Grupo 2, en función de las semanas de gestación, muestra que el 55,26% se corresponden a las semanas 33-36 de gestación (Figura 33).

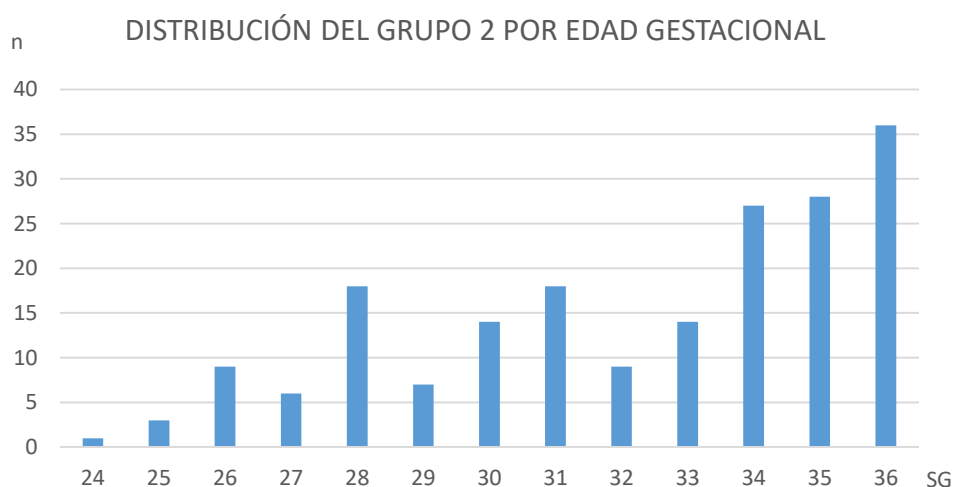


Figura 33. Recién nacidos prematuros Grupo 2 distribuidos por semanas de edad gestacional.

SG: semanas de gestación. n: número de sujetos

6.2.1 Datos maternos y obstétricos

Dentro las variables sociodemográficas analizadas (anexo 4), la media de edad en las madres en el momento de la gestación fue de 33,92 años, siendo la mayoría de etnia caucásica.

El 7,02% de las madres gestantes y el 16,28% de las parejas tenían unos niveles de estudios no posteriores a los 15-16 años.

En cuanto al consumo materno de tóxicos durante la gestación, la principal sustancia de consumo es el tabaco (12,76%) y en menor frecuencia el alcohol (3,74%). Una gestante refirió consumir cannabis y no se ha constatado consumo de otras drogas.

En relación con las variables dependientes de la gestación (anexo 4), el 65,26% de las gestaciones fueron espontáneas y el 46,32% de los RN gestaciones múltiples. De estas, el 59,09% de los casos se trataba del primer gemelo o trillizo y en el 40,91% del segundo o tercero.

En cuanto a la historia obstétrica, el 45,26% de las madres fue su primera gestación y el 32,11% habían tenido algún aborto previo.

Entre los factores de riesgo de restricción del crecimiento fetal, destacan la hipertensión y la preeclampsia (7,89%) y placenta calcificada o infartada (3,15%). El 36,84% de las mujeres habían tenido amenaza de parto prematuro.

En dos casos existe diagnóstico prenatal de RCIU, ambos RCIU tipo IV. En cuatro casos, consta diagnóstico de alteración del doppler de la arteria cerebral media, con una edad gestacional media al diagnóstico de $32,64 \pm 4,11$ semanas y el tiempo que transcurrió desde el diagnóstico hasta el parto es de $0,50 \pm 0,57$ días.

Las madres tuvieron un comienzo de parto espontáneo en el 70,53% de los casos, mientras que el 16,84% requirió proceder a una inducción del parto y en el 12,63% no hubo trabajo de parto previo. El principal motivo de inducción fue la rotura prematura de membranas (56,25%), seguida de los estados de hipertensión arterial o preeclampsia maternos (31,25%). La gestación finalizó en parto eutócico en el 47,37% de los casos, seguido de cesárea (38,95%) (anexo 4).

6.2.2 Periodo neonatal

El 38,95% de los sujetos precisaron reanimación en sala de partos, siendo la principal medida la presión positiva intermitente y precisando una reanimación más agresiva con intubación y/o adrenalina el 9,45% de los reanimados. No hubo ningún RN con Apgar <3 al minuto ni <5 a los cinco minutos. Ninguno presentó un pH de cordón <7 (anexo 4).

En el grupo de niños con peso adecuado a la edad gestacional, 32 pacientes presentaron EMH, 22 sepsis con hemocultivo positivo, cinco pacientes ECN, cinco desarrollaron ROP y uno DBP (Figura 34). Hubo dos éxitus durante el ingreso, ambos a causa de sepsis.

Precisan ingreso en la Unidad de Neonatología el 78,42% y en UCIN el 44,21% de los RN del Grupo 2. El resto de patologías y variables neonatales observadas durante el ingreso en el Grupo 2 se encuentran detalladas en el anexo 4. Se analizarán posteriormente en subgrupos de edad gestacional.

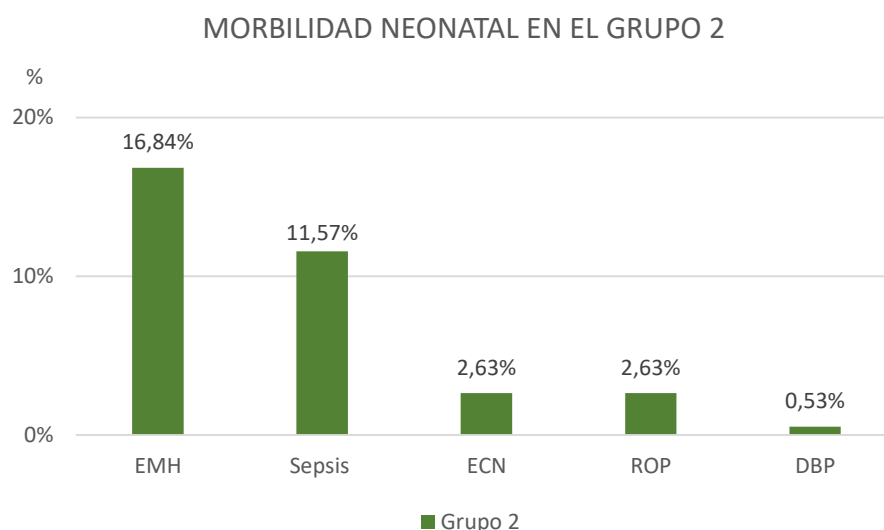


Figura 34. Morbilidad neonatal en el Grupo 2.

EMH: enfermedad de membrana hialina. ECN: enterocolitis necrotizante. ROP: retinopatía de la prematuridad. DBP: displasia broncopulmonar.

6.2.3 Evolución a medio plazo: 24 meses de edad corregida

6.2.3.1 Valoración general

Se han producido cuatro pérdidas de seguimiento, tres por éxitus (dos en el ingreso y uno tras el alta) y uno por abandono del estudio.

La valoración a medio plazo se ha realizado a una edad corregida media de 24 meses y $6,56 \pm 5,24$ días. Cuatro pacientes han presentado parálisis cerebral, dos de ellos hemipléjica y otros dos dipléjica, con una valoración de GMFCS de nivel I. Un niño tiene diagnóstico de retraso motor grueso y dos, trastorno del espectro autista.

El 38,71% de los RN AEG tienen realizada valoración de seguimiento visual y el 6,94% de ellos precisan usar lentes (Tabla 17). El 33,34% del Grupo 2 tiene realizada valoración auditiva y ninguno de ellos presenta déficit auditivo. El 25,27% presentan asma o sibilancias recurrentes de los cuales un 59,57% reciben tratamiento con glucocorticoides inhalados, y el 2,15% presentan problemas digestivos (Tabla 17).

Han precisado ingreso hospitalario tras el alta de la Unidad de Neonatología el 24,73%. El resto de datos obtenidos se recogen en la Tabla 17.

Tabla 17. Variables de seguimiento a los 24 meses de edad corregida en el Grupo 2.

Variable	Grupo 2
Ingreso hospitalario	46/186 (24,73)
Atención temprana	19/186 (10,21)
Guardería	102/186 (54,84)
Asistencia (meses)	12,40 (5,88)
Convulsiones últimos 12 meses	2/186 (1,08)
Febil sin tratamiento	2/2 (100,00)
Alteraciones visuales	
Valoración realizada	72/186 (38,71)
Defectos de refracción	13/72 (18,06)
Pérdida visual (normal con corrección)	5/72(6,94)
Usa lentes	5/72 (6,94)
Alteraciones auditivas	
Valoración realizada	62/186 (33,34)
Déficit auditivo	0/62 (0,00)
Problemas gastrointestinales	
Reflujo gastroesofágico	2/4 (50,00)
Trastorno de conducta alimentaria	2/4 (50,00)
Asma o sibilancias recurrentes	
Antileucotrienos	9/47 (19,14)
Glucocorticoides inhalados	28/47 (59,57)

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar).

6.2.3.2 Valoración de neurodesarrollo mediante la escala Bayley III

Los resultados en la escala de desarrollo Bayley III de los niños del Grupo 2, se muestran en la Tabla 18

Tabla 18. Resultados BSID-III en el Grupo 2.

Variable	Grupo 2
Escala cognitiva	
Pd cognitivo	65,08 (5,45)
Escala lenguaje	
Pd lenguaje receptivo	29,44 (5,58)
Pd lenguaje expresivo	28,23 (5,81)
Escala motora	
Pd motor fino	39,51 (3,06)
Pd motor grueso	53,67 (4,31)

Pd: puntuación directa. Las cifras significan: media (desviación estándar).

6.2.4 Antropometría

El peso medio al nacimiento en el Grupo 2 fue $1,94 \pm 0,68$ Kg con una media de Z-score de $-0,21 \pm 0,64$ (Tabla 19).

Tabla 19. Valor absoluto y Z-score de medidas antropométricas al nacimiento del Grupo 2.

	n	Media	DE
Peso (kg)	190	1,945	0,68
Longitud (cm)	189	42,76	4,74
PC (cm)	189	30,07	3,15
Z-score peso	190	-0,21	0,64
Z-score longitud	189	-0,20	0,69
Z-score PC	189	0,03	0,73

n: número de sujetos. DE: desviación estándar. PC: perímetro craneal.

Dentro de la muestra, hay ocho niños (4,23%) que tienen una longitud por debajo del P10 y seis niños (3,18%) un perímetro craneal por debajo del P10, uno de ellos con perímetro craneal por debajo del P3.

A los 24 meses de edad corregida el peso medio fue $12,14 \pm 1,53$ Kg con una media de Z-score de $-0,50 \pm 1,12$ (Tabla 20).

Tabla 20. Valor absoluto y Z-score de medidas antropométricas a los 24 meses del Grupo 2.

	n	Media	DE
Peso (kg)	186	12,14	1,53
Longitud (cm)	186	86,81	3,16
PC (cm)	186	49,06	1,59
Z-score peso	186	-0,50	1,12
Z-score longitud	186	-0,20	0,95
Z-score PC	186	0,10	0,93

n: número de sujetos. DE: desviación estándar. PC: perímetro craneal

A los 24 meses de edad corregida el 22,58% de los RN AEG presentan un peso por debajo del P10, el 15,06% una longitud por debajo del P10 y el 7,53% un PC por debajo del P10 (Figura 35).

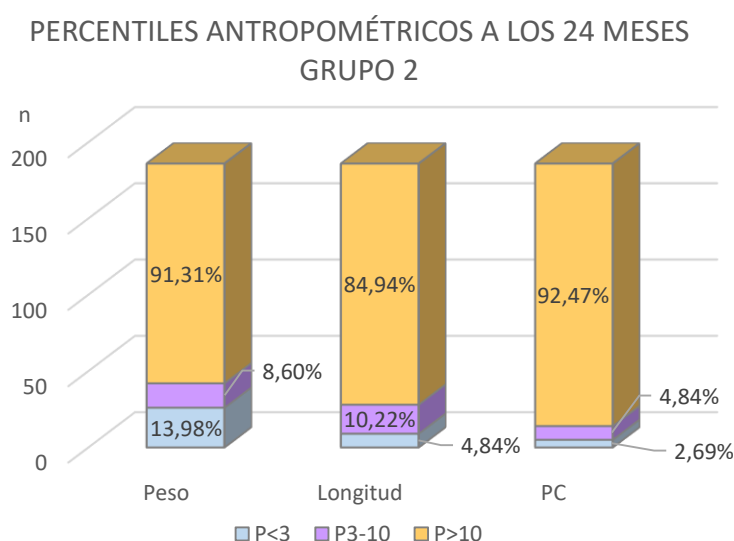


Figura 35. Distribución del Grupo 2 en función de los percentiles antropométricos a los 24 meses.

PC: perímetro craneal. P: percentil. n: número de sujetos.

6.3 RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE GRUPOS EN <32 SEMANAS DE GESTACIÓN

Dentro del grupo de <32 SG, hay 34 RN que pertenecen al Grupo 1 y 76 RN que pertenecen al Grupo 2, con una edad gestacional media de $29,33 \pm 2,17$ semanas para el Grupo 1 y $29,14 \pm 1,93$ semanas para el Grupo 2 (Tabla 21). No hay diferencia significativa en cuanto al sexo ni a los grados de prematuridad.

Tabla 21. Sexo y edad gestacional entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

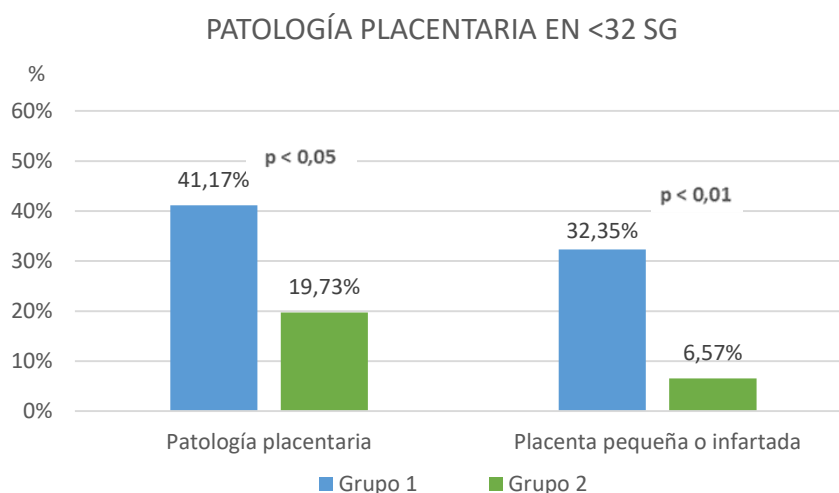
Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Rangos de EG			NS
< 28 SG	8/34 (23,53)	19/76 (25,00)	
28-32 SG	26/34 (76,47)	57/76 (75,00)	
EG	29,33 (2,17)	29,14 (1,93)	NS
Sexo			NS
Mujer	13/34 (38,24)	38/76 (50,00)	

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). NS: no significativo. EG: edad gestacional. SG: semanas de gestación.

6.3.1 Datos maternos y obstétricos

No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las variables socio-económico-demográficas analizadas (anexo 4). Dentro de los factores estudiados en relación con las características de la gestación, no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para las variables de número de gestaciones, abortos previos, tiempo transcurrido entre la última gestación y esta, gestación múltiple, utilización de técnica de fertilidad y tipo de técnica (anexo 4).

En cuanto a la patología placentaria, sí se ha observado una mayor incidencia dentro del Grupo 1 (41,17% vs 19,73%; $p < 0,05$), con la placenta pequeña o infartada más frecuente (32,35% vs 6,57%; $p < 0,01$) (Figura 36). No hay diferencias en la frecuencia de hematoma o placenta previa.

**Figura 36.** Patología placentaria entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación

No existen diferencias significativas en patología del cordón o patología uterina (anexo 4).

En cuanto a las enfermedades maternas, la hipertensión arterial previa a la gestación es más frecuente en las madres de los niños PEG (Grupo 1) con una incidencia de 11,76% vs 1,31% ($p<0,05$), así como la preeclampsia (29,41% vs 5,26%; $p<0,01$) (Tabla 22).

Tabla 22. Patología materna pregestacional y gestacional entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Patología materna pregestacional			
HTA	4/34 (11,76)	1/76 (1,31)	<0,05
Malnutrición crónica	2/34 (5,88)	1/76 (1,31)	NS
Hiperhomocisteinemia	1/34 (2,94)	0/76 (0,00)	NS
Hipotiroidismo	1/34 (2,94)	3/76 (3,94)	NS
Patología materna gestacional			
HTA	2/34 (5,88)	0/76 (0,00)	0,09
Preeclampsia	10/34 (29,41)	4/76 (5,26)	<0,01
Diabetes gestacional	3/34 (8,82)	5/76 (6,57)	NS
Hipotiroidismo gestacional	0/34 (0,00)	4/76 (5,26)	NS
APP	4/34 (11,76)	39/76 (51,31)	<0,01
Patología placentaria			
Pequeña infartada	11/34 (32,35)	5/76 (6,57)	<0,01
Hematoma	3/34 (8,82)	3/76 (3,94)	NS
Placenta previa	2/34 (5,88)	4/76 (5,26)	NS
Desprendimiento agudo	0/34 (0,00)	4/76 (5,26)	NS

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%). HTA: hipertensión arterial. APP: amenaza de parto prematuro. NS: no significativo.

No hay casos de corioamnionitis en el Grupo 1, frente al 18,42% en el Grupo 2 ($p<0,01$). No existen diferencias en la incidencia de infecciones víricas en la gestación, como tampoco de oligoamnios (Tabla 23).

Tabla 23. Corioamnionitis, infección vírica y oligoamnios entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Corioamnionitis	0/34 (0,00)	14/76 (18,42)	<0,01
Infección vírica	0/34 (0,00)	1/76 (1,31)	NS
Gripe A materna	0/34 (0,00)	1/76 (1,31)	
Oligoamnios	12/34 (35,29)	25/76 (32,89)	NS
SG al diagnóstico	28,67 (2,39)	26,98 (2,50)	0,05
Duración (días)	7,08 (11,88)	11,60 (15,39)	NS

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). NS: no significativo. SG: semanas de gestación.

La mayoría de los pacientes de ambos grupos recibieron corticoides prenatales. Tampoco existen diferencias en el tratamiento neuroprotector con sulfato de magnesio preparto (Tabla 24).

Tabla 24. Maduración pulmonar y neuroprotección entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Corticoides prenatales			
Tratamiento	33/34 (97,05)	74/76 (97,36)	NS
Completo	27/34 (79,41)	63/76 (82,89)	NS
Incompleto	6/34 (17,65)	11/76 (14,48)	
Sulfato de magnesio	7/34 (20,58)	18/76 (23,68)	NS

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%). NS: no significativo.

Dentro de las variables analizadas en relación al parto, el parto dentro del grupo PEG (Grupo 1) tiene con menor frecuencia un comienzo espontáneo (41,17% vs 82,89%; $p < 0,01$), siendo la cesárea la modalidad de parto predominante (91,17% vs 48,68%; $p < 0,01$), tras amniorrexis artificial en su mayoría (79,41% vs 46,05%; $p < 0,01$) con una duración de amniorrexis menor. Existe menor incidencia de rotura prolongada de membranas en el Grupo 1 que en el Grupo 2 (14,70% vs 36,84%; $p < 0,05$). En cuanto al riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto también existen diferencias significativas con mayor incidencia entre los prematuros PEG (Grupo 1) (47,05% vs 22,36%; $p < 0,01$).

No hay diferencias significativas en cuanto a la presentación de parto, la necesidad de episiotomía o la calidad del líquido amniótico (anexo 4).

6.3.2 Periodo neonatal

Las diferencias en la medición del pH de cordón no llegan a alcanzar significación estadística (Grupo 1 7,25 vs Grupo 2 7,29; $p=0,05$) y sólo hay un caso con $pH < 7$ que se corresponde con un niño PEG.

No se observan diferencias significativas en cuanto al Apgar (no hay ningún niño con Apgar < 3 al minuto ni < 5 a los cinco minutos), necesidad de reanimación en sala de partos, ni al tipo de reanimación que precisaron (Figura 37).

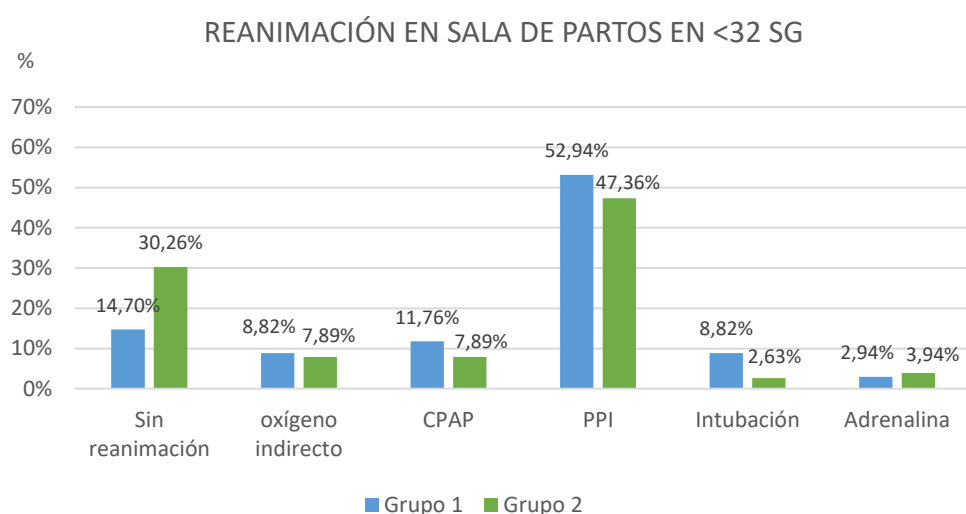


Figura 37. Reanimación en sala de partos entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

CPAP: presión positiva continua.

PPI: presión positiva intermitente. SG: semanas de de gestación.

Tienen un índice de CRIB más elevado los prematuros PEG con un índice de CRIB mayor de 6 en el 35,29% de ellos (Tabla 25).

Tabla 25. Índice de CRIB entre ambos grupos <32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Índice de CRIB	4,20 (3,59)	1,73 (2,29)	<0,01
Indice CRIB >6	12/34 (35,29)	5/76 (6,57)	<0,01

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar).

No hay diferencias significativas en cuanto a la incidencia de malformaciones congénitas. Dos pacientes presentan hipospadias, siendo ambos RN PEG.

6.3.2.1 Morbilidad respiratoria

Las diferencias existentes en cuanto a necesidad de soporte respiratorio (entendiendo como tal cualquier tipo de soporte), no alcanzan significación estadística (Grupo 1 97,06% vs Grupo 2 84,22%; $p=0,06$).

Tampoco existen diferencias significativas en el soporte respiratorio máximo precisado ($p=0,13$) (Figura 38).

Sin embargo, sí hay diferencias en relación a la necesidad de VAFO entre ambos grupos: 14,70% de los niños PEG han tenido VAFO frente al 2,63% del Grupo 2 ($p<0,05$).

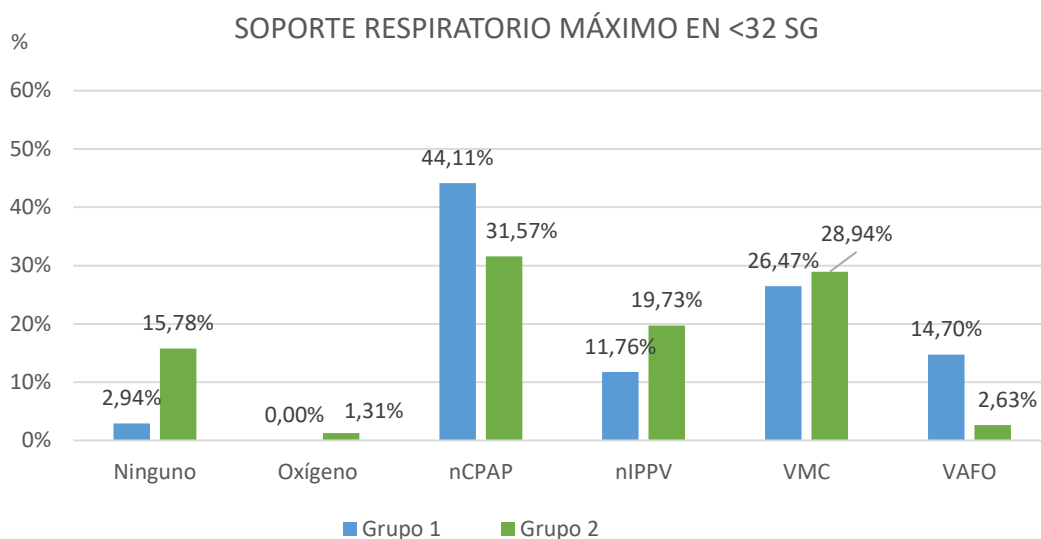


Figura 38. Soporte respiratorio máximo entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

nCPAP: presión positiva continua nasal. nIPPV: ventilación con presión positiva intermitente nasal.
 VMC: ventilación mecánica invasiva convencional. VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria.
 SG: semanas de gestación.

Si analizamos cada modalidad de soporte respiratorio por separado vemos que no hay diferencias significativas en la necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva así como en la necesidad de oxigenoterapia suplementaria, pero sí hay diferencias significativas en la duración de la ventilación mecánica invasiva con una media de $14,78 \pm 12,17$ días en el Grupo 1 frente a $6,68 \pm 5,79$ días en el Grupo 2 ($p<0,05$) (Tabla 26).

Tampoco hemos observado diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de administración de surfactante ni en el número de dosis recibidas (Tabla 26).

Tabla 26. Soporte respiratorio y surfactante entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Ventilación mecánica invasiva			
Sí	14/34 (41,17)	24/76 (31,57)	NS
Duración (días)	14,78 (12,17)	6,68 (5,79)	<0,05
Ventilación mecánica no invasiva			
Sí	31/34 (91,17)	63/76 (82,89)	NS
Duración (días)	14,75 (17,66)	12,52 (14,88)	NS
Oxigenoterapia			
Si	17/34 (50,00)	32/76 (42,10)	NS
Duración (días)	15,41 (20,28)	9,12 (9,11)	NS
Surfactante			
Sí	14/34 (41,17)	25/76 (32,89)	NS
Dosis			NS
- 1 dosis	7/14 (50,00)	17/25 (68,00)	
- 2 dosis	6/14 (42,86)	7/25 (28,00)	
- 3 dosis	1/14 (7,14)	1/25 (4,00)	

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). NS: no significativo.

En cuanto a la patología respiratoria, hay mayor incidencia de EMH y maladaptación pulmonar en el Grupo 1, sin alcanzar significación estadística. Sí hay diferencias significativas en la incidencia de DBP, con un 11,76% en grupo PEG (Grupo 1) frente al 1,31% del Grupo 2 ($p < 0,05$) (Figura 39). La gravedad de la DBP en el Grupo 1 es un caso leve, dos moderadas y una grave y en el Grupo 2 una grave.

Si analizamos los neonatos con una evolución respiratoria tórpida, que si bien no cumplen los criterios expuestos previamente en la definición de DBP debido a que no habían recibido oxigenoterapia suplementaria durante 28 días, sí han precisado soporte no invasivo durante un tiempo prolongado, de manera que a las 36 semanas de edad gestacional corregida precisan algún tipo de soporte. Con estas características hay tres casos, todos ellos PEG.

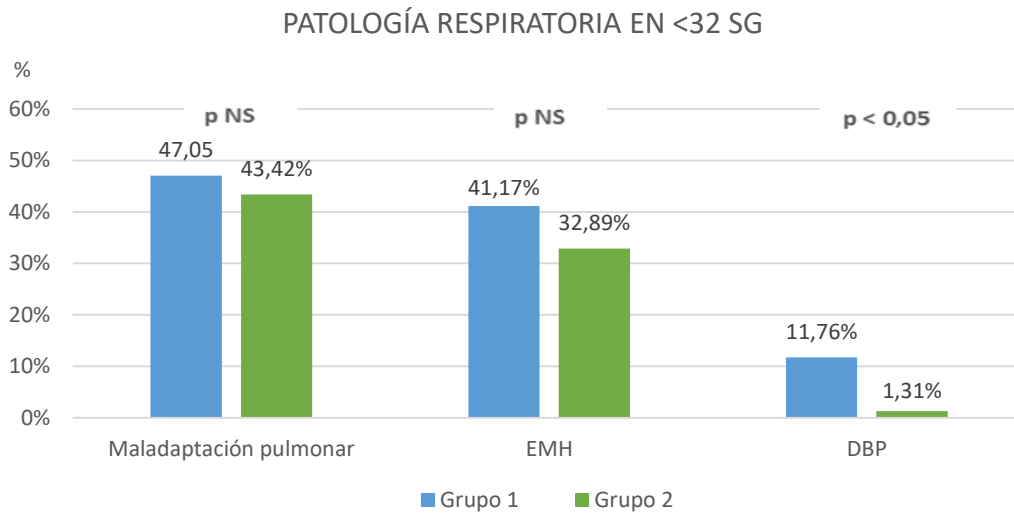


Figura 39. Patología respiratoria entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

EMH: enfermedad de membrana hialina. DBP: displasia broncopulmonar. SG: semanas de de gestación: NS: no significativo.

6.3.2.2 Morbilidad hemodinámica

No hay diferencias significativas en incidencia de DAP ni en necesidad de tratamiento del mismo, así como tampoco en la necesidad de soporte inotrópico en los primeros días de vida (anexo 4).

6.3.2.3 Morbilidad hematológica

Existe mayor incidencia de leucopenia y neutropenia con diferencias estadísticamente significativas, sin alcanzar significación estadística en trombocitopenia o anemia (Figura 40).

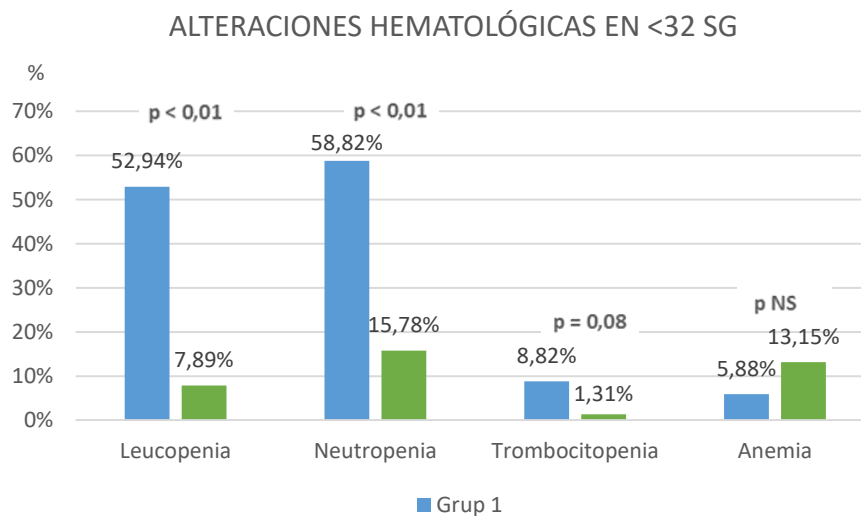


Figura 40. Alteraciones hematológicas entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación. NS: no significativo.

Tampoco encontramos diferencias significativas en el valor medio de hematocrito aunque sí en el porcentaje de eritroblastosis (Tabla 27).

Tabla 27. Alteraciones hematológicas entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Hematocrito	46,25 (5,86)	46,20 (8,34)	NS
Eritroblastos	67,26 (96,38)	20,58 (26,76)	<0,05

Las cifras para las variables cuantitativas significan: media (desviación estándar). NS: no significativo

6.3.2.4 Alteración metabólica

No ha habido casos de hipoglucemia en el Grupo 2 (AEG), frente a un 11,76% de incidencia entre los PEG (Figura 41).

La incidencia de hiperglucemia es mayor en los PEG así como la necesidad de insulina (Figura 41).

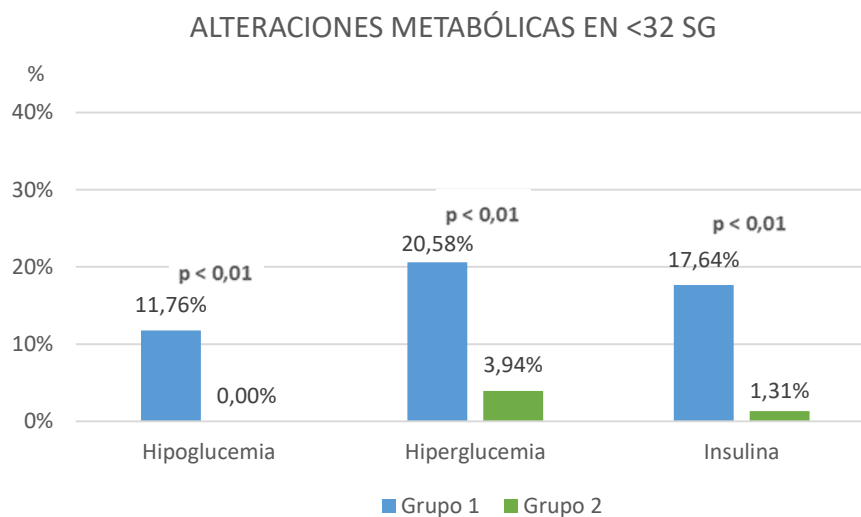


Figura 41. Alteraciones metabólicas entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación

6.3.2.5 Morbilidad infecciosa

No hay diferencias intergrupos en la incidencia de sepsis vertical o nosocomial. Respecto a la sepsis nosocomial con hemocultivo positivo, hay mayor incidencia en el Grupo 1 (41,17%) frente al Grupo 2 (25,00%), sin alcanzar significación estadística ($p=0,08$) (Figura 42).

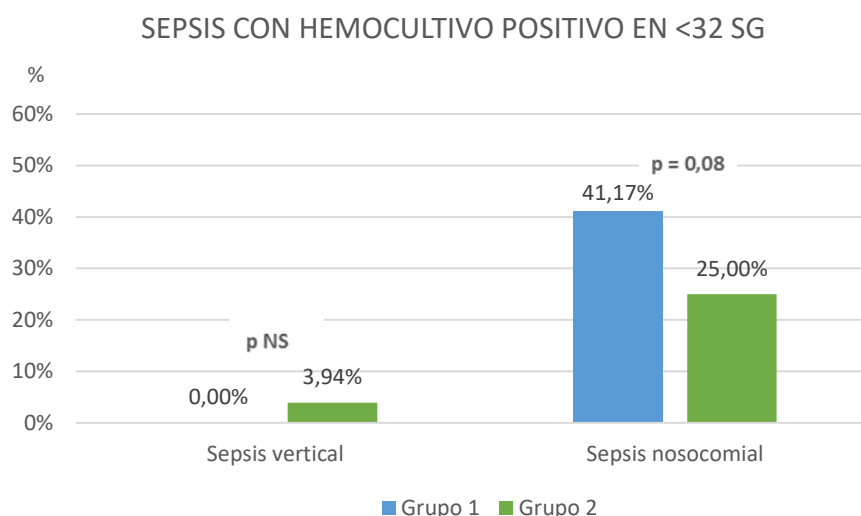


Figura 42. Sepsis con hemocultivo positivo entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación. NS: no significativo.

6.3.2.6 Morbilidad digestiva y nutricional

No hay diferencias en cuanto a la incidencia global de ECN, habiendo cuatro casos en el Grupo 1 y cinco en el Grupo 2. Los PEG han precisado realizar cirugía el 50% frente a ninguno del otro grupo ($p=0,16$).

Los RN PEG tardan una media de 6 días más en alcanzar la nutrición enteral exclusiva, aunque esta diferencia no alcanza significación estadística ($p=0,07$). No se observó diferencia en la máxima pérdida de peso ni en el momento de la pérdida de peso (Tabla 28).

Tabla 28. Variables digestivas-nutricionales entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Alcanza enteral exclusiva (Ddv)	19,16 (16,80)	13,21 (10,47)	0,07
Máxima pérdida de peso			
% de pérdida	11,22 (4,76)	12,39 (5,41)	NS
Días de vida	5,21 (2,79)	4,63 (1,57)	NS
Recuperación peso nacimiento (Ddv)	11,69 (5,76)	12,53 (4,38)	NS
A la semana 90 Kcal/kg/día	21/34 (61,76)	52/76 (68,42)	NS

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). Ddv: días de vida. NS: no significativo.

6.3.2.7 Morbilidad neurológica y sensorial

El 100% de los RN del Grupo 1 tienen realizada ecografía cerebral, frente al 97,26% del Grupo 2, siendo normal en el 50,00% de los del Grupo 1 y en el 54,93% de los del Grupo 2 (p NS). No hay diferencias entre ambos grupos en HIV, LPV ni el concepto agrupado de disminución de volumen cerebral (aumento del espacio subaracnoideo, dilatación ventricular y asimetría ventricular) (Figura 43).

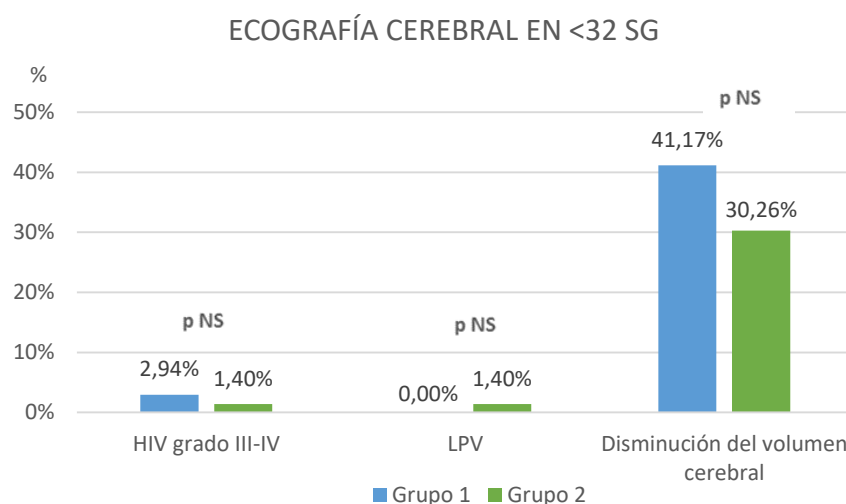


Figura 43. Hallazgos ecográficos entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación. HIV: hemorragia intraventricular. LPV: leucomalacia periventricular. NS: no significativo.

Hay dos pacientes del Grupo 1 y 14 del Grupo 2 que no tienen realizada valoración oftalmológica. La incidencia de ROP entre los pacientes valorados es mayor en el Grupo 1 (25,00%) que en el Grupo 2 (8,06%) ($p < 0,05$) (Figura 44).

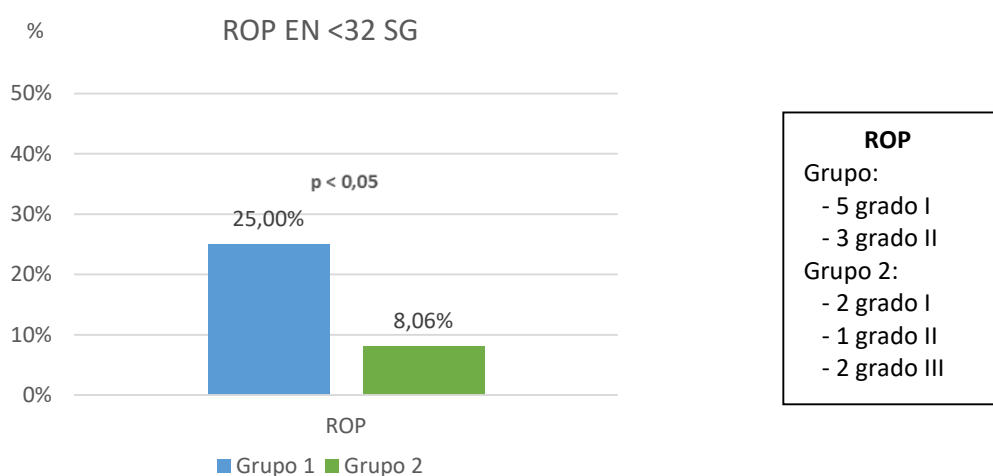


Figura 44. ROP entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación. ROP: retinopatía de la prematuridad.

Sin embargo, la gravedad de la ROP ha sido mayor en el Grupo 2, precisando láser en el 60,00% de los casos frente al 12,50% del Grupo 1, sin significación estadística.

6.3.2.8 Mortalidad

Hubo cuatro éxitos durante el ingreso, dos en cada grupo (5,88% vs 2,63%; p NS). Los motivos dentro del Grupo 1 fueron sepsis en uno de los casos y catástrofe intestinal en el otro, y en el Grupo 2 ambos casos fallecieron por sepsis. No hay diferencias estadísticamente significativas en mortalidad durante el ingreso en cuanto a la edad cronológica (días de vida) en el momento del éxitus (Grupo 1 $29,00 \pm 26,87$ vs Grupo 2 $14,50 \pm 3,53$; p NS).

6.3.2.9 Estancia hospitalaria

Todos los casos ingresaron en la Unidad de Neonatología (UN), precisando ingreso en UCIN el 100% de los prematuros del Grupo 1 y el 90,78% de los del Grupo 2. Las diferencias en cuanto a duración de la estancia global dentro de la UN así como la duración de la estancia en UCIN son estadísticamente significativas, con un ingreso de más de 10 días de diferencia para el Grupo 1 (Tabla 29).

Tabla 29. Estancia hospitalaria en ambos grupos en <32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Ingreso en UN	34/34 (100)	76/76 (100)	NS
Ingreso en UCIN	34/34 (100)	69/76 (90,78)	0,09
Estancia Media UN	68,23 (28,39)	52,93 (24,41)	<0,01
Estancia Media UCIN	43,64 (24,22)	31,04 (20,85)	<0,01

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). UN: Unidad de Neonatología. UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales NS: no significativo

6.3.3 Evolución a medio plazo: 24 meses de edad corregida.

6.3.3.1 Valoración general

No hay diferencias significativas en la edad corregida de los niños en el momento de la valoración: los del Grupo 1 se han valorado a los 24 meses de edad corregida y $6,48 \pm 5,82$ días y los del Grupo 2, 24 meses de edad corregida y $6,34 \pm 5,35$ días (p NS).

Los niños PEG han tenido más necesidad de atención temprana que los del Grupo 2, con un 48,38% frente al 21,91% (p<0,05), siendo la principal área de trabajo la estimulación neurosensorial. Sin embargo, las diferencias en asistencia a guardería no son significativas, ya que prácticamente la mitad de los niños de ambos grupos han acudido a guardería (Tabla 30).

Tabla 30. Necesidad de atención temprana y asistencia a guardería entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Atención temprana	15/31 (48,38)	16/73 (21,91)	<0,05
Estimulación neurosensorial	13/31 (41,93)	15/73 (20,54)	<0,05
Fisioterapia	4/31 (12,90)	5/73 (6,84)	NS
Psicología	2/31 (6,45)	1/73 (1,36)	NS
Logopedia	3/31 (9,67)	1/73 (1,36)	0,08
Guardería			
Asistencia	16/31 (51,61)	38/73 (52,05)	NS
Tiempo de asistencia (meses)	11,18 (6,58)	10,31 (5,77)	NS

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). NS: no significativo

En cuanto a la necesidad de ingreso hospitalario desde el alta en la Unidad hasta la fecha de valoración, el Grupo 1 ha presentado mayor necesidad de ingreso hospitalario con un 51,61% frente al 32,87% de los del Grupo 2, sin significación estadística ($p=0,07$).

El principal motivo de ingreso, en ambos grupos, ha sido la patología respiratoria seguida de la necesidad de intervención quirúrgica y los trastornos digestivos.

6.3.3.1.1 Morbilidad respiratoria

No hay diferencias significativas en cuanto al número de casos diagnosticados de asma o sibilancias recurrentes.

Si analizamos el tratamiento que reciben los casos que presentan dicha patología, vemos que prácticamente todos los del Grupo 1 (92,85%) (13/14) tienen tratamiento con glucocorticoides inhalados frente al 64,70% (22/34) del Grupo 2, si bien esta diferencia no llega a tener significación ($p=0,07$). Tampoco hay diferencias en el tratamiento con antileucotrienos (Figura 45).

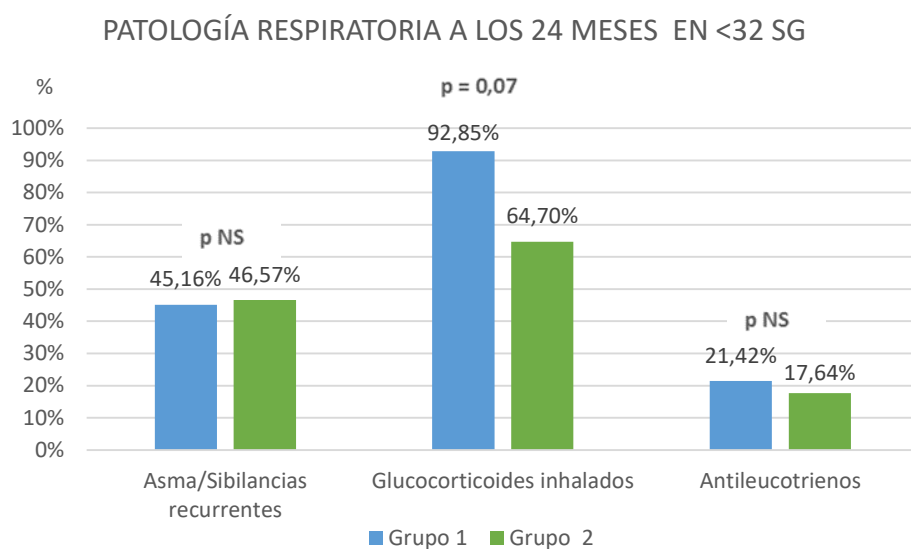


Figura 45. Patología respiratoria entre ambos grupos a los 24 meses en <32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación. NS: no significativo.

6.3.3.1.2 Morbilidad digestiva

No existen diferencias significativas en trastornos digestivos. Dentro del Grupo 1 hay cuatro pacientes (12,90%), que presentan patología: dos de ellos reflujo gastroesofágico que precisa tratamiento farmacológico; uno, trastorno de conducta alimentaria; y otro, alteración intestinal no especificada. Dentro del Grupo 2 hay otros cuatro pacientes (5,47%), siendo dos de ellos reflujo gastroesofágico con tratamiento médico y los otros dos trastornos de conducta alimentaria.

6.3.3.1.3 Morbilidad neurológica y sensorial

No hay diferencias significativas en incidencia de convulsiones en los últimos 12 meses, ya que sólo un paciente de cada grupo las ha padecido. Un RN PEG ha presentado crisis febril con tratamiento de base y un RN No PEG crisis febril sin tratamiento de base.

Tampoco existen diferencias en incidencia de hidrocefalia que sólo ha presentado un paciente del Grupo 1 (hidrocefalia obstructiva secundaria a sepsis por *Escherichia coli*).

El análisis de parálisis cerebral tampoco muestra diferencias significativas con dos casos en cada uno de los grupos (6,45% vs 2,73%; p NS). En el Grupo 1, se trata de un paciente con diplegia y otro con hemiplejia catalogadas según la GMFCS de nivel I y II. En el Grupo 2, se trata de dos pacientes con diplegia catalogados según la GMFCS de nivel I.

En el Grupo 1 hay un paciente diagnosticado de TEA y en el Grupo 2, hay un paciente diagnosticado de TEA y otro de retraso motor grueso.

Casi la totalidad de los pacientes de ambos grupos tienen realizada ecografía de seguimiento, en el Grupo 1 el 96,77% frente al 86,30% en el Grupo 2 (p NS), siendo normal en el 30,00% de ellos en el

Grupo 1 frente al 50,79% en el Grupo 2 ($p=0,06$). Se ha realizado un análisis agrupando aquellos resultados ecográficos que puedan conllevar una disminución del volumen cerebral, sin encontrar tampoco diferencias significativas (Tabla 31).

El 96,77% de los pacientes del Grupo 1 y el 83,56% de los pacientes del Grupo 2 tienen realizado seguimiento por parte del Servicio de ORL, sin que exista ningún caso de hipoacusia moderada-grave (Tabla 31).

El seguimiento oftalmológico por parte del Servicio de Oftalmología se ha llevado a cabo en el 96,77% de los pacientes del Grupo 1 y en el 89,04% de los pacientes de Grupo 2. No hay diferencias significativas en cuanto a defectos de refracción en los pacientes valorados, con un 20,00% en el Grupo 1 frente al 16,92% del Grupo 2. Las diferencias en cuanto a pérdida visual tampoco alcanzan significación estadística, de manera que hay un paciente del Grupo 1 con pérdida visual corregible con lentes y cuatro pacientes del Grupo 2 con pérdida visual corregible con lentes (Tabla 31).

Tabla 31: Ecografía cerebral, valoración auditiva y oftalmológica de seguimiento a los 24 meses en <32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Ecografía cerebral	30/31 (96,77)	63/73 (86,30)	NS
Normal	9/30 (30,00)	32/63 (50,79)	0,06
Disminución volumen cerebral*	12/30 (40,00)	35/63 (55,55)	0,16
Valoración ORL	30/31 (96,77)	61/73 (83,56)	NS
Hipoacusia moderada-grave	0 (0,00)	0 (0,00)	
Valoración oftalmológica	30/31 (96,77)	65/73 (89,04)	NS
Defectos de refracción	6/30 (20,00)	11/65 (16,92)	NS
Pérdida visual corregible con lentes	1/30 (3,33)	4/65 (6,15)	NS

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). NS: no significativo. ORL: otorrinolaringología. *: asimetría ventricluar, dilatación ventricular, aumento del espacio subaracnoideo.

En la valoración global grosera del comportamiento, no hemos encontrado diferencias significativas en la capacidad de relación con el observador, ni en la capacidad de atención a los objetos (Tabla 32).

La valoración grosera del lenguaje, no muestra prácticamente diferencias en la capacidad de comprensión, aunque sí muestra mayor dificultad en la expresión dentro de los pacientes del grupo PEG si bien no llega a alcanzar diferencias estadísticamente significativas (61,29% vs 38,35%; $p=0,06$) (Tabla 32).

Tabla 32. Comportamiento y lenguaje entre ambos grupos a los 24 meses en <32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Comportamiento			
Relación con el observador			NS
Acepta contacto	30/31 (96,77)	70/73 (95,89)	
Indeciso	1/31 (3,23)	3/73 (4,11)	
Relación con los objetos			NS
Muestra interés	31/31 (100,00)	71/73 (97,26)	
No muestra interés	0/31 (0,00)	2/73 (2,74)	
Lenguaje			
Dificultad expresión	19/31 (61,29)	28/73 (38,35)	0,06
Frase suelta 2 palabras	5/31 (16,13)	12/73 (16,44)	
No frases. Vocabulario >10	1/31 (3,23)	3/73 (4,11)	
No frases. Vocabulario <10	9/31 (29,03)	9/73 (12,32)	
No >5 sonidos reconocibles	4/31 (12,90)	4/73 (5,48)	
Dificultad de comprensión	0/31 (0,00)	2/73 (2,74)	NS

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). NS: no significativo

6.3.3.1.4 Pérdidas de seguimiento y mortalidad

Dentro del Grupo 1 hubo dos éxitos durante el ingreso y tras el alta hubo otra pérdida de seguimiento, también por éxitus. Dentro del Grupo 2 hubo dos éxitos durante el ingreso y posteriormente otra pérdida de seguimiento por abandono del estudio.

6.3.3.2 Valoración de neurodesarrollo mediante la escala Bayley III

6.3.3.2.1 Resultados comparativos entre grupos

La valoración mediante la escala Bayley III se ha realizado a una edad corregida similar en ambas cohortes (Grupo 1, 24 meses y 6,89±5,94 días; Grupo 2, 24 meses y 6,44±5,41 días; p NS).

La puntuación media de la escala cognitiva es menor en los PEG, si bien las diferencias encontradas no tienen significación estadística.

En cuanto a la escala del lenguaje, tanto la escala comprensiva como la expresiva, presentan una menor puntuación en los PEG, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

La valoración de la capacidad motora mediante la escala de motricidad gruesa y motricidad fina, también reporta una menor puntuación a todos los niveles en los PEG, siendo ambas estadísticamente significativas (Tabla 33).

No se ha realizado el análisis de la escala socio-emocional y adaptativa debido a que la respuesta por parte de los padres no ha sido uniforme.

Tabla 33. Resultados de la escala BSID-III entre ambos grupos a los 24 meses en <32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p*
Escala cognitiva			
Pd cognitivo	61,78 (7,61)	64,20 (5,99)	0,15
Escala lenguaje			
Pd lenguaje receptivo	25,61 (7,72)	28,91 (5,60)	<0,05
Pd lenguaje expresivo	24,22 (6,99)	28,21 (6,16)	<0,05
Escala motora			
Pd motor fino	37,33 (3,00)	39,11 (3,43)	<0,05
Pd motor grueso	51,77 (4,35)	53,46 (3,36)	<0,05

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). Pd: puntuación directa. NS: no significativo. *test no paramétrico.

6.3.3.2.2 Factores que influyen en el neurodesarrollo en prematuros <32 semanas de gestación

En relación con el resultado de la escala BSID-III se realiza análisis univariante de diferentes factores: sexo, edad gestacional, existencia de diagnóstico prenatal de RCIU, ecografía cerebral alterada en el periodo neonatal (dilatación ventricular, asimetría ventricular, aumento del espacio subaracnoideo, LPV, HIV grado III-IV), edad materna, niveles de estudios maternos (estratificados en 2 categorías: hasta los 15-16 años; universitarios y posteriores sin ser universitarios), patología severa en el ingreso (sepsis con hemocultivo positivo, ECN grado II-III, ROP grado II-III, DBP), PEG y preeclampsia.

Los resultados se muestran en la Tabla 34.

Tabla 34. Análisis univariante de factores en relación a los resultados de la escala BSID-III en <32 semanas de gestación.

	Cognitivo	Lenguaje expresivo	Lenguaje receptivo	Motor fino	Motor grueso
Sexo	NS	0,06	NS	<0,05	NS
Edad gestacional	<0,01	<0,01	<0,01	0,17	<0,05
Diagnóstico RCIU	<0,05 ^Δ	NS ^Δ	0,16 ^Δ	<0,05 ^Δ	0,12 ^Δ
Ecografía cerebral*	0,18	NS	NS	0,10	NS
Edad madre	NS	NS	NS	NS	NS
Estudios madre	0,20 ^Δ	<0,05 ^Δ	0,09 ^Δ	0,05 ^Δ	NS ^Δ
Patología ingreso**	<0,05	NS	0,12	NS	NS
PEG	0,15 ^Δ	<0,05 ^Δ	<0,05 ^Δ	<0,05 ^Δ	<0,05 ^Δ
Preeclampsia	NS ^Δ	0,12 ^Δ	NS ^Δ	0,08 ^Δ	NS ^Δ

Las cifras significan el nivel de significación para cada una de las variables.

*Ecografía cerebral alterada: dilatación ventricular, asimetría ventricular, aumento del espacio subaracnoideo, LPV, HIV grado III-IV. **Patología severa en el ingreso: sepsis con hemocultivo positivo, ECN II-III, ROP II-III, DBP.

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. PEG: pequeño para la edad gestacional. NS: no significativo. Δ: test no paramétrico.

Del análisis univariante se tienen en cuenta los cinco aspectos de la escala a la hora de valorar los posibles factores con impacto en el neurodesarrollo y se opta por incluir un total de seis en el análisis multivariante: sexo, edad gestacional, condición PEG, nivel de estudios de la madre, patología severa en el ingreso y diagnóstico de RCIU en la gestación.

Los resultados finales de la capacidad explicativa de estos factores sobre cada una de las puntuaciones de la BSID-III la mostramos a continuación (Tabla 35).

El nacer PEG se asocia con una menor puntuación en la escala de lenguaje expresivo, lenguaje receptivo y motricidad gruesa. El diagnóstico prenatal de RCIU se ha asociado con una menor puntuación en la escala cognitiva y de motricidad fina.

Tabla 35. Análisis multivariante para resultados de la escala BSID-III en <32 semanas de gestación.

	Coficiente	Error estándar	t	P> t 	IC 95%
Cognitivo					
Edad gestacional	1,15	0,32	3,62	0,000	0,52;1,79
Diagnóstico RCIU	-4,52	1,54	-2,92	0,004	-7,59;-1,45
Constante	30,49	9,35	3,26	0,002	11,91;49,07
Lenguaje expresivo					
Edad gestacional	0,97	0,32	2,95	0,004	0,31;1,62
PEG	-4,19	1,39	-3,00	0,003	-6,97;-1,41
Constante	-0,12	9,63	-0,01	0,99	-19,26;19,01
Lenguaje receptivo					
Edad gestacional	0,92	0,32	2,82	0,006	0,27;1,57
PEG	-3,43	1,39	-2,47	0,015	-6,19;-0,67
Constante	1,93	9,60	0,20	0,84	-17,13;21,00
Motor fino					
Sexo	1,74	0,66	2,62	0,010	0,42;3,05
Diagnóstico RCIU	-1,82	0,84	-2,15	0,034	-3,50;-0,13
Constante	38,15	0,47	79,83	0,0000	37,20;39,10
Motor grueso					
Edad gestacional	0,50	0,18	2,67	0,009	0,13;0,88
PEG	-1,79	0,80	-2,22	0,029	-3,39;-0,19
Constante	38,66	5,55	6,96	0,000	27,63;49,68

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. PEG: pequeño para la edad gestacional. P> |t|: valor p. IC: intervalo de confianza

6.3.4 Evolución antropométrica

No existen diferencias en valor absoluto de las medidas antropométricas al alta de la UN. Sin embargo, en el control de los 24 meses de edad corregida, momento en que evaluamos a todos los pacientes a la misma edad, sí que podemos observar diferencias estadísticamente significativas tanto en peso, como en longitud y perímetro craneal (Tabla 36).

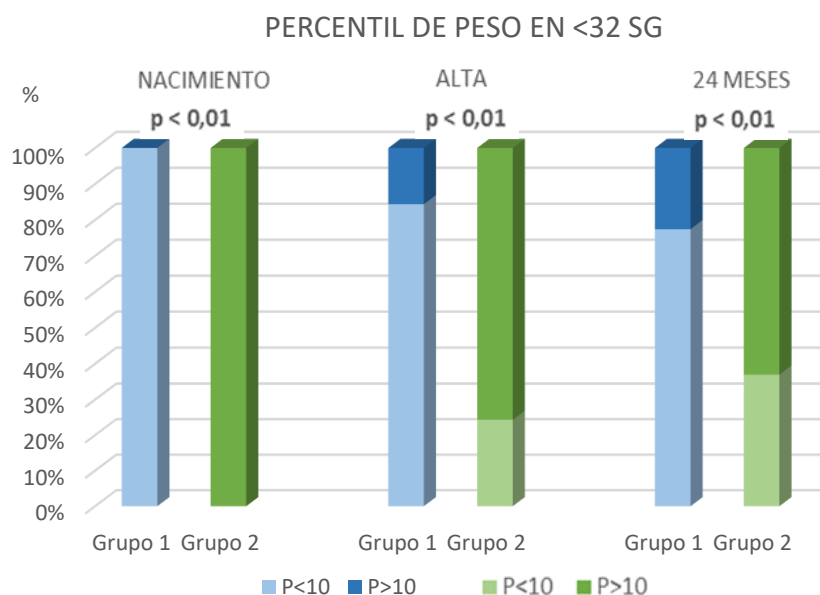
Tabla 36. Valores absolutos de medidas antropométricas entre ambos grupos en <32 semanas de gestación al nacimiento, alta y 24 meses.

Variable		Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Peso (kg)	Nacimiento	0,90 (0,25)	1,25 (0,32)	<0,01
	Alta	2,50 (0,41)	2,45 (0,29)	NS
	24 meses	10,46 (1,58)	11,49 (1,30)	<0,01
Longitud (cm)	Nacimiento	34,77 (3,50)	38,17 (3,57)	<0,01
	Alta	44,59 (2,14)	45,37 (1,86)	0,06
	24 meses	83,26 (3,80)	86,08 (3,25)	<0,01
PC (cm)	Nacimiento	25,00 (2,42)	26,96 (2,29)	<0,01
	Alta	33,28 (1,28)	32,89 (1,32)	0,16
	24 meses	47,33 (2,03)	48,81 (1,52)	<0,01

Las cifras para las variables cuantitativas significan: media (desviación estándar). NS: no significativo. PC: perímetro craneal.

Analizando la evolución de percentil del peso, observamos que desde el nacimiento hasta el alta hospitalaria, cinco pacientes PEG (Grupo 1) han conseguido recuperar un peso por encima del P10, y en 18 pacientes AEG (Grupo 2) (24,32%) el percentil ha caído por debajo del P10 (Figura 46).

Las diferencias entre ambos grupos al alta son estadísticamente significativas, y persisten a los 24 meses de edad corregida (Figura 46).

**Figura 46.** Evolución percentil de peso desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación

Analizando la evolución en percentiles de la longitud, se observa un empeoramiento en ambos grupos al alta hospitalaria, aumentado la proporción de niños que están por debajo del P10 hasta un 90,62% en el Grupo 1 y 43,05% en el Grupo 2 (Figura 47).

Persisten diferencias estadísticamente significativas al alta y a los 24 meses entre ambos grupos (Figura 47).

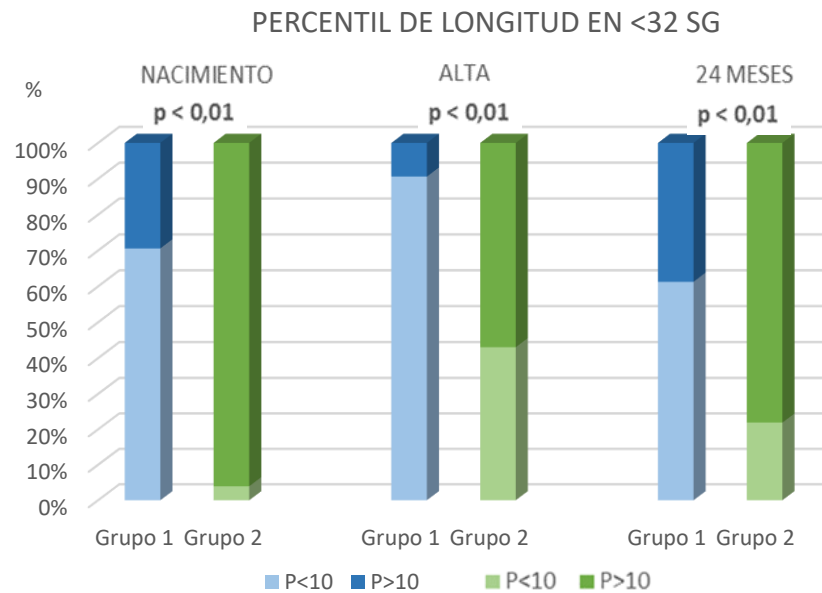


Figura 47. Evolución percentil de longitud desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación

Entre los PEG, la proporción de niños con afectación del perímetro craneal al nacimiento es menor que la de niños con afectación de la longitud.

A lo largo del ingreso, al contrario de lo que ocurría con la longitud, hay una mejoría en el crecimiento del perímetro craneal, de manera que el número de niños con afectación del perímetro craneal al alta ha disminuido en el Grupo 1 y continúa sin haber ningún niño del Grupo 2 afectado (Figura 48).

Persisten diferencias estadísticamente significativas al alta y a los 24 meses entre ambos grupos (Figura 48).

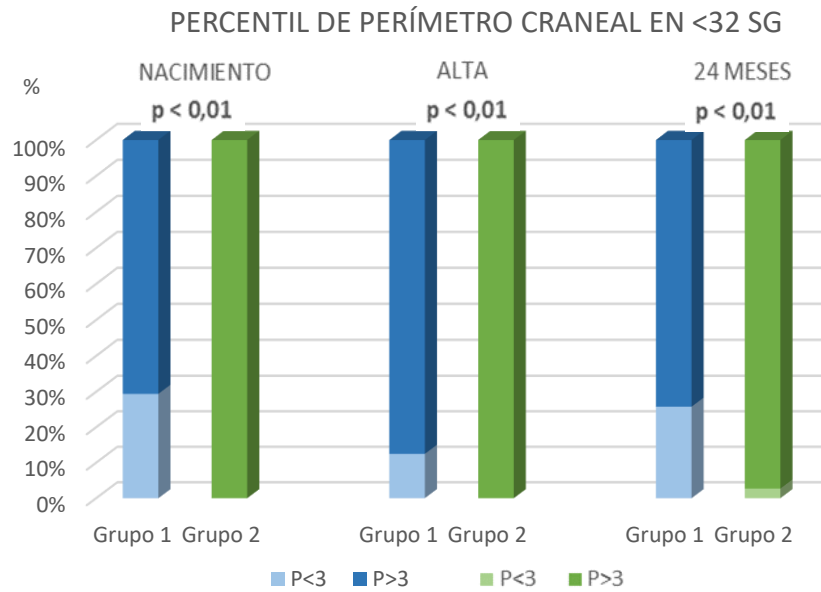


Figura 48. Evolución percentil de perímetro craneal desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación

La media de Z-score de peso del Grupo 1 es similar a la de nacimiento, con un discreto empeoramiento en el Grupo 2, principalmente durante el ingreso hospitalario, para mantenerse posteriormente más estable. Persisten diferencias significativas tanto al alta como a los 24 meses entre ambos grupos (Figura 49).

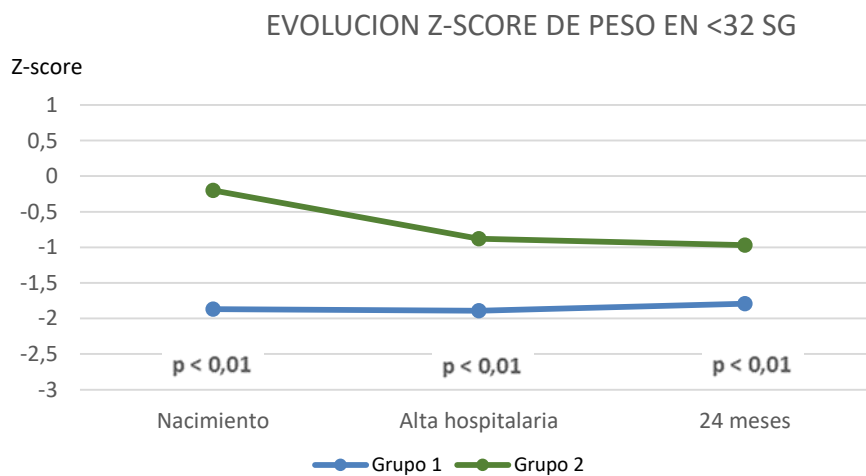


Figura 49. Evolución Z-score de peso desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación

En relación a la longitud, ambos grupos han experimentado un empeoramiento en la media de Z-score desde el nacimiento hasta el alta, con mejoría posterior. Persisten diferencias significativas tanto al alta como a los 24 meses entre ambos grupos (Figura 50).

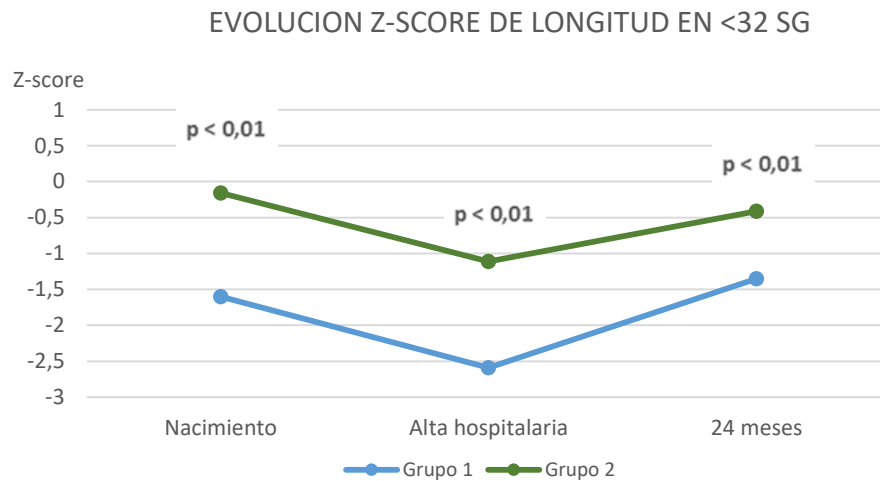


Figura 50. Evolución Z-score de longitud desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación

La media de Z-score de perímetro craneal, sin embargo, ha mejorado en el Grupo 1 manteniéndose estable en el Grupo 2. Persisten diferencias significativas tanto al alta como a los 24 meses entre ambos grupos (Figura 51).

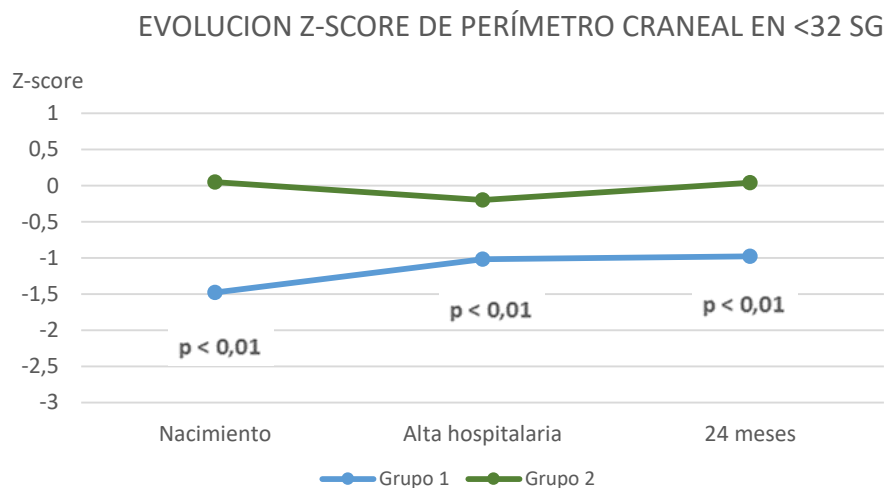


Figura 51. Evolución Z-score de perímetro craneal desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación

Se ha realizado un análisis univariante con el objetivo de identificar aquellos factores en relación con la variación en el crecimiento según el Z-score de peso, longitud y perímetro craneal de los prematuros <32 semanas de gestación desde el nacimiento a los 24 meses.

Para el análisis univariante de Z-score de peso se seleccionan cuatro factores que son la edad gestacional, la condición PEG, el diagnóstico de RCIU en la gestación y el sexo (Tabla 37).

Tabla 37. Análisis univariante para la diferencia de Z-score de peso del nacimiento a los 24 meses en <32 semanas de gestación.

	Z-score peso p
Sexo	NS
Edad gestacional	<0,01
PEG	<0,01
Diagnóstico de RCIU en la gestación	<0,01 ^Δ

Las cifras significan el nivel de significación para cada una de las variables. PEG: pequeño para la edad gestacional. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. NS: no significativo. Δ: test no paramétrico.

Se seleccionan los tres con significación estadística (PEG, EG, diagnóstico de RCIU) y tras inclusión de los mismos en el análisis multivariante observamos que tanto el ser PEG como la edad gestacional tienen capacidad explicativa de los cambios de Z-score de peso desde el nacimiento a los 24 meses, analizando como resultado la diferencia entre la media de Z-score a los 24 meses y al nacimiento (Tabla 38).

Tabla 38. Análisis multivariante para la diferencia de Z-score de peso del nacimiento a los 24 meses en <32 semanas de gestación.

	Coficiente	Error estándar	t	P> t	IC 95%
Diferencia de Z-score peso nacimiento-24 meses					
PEG	0,81	0,21	3,84	0,000	0,39;1,23
Edad gestacional	0,21	0,05	4,25	0,000	0,11;0,31
Constante	-7,08	1,49	-4,76	0,000	-10,04;-4,12

PEG: pequeño para la edad gestacional. P> |t|: valor p. IC: intervalo de confianza

Para el análisis univariante de Z-score de longitud se seleccionan los mismos cuatro factores que para el peso: edad gestacional, la condición PEG, el diagnóstico de RCIU en la gestación y el sexo (Tabla 39).

Tabla 39. Análisis univariante para la diferencia de Z-score de longitud del nacimiento a los 24 meses en <32 semanas de gestación.

	Z-score longitud p
Sexo	NS
Edad gestacional	<0,01
PEG	<0,05
Diagnóstico de RCIU en la gestación	<0,01 ^Δ

Las cifras significan el nivel de significación para cada una de las variables. PEG: pequeño para la edad gestacional. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. NS: no significativo. Δ: test no paramétrico.

Se seleccionan los tres con significación estadística (PEG, EG, diagnóstico de RCIU) y tras inclusión de los mismos en el análisis multivariante, observamos que tanto la edad gestacional como el diagnóstico de RCIU tienen capacidad explicativa de los cambios de Z-score de longitud desde el nacimiento a los 24 meses, analizando como resultado la diferencia entre la media de Z-score a los 24 meses y al nacimiento (Tabla 40).

Tabla 40. Análisis multivariante para la diferencia de Z-score de longitud del nacimiento a los 24 meses en <32 semanas de gestación.

	Coficiente	Error estándar	t	P> t	IC 95%
Diferencia de Z-score longitud nacimiento-24 meses					
Edad gestacional	0,15	0,05	2,78	0,007	0,04;0,26
Diagnóstico de RCIU	0,94	0,27	3,44	0,001	0,39;1,48
Constante	-4,77	1,62	-2,94	0,004	-8,00;-1,55

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. P> |t| : valor p. IC: intervalo de confianza

Para el análisis univariante de Z-score de PC se seleccionan seis factores que son la edad gestacional, la condición PEG, el diagnóstico de RCIU en la gestación, el sexo, la alteración de la ACM y la alteración de la ecografía cerebral en el ingreso (asimetría ventricular, dilatación ventricular, aumento del espacio subaracnoideo, LPV, HIV grado III-IV)) (Tabla 41).

Tabla 41. Análisis univariante para la diferencia de Z-score de perímetro craneal del nacimiento a los 24 meses en <32 semanas de gestación.

	Z-score PC p
Sexo	NS
Edad gestacional	0,08
PEG	<0,05
Diagnóstico de RCIU en la gestación	<0,05 ^Δ
Ecografía cerebral alterada*	NS
Alteración ACM	<0,05 ^Δ

Las cifras significan el nivel de significación para cada una de las variables. PEG: pequeño para la edad gestacional. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. Ecografía cerebral alterada* (asimetría ventricular, dilatación ventricular, aumento del espacio subaracnoideo, LPV, HIV grado III-IV). PC: perímetro craneal. NS: no significativo. Δ: test no paramétrico.

Se seleccionan las cuatro variables con valor $p < 0,20$ (PEG, EG, diagnóstico de RCIU y alteración de la ACM) y tras inclusión de los mismos en el análisis multivariante observamos que la alteración del doppler prenatal en la ACM tiene capacidad explicativa de los cambios de Z-score de perímetro craneal, desde el nacimiento a los 24 meses, analizando como resultado la diferencia entre la media de Z-score a los 24 meses y al nacimiento (Tabla 42).

Tabla 42. Análisis multivariante para la diferencia de Z-score perímetro craneal del nacimiento a los 24 meses en <32 semanas de gestación.

	Coeficiente	Error estándar	t	P> t	IC 95%
Diferencia de Z-score PC nacimiento-24 meses					
Alteración ACM	0,32	0,13	2,47	0,015	0,06;0,59
Constante	-0,26	0,22	-1,18	0,241	-0,71;0,18

ACM: arteria cerebral media. PC: perímetro craneal. P> |t|: valor p. IC: intervalo de confianza.

6.4 RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE GRUPOS EN ≥ 32 SEMANAS DE GESTACIÓN

Dentro del grupo de ≥ 32 SG hay 114 RN que pertenecen al Grupo 1 y 114 RN al Grupo 2. No hay diferencia significativa en cuanto al sexo ni a los grados de prematuridad, con una edad gestacional media para ambos grupos de 35,03 semanas (Tabla 43).

Tabla 43. Sexo y edad gestacional entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Rangos de EG			NS
32-34 SG	23/114 (20,17)	23/114 (20,17)	
34-37 SG	91/114 (79,83)	91/114 (79,83)	
EG	35,03 (1,31)	35,03 (1,29)	NS
Sexo			NS
Mujer	47/114 (41,23)	47/114 (41,23)	

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). NS: no significativo. EG: edad gestacional. SG: semanas de gestación.

6.4.1 Datos maternos y obstétricos

En las variables socio-económico y demográficas analizadas observamos que en el Grupo 1 hay mayor consumo de tabaco materno durante la gestación y hay mayor proporción de madres con niveles de estudios más bajos (Tabla 44). En el resto de variables analizadas no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas (anexo 4).

Tabla 44. Niveles de estudio maternos y consumo de tabaco durante la gestación entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Nivel estudios gestante			<0,05
Universitarios	44/112 (39,29)	64/111 (57,65)	
Posteriores no universitarios	50/112 (44,64)	40/111 (36,04)	
Acabados a los 15-16	10/112 (8,93)	3/111 (2,71)	
Acabados antes de los 15	7/112 (6,25)	4 /111(3,60)	
Sin estudios	1/112 (0,89)	0/111 (0,00)	
Tabaco			<0,05
Si	27/113 (23,89)	14/113 (12,39)	
<10 cigarros/día	25/113 (22,12)	13/113 (11,50)	
10-20 cigarros/día	2/113 (1,77)	1/113 (0,88)	

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%). NS: no significativo.

Dentro de los factores estudiados en relación con las características de la gestación, no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para las variables de número de gestaciones, incidencia de abortos previos, tiempo transcurrido entre la última gestación y ésta, gestación múltiple, utilización de técnica de fertilidad o técnica de fertilidad utilizada. En el anexo 4 mostramos los datos de las variables analizadas.

Sin embargo, en cuanto a la patología placentaria, sí se ha observado una mayor incidencia dentro del Grupo 1 con un 22,80% vs 11,40% ($p < 0,05$), con la placenta pequeña y calcificada o una placenta infartada más frecuente que se ha documentado en el 16,66% del Grupo 1 frente al 0,87% del Grupo 2 ($p < 0,01$) (Figura 52).

No hay diferencias en incidencia de hematoma o placenta previa.

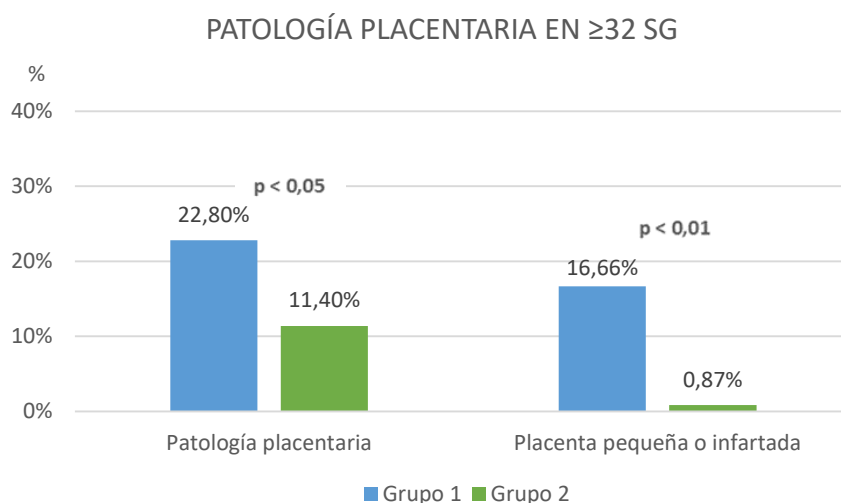


Figura 52. Patología placentaria entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación

No hay diferencias significativas en patología del cordón o patología uterina (anexo 4).

En cuanto a las enfermedades maternas, no hay mayor incidencia de patología previa a la gestación; sin embargo, existe mayor proporción de madres afectas de preeclampsia en la gestación en el Grupo 1 con una incidencia de 28,07% vs 7,01% ($p < 0,01$) (Tabla 45).

Existe una menor incidencia de amenaza de parto prematuro en los neonatos del Grupo 1 con un 11,40% vs 27,19% en el Grupo 2 ($p < 0,01$) (Tabla 45).

Tabla 45. Patología materna pregestacional y patología gestacional entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Patología materna pregestacional	23/114 (20,17)	20/114 (17,54)	NS
Patología materna gestacional	60/114 (52,63)	51/114 (44,73)	NS
HTA	4/114 (3,50)	3/114 (2,63)	NS
Preeclampsia	32/114 (28,07)	8/114 (7,01)	<0,01
Diabetes gestacional	16/114 (14,03)	12/114 (10,52)	NS
Hipotiroidismo gestacional	10/114 (8,77)	5/114 (4,38)	NS
APP	13/114 (11,40)	31/114 (27,19)	<0,01

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%). NS: no significativo. HTA: hipertensión arterial. APP: amenaza de parto prematuro.

En cuanto a la incidencia de corioamnionitis, hay tres casos documentados, todos ellos en el Grupo 2 (AEG). No hay ningún caso de infección vírica en la gestación.

Existen diferencias estadísticamente significativas en incidencia de oligoamnios, con mayor presencia del mismo en el Grupo 1 (Tabla 46).

Tabla 46. Oligoamnios entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Oligoamnios	19/114 (16,66)	4/114 (3,50)	<0,01
SG al diagnóstico	33,50 (3,20)	31,14 (3,29)	0,19
Duración (días)	7,90 (18,78)	11,50 (19,68)	NS

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). SG: semanas de gestación. NS: no significativo.

La administración de corticoides prenatales se distribuyó de igual forma en ambos grupos con una tasa de administración del 63,15%. Sin embargo, los PEG recibieron un tratamiento completo con mayor frecuencia que los del Grupo 2, y mayor porcentaje de neuroprotección (Tabla 47).

Tabla 47. Maduración pulmonar y neuroprotección entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Corticoides prenatales			
Tratamiento	72/114 (63,15)	72/114 (63,15)	NS
Completo	70/72 (97,22)	59/72 (81,94)	<0,01
Incompleto	2/72 (2,78)	13/72 (18,05)	
Sulfato de magnesio	13/114 (11,40)	3/114 (2,63)	<0,05

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%). NS: no significativo.

Dentro de las variables analizadas en relación al parto, obtenemos que el parto dentro del Grupo 1 tiene con menor frecuencia un comienzo espontáneo (Grupo 1 22,81% vs Grupo 2 62,28%; $p < 0,01$), siendo la cesárea la modalidad de parto predominante (Grupo 1 50,87% vs Grupo 2 32,45%; $p < 0,05$) tras amniorrexis artificial en su mayoría (Grupo 1 74,56% vs Grupo 2 46,49%; $p < 0,01$) con una duración de amniorrexis menor. En los casos en que se lleva a cabo una inducción del parto, el principal motivo dentro del Grupo 1 es la alteración del crecimiento fetal (50,81%) seguido de la HTA materna (29,50%) y en el Grupo 2 la rotura de bolsa amniótica (56,66%) seguido de la HTA materna (30%).

La incidencia de rotura prolongada de membranas es más frecuente en el Grupo 2 (Grupo 1 9,64% vs Grupo 2 25,43%; $p < 0,01$).

Si bien los PEG tienen menor proporción de partos vaginales respecto al Grupo 2, la necesidad de episiotomía ha sido mayor en ellos con un 80,35% en el Grupo 1 frente al 63,63% del Grupo 2 ($p < 0,05$).

En cuanto al riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto, también existen diferencias significativas con mayor incidencia en los PEG (Grupo 1 24,56% vs Grupo 2 11,40%; $p < 0,05$). No existen diferencias significativas en cuanto a la presentación de parto ni calidad del líquido amniótico (anexo 4).

6.4.2 Periodo neonatal

En las variables analizadas inmediatas al nacimiento, la media de pH de cordón en el Grupo 1 es menor que en el Grupo 2 ($7,23 \pm 0,08$ vs $7,27 \pm 0,06$; $p < 0,01$) y hay tres casos con $pH < 7$ que se corresponden todos ellos con casos PEG.

No hay diferencias en cuanto al Apgar (no hay ningún niño con Apgar < 3 al minuto ni < 5 a los cinco minutos), pero sin embargo precisan reanimación en sala de partos con más frecuencia los PEG (Grupo 1 35,08% vs Grupo 2 18,42%; $p < 0,01$), si bien no hay diferencias en la modalidad de reanimación (Figura 53).

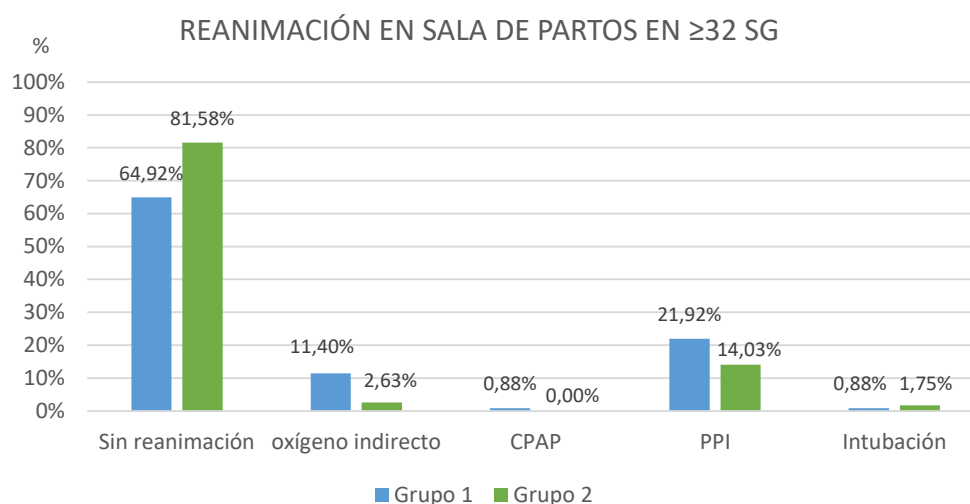


Figura 53. Reanimación en sala de partos entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

CPAP: presión positiva continua.

PPI: presión positiva intermitente. SG: semanas de de gestación

No hay diferencias significativas en cuanto a la incidencia de malformaciones congénitas: hay dos pacientes con hipospadias, ambos casos PEG.

6.4.2.1 Morbilidad respiratoria

No hay diferencias significativas en cuanto a la necesidad de soporte respiratorio global, ni en el tipo de soporte respiratorio máximo que han precisado los niños, si bien los dos únicos pacientes que han requerido VAFO son casos PEG (Figura 54).

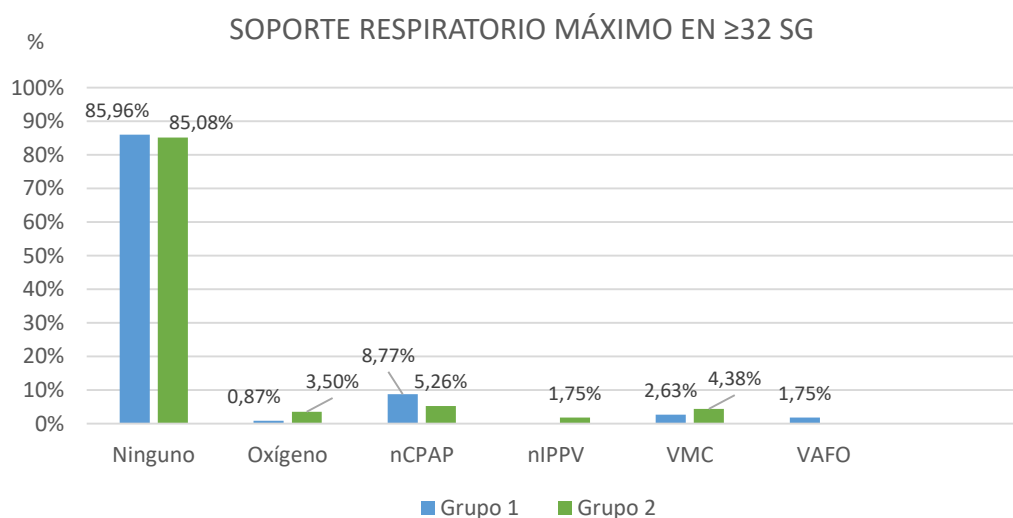


Figura 54. Soporte respiratorio máximo entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

nCPAP: presión positiva continua nasal. nIPPV: ventilación con presión positiva intermitente nasal. VMC: ventilación mecánica invasiva convencional. VAFO: ventilación de alta frecuencia. SG: semanas de de gestación

Si analizamos cada modalidad de soporte respiratorio, vemos que no hay diferencias significativas en la necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva, así como en la necesidad de oxigenoterapia suplementaria, ni en la duración de las mismas (Tabla 48).

Tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de administración de surfactante, ni en el número de dosis recibidas (Tabla 48).

Tabla 48. Soporte respiratorio y surfactante entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Ventilación mecánica invasiva			
Sí	5/114 (4,38)	5/114 (4,38)	NS
Duración (días)	8,80 (11,23)	2,62 (2,25)	NS
Ventilación mecánica no invasiva			
Sí	13/114 (11,40)	12/114 (10,52)	NS
Duración (días)	2,33 (2,77)	3,25 (2,58)	NS
Oxigenoterapia			
Si	4/114 (3,50)	10/114 (8,77)	0,16
Duración (días)	9,25 (12,57)	2,50 (1,84)	NS
Surfactante			
Sí	3/114 (2,63)	8/114 (7,01)	NS
Dosis			NS
- 1 dosis	1/3 (33,33)	6/8 (75,00)	
- 2 dosis	1/3 (33,33)	2/8 (25,00)	
- 3 dosis	1/3 (33,33)	0/8 (0,00)	

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). NS: no significativo.

En cuanto a la patología respiratoria que han presentado, no hay diferencias significativas en incidencia de EMH o maladaptación pulmonar y sólo hay un paciente catalogado de DBP, se trata de un caso PEG (Figura 55).

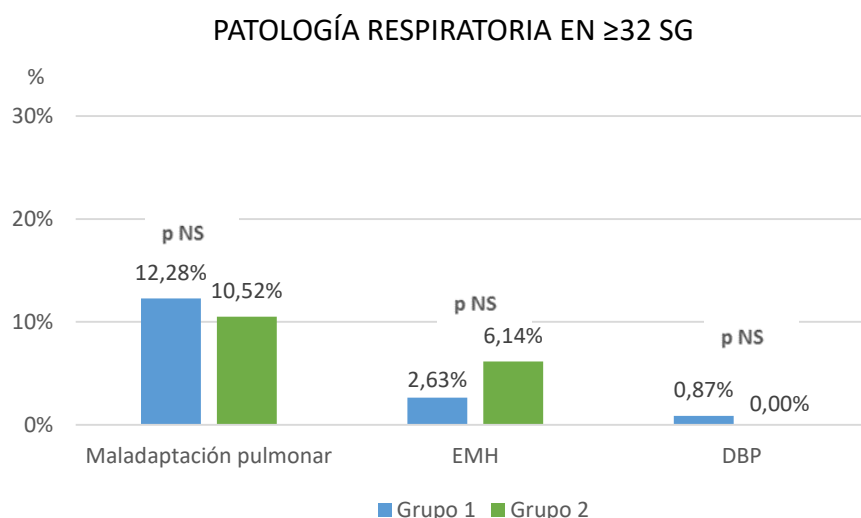


Figura 55. Patología respiratoria entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

EMH: enfermedad de membrana hialina. DBP: displasia broncopulmonar. SG: semanas de de gestación. NS: no significativo.

6.4.2.2 Morbilidad hemodinámica

En cuanto a los datos de labilidad hemodinámica, tres niños del grupo PEG y dos niños del Grupo 2 han presentado persistencia del DAP. No hay diferencias en la necesidad de tratamiento del mismo, así como tampoco en la necesidad de soporte inotrópico en los primeros días de vida (anexo 4).

6.4.2.3 Morbilidad hematológica

Los únicos casos de leucopenia y neutropenia han ocurrido en PEG, si bien no es estadísticamente significativo, aunque sí lo es la frecuencia de trombocitopenia. El Grupo 1 tiene valores superiores de hematocrito y eritroblastos (Tabla 49).

Tabla 49. Alteraciones hematológicas entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Leucopenia	3/109 (2,75)	0/74 (0,00)	NS
Neutropenia	4/109 (3,66)	0/74 (0,00)	0,14
Trombocitopenia	11/109 (10,09)	1/74 (1,35)	<0,05
Hematocrito	55,26 (8,18)	51,41 (8,03)	<0,01
Eritroblastos	18,42 (35,24)	8,18 (7,74)	<0,01

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%) y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). NS: no significativo.

6.4.2.4 Morbilidad metabólica

Los PEG presentan hipoglucemias con más frecuencia que los AEG (Grupo 1 14,03% vs Grupo 2 4,38%; $p < 0,05$). No ha habido casos de hiperglucemia.

6.4.2.5 Morbilidad infecciosa

No hay diferencias significativas en la incidencia de sepsis vertical o nosocomial. Si evaluamos las sepsis con hemocultivo positivo, los tres casos que hay pertenecen todos al Grupo 1, sin significación estadística (Figura 56).

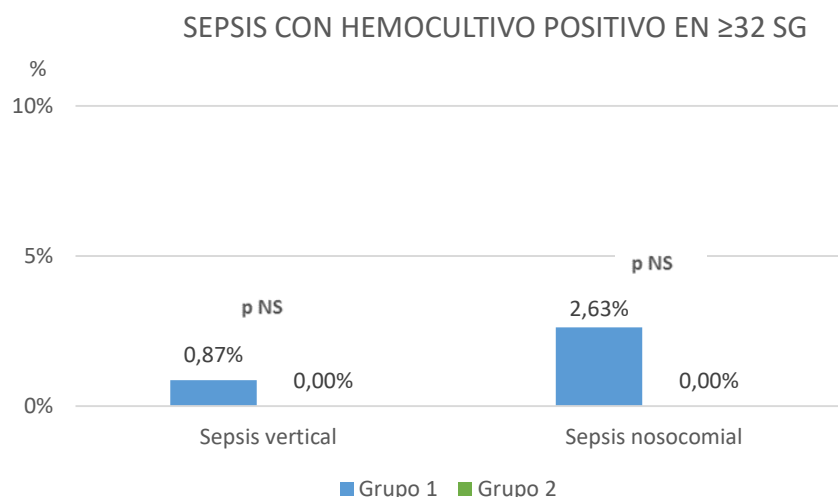


Figura 56. Sepsis con hemocultivo positivo entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

NS: no significativo. SG: semanas de de gestación

6.4.2.6 Morbilidad digestiva y nutricional

Ha habido tres casos de ECN, todos en PEG. Dos de ellas corresponden a ECN grado II y una a ECN grado III, precisando cirugía en uno de los casos.

6.4.2.7 Morbilidad neurológica

La proporción de sujetos que tiene realizada ecografía cerebral en los Grupo1 y 2 es diferente. Teniendo en cuenta este dato, presentan un resultado normal el 78,57% de los casos del Grupo 1 y el 93,33% del Grupo 2 (Figura 57).

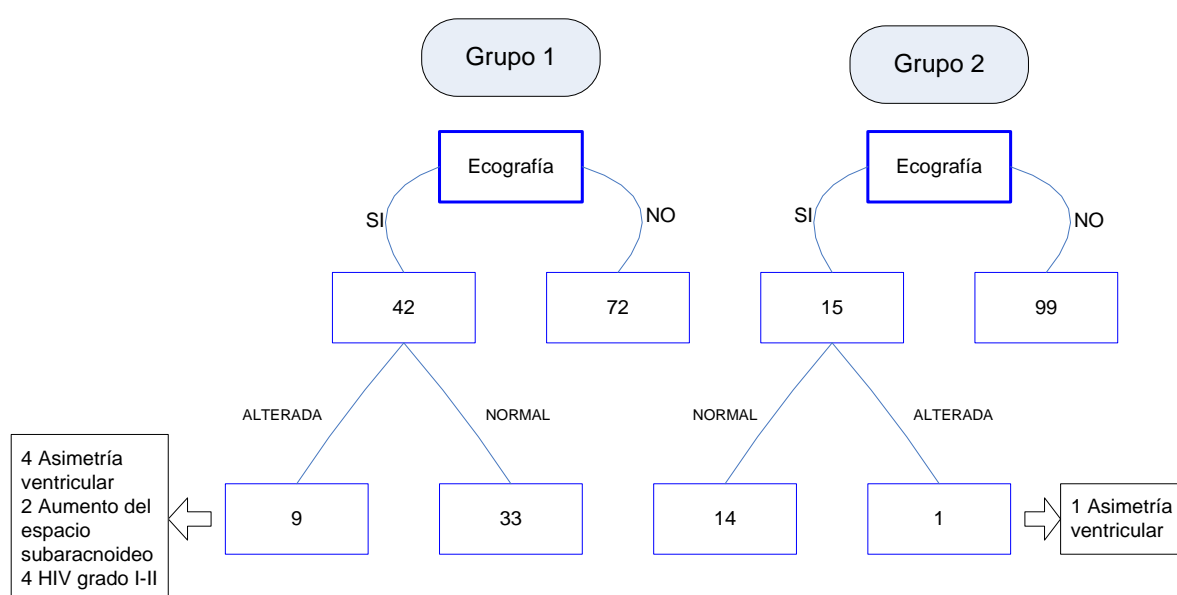


Figura 57. Ecografía cerebral en el seguimiento de ≥ 32 semanas de gestación.

6.4.2.8 Mortalidad

No hay exitus durante el ingreso hospitalario en ninguno de los grupos.

6.4.2.9 Estancia hospitalaria

Ingresan en la Unidad Neonatal el 96,49% de los RN del Grupo 1 y el 64,03% del Grupo 2, precisando ingreso en UCIN el 28,07% de los del Grupo 1 frente al 13,15% de los del Grupo 2, con estancias más prolongadas en los primeros (Tabla 50).

Tabla 50. Estancia hospitalaria entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Ingreso en UN	110/114 (96,49)	73/114 (64,03)	<0,01
Ingreso en UCIN	32/114 (28,07)	15/114 (13,15)	<0,01
Estancia UN (días)	23,40 (14,36)	14,09 (7,60)	<0,01
Estancia UCIN (días)	18,21 (18,10)	7,20 (3,50)	<0,01

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). UN: Unidad de Neonatología. UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

6.4.3 Evolución a medio plazo: 24 meses de edad corregida.

6.4.3.1 Valoración general

No hay diferencias significativas en la edad corregida de los niños en el momento de la valoración: los del Grupo 1 se han valorado a los 24 meses de edad corregida y $6,40 \pm 4,34$ días y los del Grupo 2, 24 meses de edad corregida y $6,70 \pm 5,18$ días (p NS).

No hay diferencias significativas en la necesidad de atención temprana ni en asistencia a guardería (Tabla 51).

Tabla 51. Necesidad de atención temprana y asistencia a guardería entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Atención temprana	8/113 (7,07)	3/113 (2,65)	NS
Estimulación neurosensorial	8/113 (7,07)	2/113 (1,76)	0,10
Fisioterapia	3/113 (2,65)	3/113 (2,65)	NS
Psicología	1/113 (0,88)	0/113 (0,00)	NS
Guardería			
Asistencia	56/113 (49,55)	64/113 (56,63)	NS
Tiempo de asistencia (meses)	13,14 (5,10)	13,64 (5,63)	NS

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). NS: no significativo

En cuanto a la necesidad de ingreso hospitalario desde el alta en la Unidad de Neonatología hasta la fecha de valoración tampoco hay diferencias significativas (18,58% vs 19,46%; p NS). El principal motivo de ingreso ha sido la patología respiratoria seguida de la necesidad de intervención quirúrgica y después los trastornos digestivos y la infección urinaria.

6.4.3.1.1 Morbilidad respiratoria

No hay diferencias significativas en cuanto al número de pacientes diagnosticados de asma o sibilancias recurrentes. Si analizamos el tratamiento que reciben los pacientes que presentan dichas patologías, vemos que no hay diferencias significativas en el tratamiento con glucocorticoides inhalados o antileucotrienos (Figura 58).

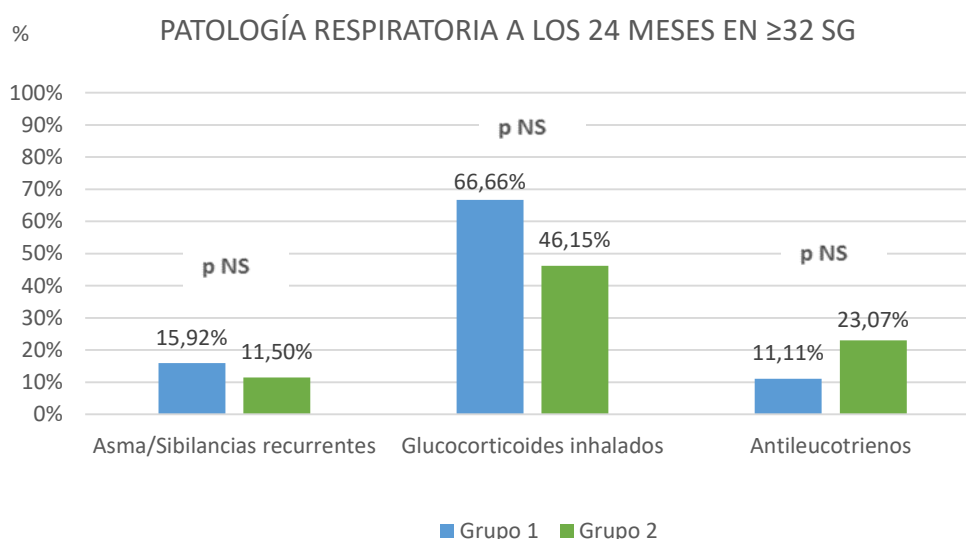


Figura 58. Patología respiratoria a los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

NS: no significativo. SG: semanas de de gestación

6.4.3.1.2 Morbilidad digestiva

Hay dos casos con trastornos digestivos, ambos pertenecientes al grupo PEG (1,76%), uno de ellos con diagnóstico de celiaquía y el otro de alteración de la conducta alimentaria.

6.4.3.1.3 Morbilidad neurológica y sensorial

Un paciente de cada grupo ha presentado convulsiones en los últimos 12 meses. El paciente del Grupo 1 ha presentado crisis afebriles con tratamiento de mantenimiento anticomicial y el del Grupo 2, crisis febriles sin precisar tratamiento de mantenimiento.

En cuanto a la valoración de parálisis cerebral, hay dos sujetos del Grupo 2 con criterios de parálisis cerebral de tipo hemipléjica y GMFCS de nivel I. En el Grupo 1, hay un caso con diagnóstico de TEA y dos con diagnóstico de retraso global del desarrollo. En el Grupo 2 hay un niño con diagnóstico de TEA.

La valoración oftalmológica y auditiva en este grupo de edad es muy dispar por lo que no haremos referencia a los resultados, si bien merece la pena comentar que tres pacientes del Grupo 1 y uno del Grupo 2 precisan lentes todos ellos por defectos de refracción.

En la valoración global grosera del comportamiento de los niños, no hemos encontrado diferencias significativas en la capacidad de relación con el observador ni en la capacidad de atención a los objetos (Tabla 52).

La valoración grosera del lenguaje, muestra un paciente de cada grupo con dificultad de comprensión. Además, vemos que la capacidad expresiva de estos niños está más afectada en ambos grupos, sin alcanzar diferencias significativas (Tabla 52).

Tabla 52. Comportamiento y lenguaje a los 24 meses entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Comportamiento			
Relación con el observador			NS
Acepta contacto	109/113 (96,46)	110/113 (97,34)	
Indeciso	3/113 (2,65)	1/113 (0,88)	
Evita el contacto	1/113 (0,88)	2/113 (1,77)	
Relación con los objetos			NS
Muestra interés	112/113 (99,11)	112/113 (99,11)	
Vinculación excesiva	1/113 (0,88)	1/113 (0,88)	
Lenguaje			
Dificultad expresión	59/113 (52,21)	47/113 (41,59)	0,11
Frase suelta 2 palabras	19/113 (16,81)	21/113 (18,58)	
No frases. Vocabulario >10	15/113 (13,27)	9/113 (7,96)	
No frases. Vocabulario <10	22/113 (19,46)	15/113 (13,27)	
No >5 sonidos reconocibles	2/113 (1,77)	1/113 (0,88)	
No vocalización	1/113 (0,88)	1/113 (0,88)	
Dificultad de comprensión	1/113 (0,88)	1/113 (0,88)	NS

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). NS: no significativo.

6.4.3.1.4 Pérdidas de seguimiento y mortalidad

Se ha producido una pérdida de seguimiento en cada uno de los grupos. El paciente del Grupo 1 por cambio de domicilio e imposibilidad de localización y el del Grupo 2 por fallecimiento a causa de una meningitis neumocócica.

6.4.3.2 Valoración del neurodesarrollo mediante la escala Bayley III

6.4.3.2.1 Resultados comparativos entre grupos

La valoración mediante la escala Bayley III se ha realizado a una edad corregida similar en ambas cohortes (Grupo 1, 24 meses y $6,41 \pm 4,36$ días; Grupo 2, 24 meses y $6,66 \pm 5,20$ días; p NS).

Los PEG tienen una puntuación media menor en todas las escalas, si bien en la escala de valoración de motricidad gruesa y lenguaje expresivo no se llega a alcanzar significación estadística. Sí se alcanzan diferencias significativas en la escala cognitiva, lenguaje receptivo y motricidad fina (Tabla 53).

No se ha realizado el análisis de la escala socio-emocional y adaptativa debido a que la respuesta por parte de los padres no ha sido uniforme.

Tabla 53. Resultados de la escala BSID-III entre ambos grupos a los 24 meses en ≥ 32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Escala cognitiva			
Pd cognitivo	63,11 (7,51)	65,64 (5,03)	<0,01
Escala lenguaje			
Pd lenguaje receptivo	28,12 (6,14)	29,78 (5,57)	<0,05
Pd lenguaje expresivo	27,03 (4,72)	28,24 (5,62)	0,08
Escala motora			
Pd motor fino	38,04 (3,75)	39,76 (2,80)	<0,01
Pd motor grueso	53,66 (4,54)	53,81 (4,82)	NS

Las cifras para las variables cuantitativas significan: media (desviación estándar). NS: no significativo. Pd: puntuación directa.

6.4.3.2.2 Factores que influyen en el neurodesarrollo en prematuros ≥ 32 semanas de gestación

En relación con el resultado de la escala BSID-III se realiza análisis univariante de diferentes factores: sexo, edad gestacional, existencia de diagnóstico prenatal de RCIU, ecografía cerebral alterada en el periodo neonatal (dilatación ventricular, asimetría ventricular, aumento del espacio subaracnoideo, LPV, HIV grado III-IV), edad materna, niveles de estudios maternos (estratificados en 2 categorías: hasta los 15-16 años; universitarios y posteriores sin ser universitarios), patología severa en el ingreso (sepsis con hemocultivo positivo, ECN grado II-III, ROP grado II-III, DBP), PEG y preeclampsia.

Los resultados se muestran en la Tabla 54.

Tabla 54. Análisis univariante de factores en relación a los resultados de la escala BSID-III en ≥ 32 semanas de gestación.

	Cognitivo	Lenguaje expresivo	Lenguaje receptivo	Motor fino	Motor grueso
Sexo	<0,01	0,05	<0,01	<0,01	NS
Edad gestacional	NS	NS	NS	NS	NS
Diagnóstico RCIU	<0,05	NS	<0,05	<0,05	NS
Ecografía cerebral*	0,11 ^Δ	NS ^Δ	0,05 ^Δ	<0,05 ^Δ	0,05 ^Δ
Edad madre	NS	NS	NS	NS	NS
Estudios madre	<0,01 ^Δ	<0,05 ^Δ	<0,01 ^Δ	<0,01 ^Δ	0,19 ^Δ
Patología ingreso**	0,12 ^Δ	NS ^Δ	0,14 ^Δ	<0,01 ^Δ	NS ^Δ
PEG	<0,01	0,08	<0,05	<0,01	NS
Preeclampsia	NS	0,13	NS	NS	0,11

Las cifras significan el nivel de significación para cada una de las variables.

*Ecografía cerebral alterada: dilatación ventricular, asimetría ventricular, aumento del espacio subaracnoideo, LPV, HIV grado III-IV. **Patología severa en el ingreso: sepsis con hemocultivo positivo, ECN II-III, ROP II-III, DBP.

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. PEG: pequeño para la edad gestacional. NS: no significativo Δ : test no paramétrico.

Del análisis univariante se tienen en cuenta los cinco aspectos de la escala a la hora de valorar los posibles factores asociados con el resultado, de manera que se opta por incluir un total de cinco en el análisis de regresión multivariante: sexo, edad gestacional, condición PEG, nivel de estudios de la madre y diagnóstico prenatal de RCIU. El sexo, el diagnóstico de RCIU y los niveles de estudios se incluyen por la significación estadística que presentan. La edad gestacional si bien no es significativa se decide incluir para evitar confusión por edad gestacional. La ecografía cerebral al ingreso no se ha incluido debido a que está realizada en un número escaso de pacientes y la patología global durante el ingreso no se ha incluido en el estudio debido a que uno de los grupos derivados de la categorización en función de esta variable es muy pequeño.

Los resultados finales de la capacidad explicativa de estos factores sobre cada una de las puntuaciones de la BSID III la mostramos a continuación (Tabla 55). El ser PEG se asocia con una menor puntuación en la escala cognitiva y de motricidad fina.

Tabla 55. Análisis multivariante para resultados de la escala BSID-III en ≥ 32 semanas de gestación.

	Coficiente	Error estándar	t	P> t 	IC 95%
Cognitivo					
Sexo	2,75	0,84	3,27	0,001	1,09;4,40
PEG	-2,16	0,83	-2,59	0,010	-3,81;-0,51
Nivel estudios madre	4,27	1,41	3,02	0,003	1,48;7,06
Constante	60,39	1,48	40,64	0,000	57,46;63,32
Lenguaje expresivo					
Nivel estudios madre	2,67	1,20	2,21	0,028	0,28;5,05
Constante	25,3	1,15	21,97	0,000	23,03;27,56
Lenguaje receptivo					
Sexo	2,57	0,79	3,26	0,001	1,01;4,13
Nivel estudios madre	4,26	1,35	3,15	0,002	1,59;6,93
Constante	23,97	1,31	18,28	0,000	21,39;26,56
Motor fino					
Sexo	1,05	0,43	2,46	0,015	0,20;1,90
PEG	-1,54	0,42	-3,59	0,000	-2,39;-0,69
Nivel estudios madre	2,70	0,68	3,94	0,000	1,35;4,05
Constante	36,82	0,72	50,90	0,000	35,39;38,25
Motor grueso	No hay modelo				

PEG: pequeño para la edad gestacional. P> |t| : valor p. IC: intervalo de confianza

6.4.4 Evolución antropométrica

A los 24 meses de edad corregida, momento en que evaluamos a todos los pacientes a la misma edad, existen diferencias estadísticamente significativas en valor absoluto de peso, longitud y perímetro craneal (Tabla 56).

Tabla 56. Valores absolutos de medidas antropométricas entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación al nacimiento y 24 meses.

Variable		Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Peso (Kg)	Nacimiento	1,76 (0,30)	2,40 (0,42)	<0,01
	24 meses	11,39 (1,31)	12,55 (1,52)	<0,01
Longitud (cm)	Nacimiento	42,83 (2,63)	45,84 (2,29)	<0,01
	24 meses	85,54 (3,07)	87,28 (3,02)	<0,01
PC (cm)	Nacimiento	30,48 (1,60)	32,15 (1,49)	<0,01
	24 meses	48,22 (1,51)	49,23 (1,62)	<0,01

Las cifras para las variables cuantitativas significan: media (desviación estándar). PC: perímetro craneal.

Analizando la evolución en percentiles observamos que más de la mitad de los casos del Grupo 1 (56,63%) han recuperado el peso por encima del P10. Persisten diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Figura 59).

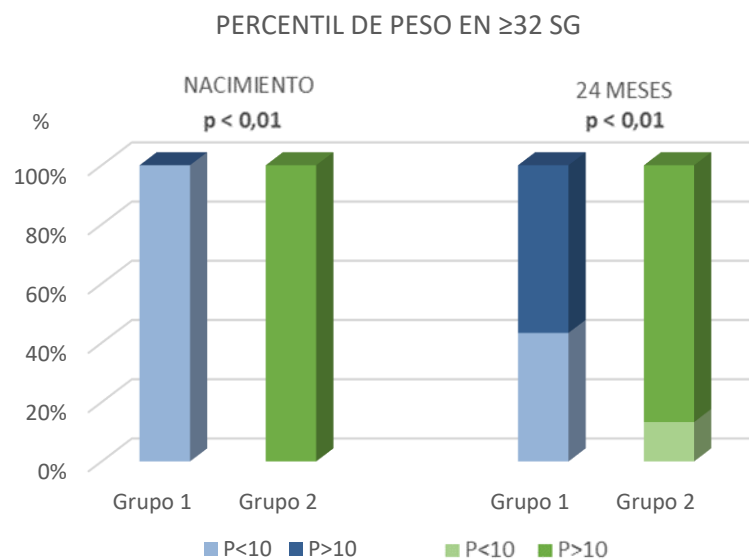


Figura 59. Evolución de percentil de peso desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación

Si analizamos la evolución de los percentiles de longitud, vemos que persisten diferencias significativas entre ambos grupos aunque hay menos casos del Grupo 1 con P<10 (Figura 60).

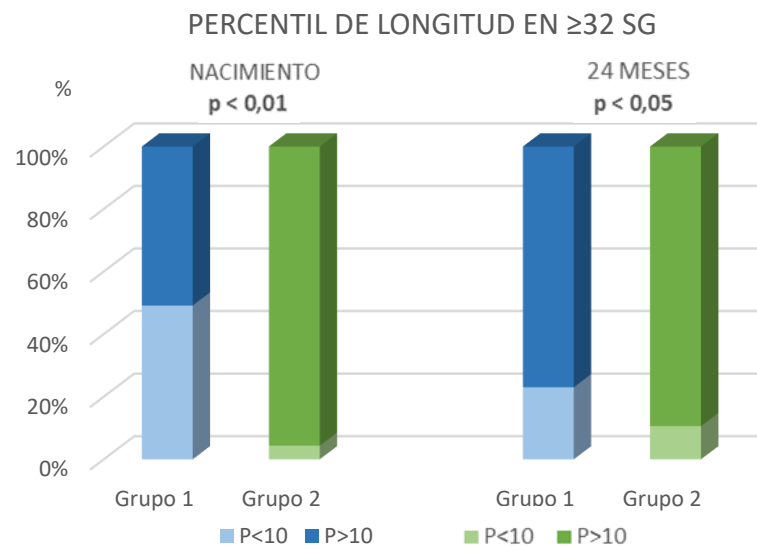


Figura 60. Evolución de percentil de longitud desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación

La afectación del perímetro craneal al nacimiento, analizando percentil inferior a 3, es menor que la afectación del peso o la longitud, habiendo 10 casos del Grupo 1 y uno del Grupo 2 en dicha categoría. A los 24 meses de edad corregida, las diferencias en el percentil de perímetro craneal no alcanzan significación estadística (Figura 61).

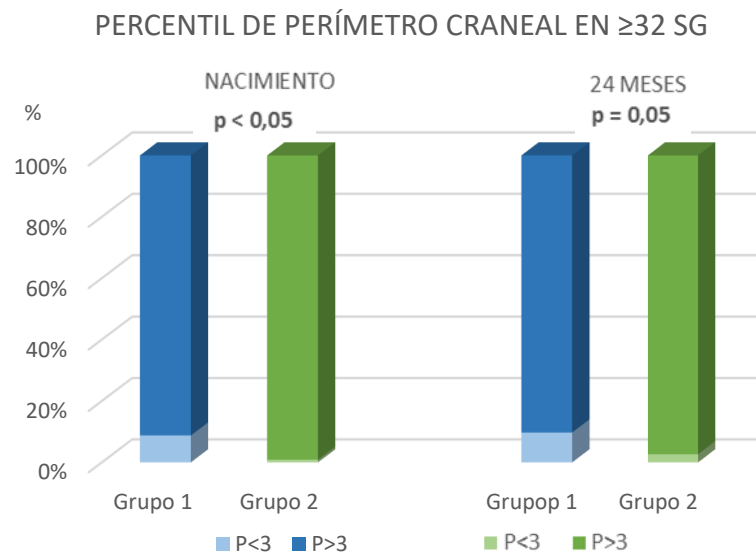


Figura 61. Evolución de percentil de perímetro craneal desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación

La media de Z-score de peso del Grupo 1 ha mejorado respecto a la de nacimiento, manteniéndose similar en el Grupo 2. Persisten diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a los 24 meses de edad corregida (Figura 62).

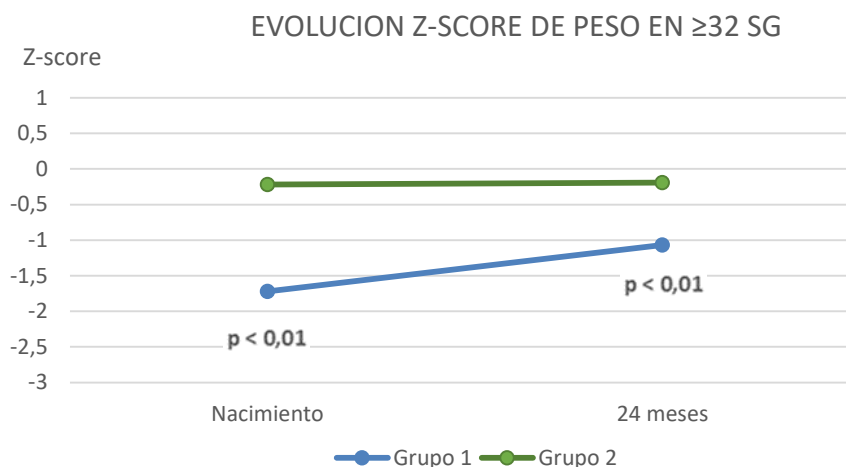


Figura 62. Evolución de Z-score de peso desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en ≥32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación

Ambos grupos han experimentado una mejoría en la media de Z-score de longitud, persistiendo diferencias estadísticamente significativas a los 24 meses de edad corregida (Figura 63).

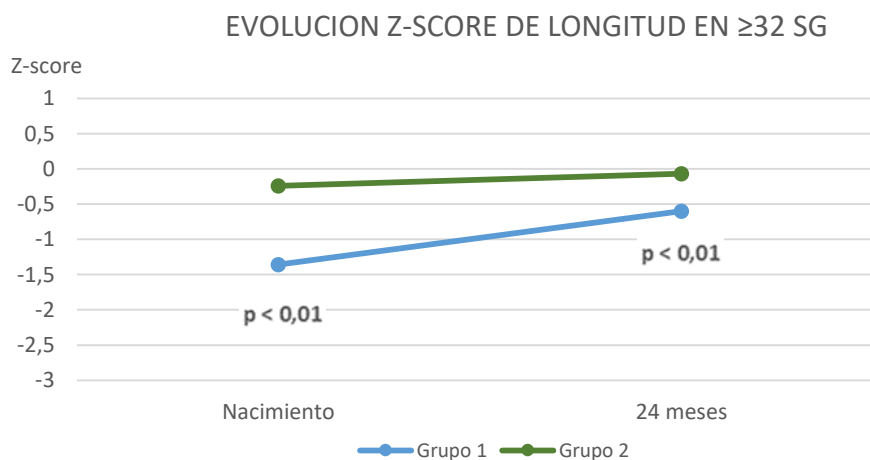


Figura 63. Evolución de Z-score de longitud desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en ≥32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación

Ambos grupos han experimentado una mejoría en la media de Z-score de perímetro craneal, persistiendo diferencias estadísticamente significativas a los 24 meses de edad corregida (Figura 64).

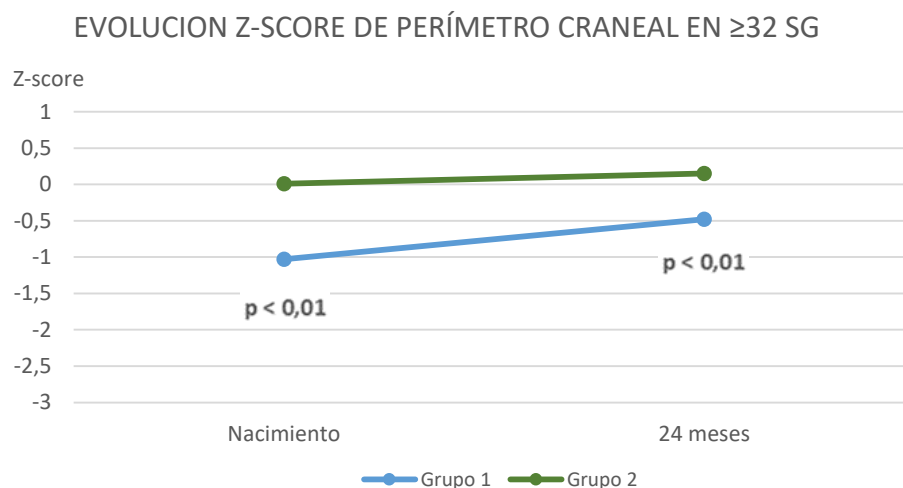


Figura 64. Evolución de Z-score de perímetro craneal desde nacimiento hasta los 24 meses de edad corregida entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

SG: semanas de de gestación

Se ha realizado un análisis univariante con el objetivo de identificar aquellos factores en relación con la variación en el crecimiento según el Z-score de peso, longitud y perímetro craneal de los prematuros ≥ 32 semanas de gestación desde el nacimiento a los 24 meses.

Para el análisis univariante de Z-score de peso se seleccionan cuatro factores que son la edad gestacional, la condición PEG, el diagnóstico de RCIU en la gestación y el sexo (Tabla 57).

Tabla 57. Análisis univariante para la diferencia de Z-score de peso del nacimiento a los 24 meses en ≥ 32 semanas de gestación.

	Z-score peso p
Sexo	NS
Edad gestacional	<0,05
PEG	<0,01
Diagnóstico de RCIU en la gestación	<0,05

Las cifras significan el nivel de significación para cada una de las variables. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. PEG: pequeño para la edad gestacional. NS: no significativo.

Se seleccionan los tres con significación estadística (PEG, EG, diagnóstico de RCIU) y tras inclusión de los mismos en el análisis multivariante observamos que tanto el ser PEG como la edad gestacional tienen capacidad explicativa de los cambios de Z-score de peso desde el nacimiento a los 24 meses, analizando como resultado la diferencia entre la media de Z-score a los 24 meses y al nacimiento (Tabla 58)

Tabla 58. Análisis multivariante para la diferencia de Z-score de peso del nacimiento a los 24 meses en ≥ 32 semanas de gestación.

	Coeficiente	Error estándar	t	P> t	IC 95%
Diferencia de Z-score peso nacimiento-24 meses					
PEG	0,60	0,13	4,65	0,000	0,34;0,86
Edad gestacional	0,10	0,04	2,16	0,032	0,009;0,20
Constante	-3,72	1,74	-2,13	0,034	-7,16;-0,28

PEG: pequeño para la edad gestacional. P> |t|: valor p. IC: intervalo de confianza

Para el análisis univariante de la diferencia de Z-score de longitud se seleccionan cuatro factores que son la edad gestacional, PEG, el diagnóstico de RCIU en la gestación y el sexo (Tabla 59).

Tabla 59. Análisis univariante para la diferencia de Z-score de longitud del nacimiento a los 24 meses en ≥ 32 semanas de gestación.

	Z-score longitud p
Sexo	0,14
Edad gestacional	NS
PEG	<0,01
Diagnóstico de RCIU en la gestación	<0,01

Las cifras significan el nivel de significación para cada una de las variables. PEG: pequeño para la edad gestacional. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. NS: no significativo

Se seleccionan los tres factores con valor $p < 0,20$ (PEG, sexo, diagnóstico de RCIU) y tras inclusión de los mismos en el análisis multivariante, observamos que el ser PEG tiene capacidad explicativa de los cambios de Z-score de longitud desde el nacimiento a los 24 meses (Tabla 60).

Tabla 60. Análisis multivariante para la diferencia de Z-score de longitud del nacimiento a los 24 meses en ≥ 32 semanas de gestación.

	Coeficiente	Error estándar	t	P> t	IC 95%
Diferencia de Z-score longitud nacimiento-24 meses					
PEG	0,56	0,12	4,66	0,000	0,32;0,81
Constante	0,16	0,08	1,91	0,057	-0,005;0,33

PEG: pequeño para la edad gestacional. PC: perímetro craneal. P> |t|: valor p. IC: intervalo de confianza

Para el análisis univariante de Z-score de PC se seleccionan seis factores que son la edad gestacional, la condición PEG, el diagnóstico de RCIU en la gestación, el sexo, la alteración del doppler prenatal de la ACM y la alteración de la ecografía cerebral en el ingreso (asimetría ventricular, dilatación ventricular, aumento del espacio subaracnoideo, LPV, HIV grado III-IV) (Tabla 61).

Tabla 61. Análisis univariante para la diferencia de Z-score de perímetro craneal del nacimiento a los 24 meses en ≥ 32 semanas de gestación.

	Z-score PC p
Sexo	NS
Edad gestacional	0,13
PEG	<0,01
Diagnóstico de RCIU en la gestación	<0,05
Ecografía cerebral alterada*	NS ^Δ
Alteración doppler prenatal de ACM	0,10

Las cifras significan el nivel de significación para cada una de las variables. PEG: pequeño para la edad gestacional. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. PC: perímetro craneal. ACM: arteria cerebral media. Ecografía cerebral alterada* (asimetría ventricular, dilatación ventricular, aumento del espacio subaracnoideo, LPV, HIV grado III-IV) ^Δ: test no paramétrico.

Se seleccionan los cuatro factores con valor $p < 0,20$ (PEG, EG, diagnóstico de RCIU y alteración de la ACM) y tras inclusión de los mismos en el análisis multivariante, observamos que la condición PEG tiene capacidad explicativa de los cambios de Z-score de perímetro craneal desde el nacimiento a los 24 meses, analizando como resultado la diferencia entre la media de Z-score a los 24 meses y al nacimiento (Tabla 62).

Tabla 62. Análisis multivariante para la diferencia de Z-score de perímetro craneal del nacimiento a los 24 meses en ≥ 32 semanas de gestación.

	Coeficiente	Error estándar	t	P> t	IC 95%
Diferencia de Z-score PC nacimiento-24 meses					
PEG	0,38	0,15	2,48	0,014	0,07;0,68
Constante	0,14	0,11	1,21	0,226	-0,08;0,37

PC: perímetro craneal. PEG: pequeño para la edad gestacional. PC: perímetro craneal. P> |t|: valor p. IC: intervalo de confianza

7 DISCUSIÓN

La prevalencia global de RN pequeños para la edad gestacional varía considerablemente entre los diferentes países europeos (4,6-15,3%), definidos como peso al nacimiento <P10 según las tablas de Alexander et al. en RN únicos (249).

La tasa de prematuros pequeños para la edad gestacional en nuestro hospital en las fechas comprendidas en el estudio es 16,6%, algo superior a la reportada por otros autores como Sharma et al. (250) en un estudio realizado en menores de 37 semanas de gestación con un 14,4% (según peso al nacimiento <P10 para curvas de Alexander et al.). Anderson et al. (219) realizaron un estudio aplicando curvas de crecimiento customizadas e identificaron un 11,8% de RN (no sólo prematuros) PEG definidos como peso al nacimiento <P10. Ambos estudios comunican las tasas de recién nacidos únicos, uno en una cohorte de prematuros y el otro en RN globalmente. Debemos tener en cuenta que en nuestra cohorte tenemos también gestaciones múltiples. Además, el HU Donostia es centro de referencia de la provincia de Guipúzcoa y por lo tanto recoge todos los embarazos de alto riesgo si bien los partos de RN prematuros tardíos sin complicaciones pueden ser atendidos en los hospitales comarcales, de manera que la tasa global de pequeños para la edad gestacional en nuestra provincia será algo menor a la referida.

Sin embargo, todos los prematuros <32 semanas de gestación nacen en nuestro hospital, siendo la tasa de prematuros pequeños para la edad de gestación en este tramo de edad gestacional, en este periodo, del 26,56%, ligeramente superior a lo observado por otros grupos. Según un estudio realizado con datos de la base SEN1500 y presentado en el XXIV Congreso de la SENEo (251), la tasa de RN pequeños para la edad gestacional [peso <P10 según tablas de Olsen et al. (120)] en menores de 1.500 g y <32 semanas de gestación en el periodo de 2006 a 2010, es del 22,5%. Datos del NICHD *Neonatal Research Network* también han observado tasas del 22% en RN menores de 1.500 g en un estudio de 1995-1996, y posteriormente en otro estudio entre 2000-2001, en menores de 1.000 g tasas del 16% (39).

Existen multitud de factores descritos en la literatura, como hemos comentado en la introducción que influyen en el crecimiento fetal, unos favorecen el crecimiento y otros van a actuar negativamente produciendo una alteración del crecimiento, que puede traducirse en el nacimiento de un niño pequeño para la edad gestacional. Dentro de nuestra muestra hemos analizado muchos de los factores descritos, comparando el grupo de RN pequeños para la edad gestacional (Grupo 1) con el grupo de adecuados a la edad gestacional (Grupo 2) y destacan dos factores identificados más frecuentemente tanto en los <32 semanas de gestación como en los ≥32 semanas de gestación, que son el hallazgo de una placenta pequeña o infartada y los estados hipertensivos maternos durante la gestación.

Una placenta más pequeña o infartada puede afectar las funciones de transporte de nutrientes de la misma, de manera que la afectación en primer lugar del tamaño placentario daría como consecuencia la afectación del crecimiento fetal, si bien se puede permitir hasta un 30% de pérdida de la función placentaria para el correcto crecimiento fetal (180). Llurba et al. (252) en un estudio realizado en recién nacidos PEG mayores de 28 semanas de gestación, encuentran un menor peso placentario en el grupo con alteración del doppler fetal comparado con el que no presenta alteración doppler ($p < 0,001$). En una revisión reciente analizan la relación peso neonatal/peso placentario como parámetro indicativo

de insuficiencia placentaria así como de la capacidad de la placenta para adaptar su aporte de nutrientes a medida que disminuye su tamaño. Sugieren que la relación peso neonatal/peso placentario disminuye tanto en las gestaciones con restricción del crecimiento fetal como en aquellas con resultado de un recién nacido PEG, siendo este efecto mayor en los prematuros menores de 28 semanas de gestación (253).

La preeclampsia es uno de los factores más descritos y estudiados en relación con la restricción del crecimiento. Desde la descripción de esta patología los esfuerzos se centran en encontrar un modelo óptimo de monitorización y manejo de las gestaciones complicadas con preeclampsia de cara a minimizar el efecto deletéreo de la insuficiencia placentaria en el feto. En una revisión publicada en el año 2005 se evalúan los diferentes sistemas de seguimiento clínico, bioquímico y ecográfico con el objetivo de predecir y prevenir la preeclampsia y la restricción del crecimiento fetal (173). En el estudio de Engineer et al. (221) realizado en <36 semanas de gestación se observa una mayor frecuencia de parto por preeclampsia en el grupo de restricción del crecimiento intrauterino (definido como perímetro abdominal <P3 y alteración del doppler) en comparación con los de crecimiento adecuado (OR=5,2; IC 95%: 2,4-11,5). Giapros et al. (101) también encuentran mayor incidencia de preeclampsia en el grupo de recién nacidos PEG frente a los recién nacidos adecuados para la edad de gestación en <32 semanas de gestación (27,4% vs 3,77%; $p<0,005$). Estas frecuencias son similares a las encontradas en nuestro estudio en <32 semanas de gestación (29,41% vs 5,26%; $p<0,01$) y en ≥ 32 semanas de gestación (28,07% vs 7,01%; $p<0,01$). En otro estudio reciente de Dongcai et al. (254) realizado en gestaciones gemelares, también observan una mayor incidencia de preeclampsia en las gestaciones gemelares afectadas por restricción del crecimiento fetal, que en aquellas con un crecimiento adecuado (29,0% vs 13,1%; $p<0,001$) (ORa=3,29), siendo la afectación significativamente mayor en las gestaciones gemelares bicoriales que en las monocoriales. En contraposición a ellos, Fox et al. (255) no hallaron diferencias en la incidencia de recién nacidos pequeños para la edad gestacional en relación a la preeclampsia materna en gestaciones gemelares (48,8% vs 50,2%, $p=0,81$). En un estudio realizado con datos de la OMS (256) (*WHO Multi-country Survey on Maternal and Newborn Health*) se concluye que el riesgo de tener un prematuro pequeño para la edad de gestación es mayor entre las mujeres con hipertensión arterial crónica (ORa=1,68; IC 95%: 1,22-2,30) y preeclampsia (ORa=2,89; IC 95%: 2,55-3,28) comparado con prematuros adecuados a la edad de gestación.

La hipertensión arterial crónica materna en nuestro estudio se ha detectado con más frecuencia entre las madres de recién nacidos PEG (11,76% vs 1,31%; $p<0,05$) frente al grupo No PEG (Grupo 2), en los prematuros <32 semanas de gestación, no así en el otro grupo de edad. Aucott et al. (257) llevaron a cabo un estudio en <32 semanas de gestación con peso al nacimiento <P5 comparados con 2 grupos, uno pareado por peso al nacimiento y el otro por edad gestacional. Observaron que la hipertensión crónica materna era más frecuente en el grupo con peso <P5 (13% de ellos, frente 0% y 2% en los grupos control; $p=0,03$).

En el resto de factores analizados no hemos encontrado diferencias significativas que se expresen en ambos rangos de edad gestacional. Sí hemos hallado dos factores con diferencias significativas entre ambos grupos para el rango de prematuros ≥ 32 semanas de gestación, que son el consumo de tabaco durante la gestación y el nivel de estudios materno.

En nuestra serie de prematuros ≥ 32 semanas de gestación el consumo de tabaco materno en los prematuros PEG es del 23,89% frente al 12,39% en el grupo No PEG (Grupo 2) ($p < 0,05$). Este hecho también ha sido observado por otros autores como Biosca et al. (258) en un estudio que compara recién nacidos PEG frente a no PEG, donde observaron una tasa de madres fumadoras durante la gestación algo mayor que las encontradas en nuestra muestra pero también significativamente mayor en el grupo PEG que era del 32,3% frente al 18,5% en el grupo No PEG ($p = 0,003$). Figueras et al. (259) también comunican mayor tasa de madres fumadoras entre los recién nacidos pequeños para la edad gestacional, con tasas aún mayores a las nuestras en ambos grupos (50,4% vs 30,1%; $p < 0,001$). Es de sobra conocido el efecto del tabaco durante la gestación con mayor tasa de prematuridad y bajo peso al nacimiento (186). En el estudio de Anderson et al. (219) en el que utilizan gráficas de crecimiento customizadas para la identificación de factores de riesgo asociados a nacer PEG, el consumo de tabaco materno es uno de los principales factores descritos (ORa=2,1; IC 95%: 1,79-2,27). Este dato es importante ya que el tabaquismo materno es uno de los factores controlables y en España una de cada tres mujeres fuma al inicio de la gestación, dejando de fumar sólo el 25-50% de ellas durante la gestación (260).

El bajo nivel de estudios de los padres es otro de los factores que se ha asociado con la incidencia de recién nacido PEG. En nuestra muestra las diferencias en cuanto a los estudios maternos no alcanzan significación estadística en los < 32 semanas de gestación, pero en los ≥ 32 semanas de gestación hay mayor proporción de madres con un nivel educativo más bajo (estudios no posteriores a los 15-16 años) en el grupo de prematuros PEG. En una revisión sistemática publicada en el año 2014 a nivel europeo, encuentran asociación entre el bajo nivel educativo materno y la incidencia de prematuridad y RN pequeño para la edad gestacional, aunque esta relación no se ha demostrado en todos los países, siendo concluyentes en países como Finlandia o Dinamarca pero no así en España o Italia entre otros (261). Posterior a esta revisión, un estudio prospectivo a nivel de 12 países europeos con un total de 75.296 RN, también encuentra una asociación entre el bajo nivel educativo materno y el nacimiento de un niño pequeño para la edad gestacional en diferentes países como Holanda o Suecia, y en esta ocasión las diferencias también se observan en España (249). Van den Berg et al. (262) realizaron un estudio cuyo objetivo fue identificar aquellos factores asociados al bajo nivel educativo de las madres que se relacionaban con el hecho de nacer pequeño para la edad de gestación e identificaron como factor principal el tabaquismo materno y en segundo lugar la talla materna.

El momento óptimo de finalización de la gestación es una de las grandes controversias en la perinatología como ya hemos comentado en la introducción, ya que hay que valorar las posibles complicaciones fetales, incluida la muerte fetal, frente a las motivadas por la prematuridad si el parto es indicado antes. En nuestra muestra, en los < 32 semanas de gestación, la mayoría de los recién nacidos PEG no presentan un comienzo de parto espontáneo a diferencia de los No PEG (Grupo 2), de manera que muchos nacen sin un trabajo previo de parto (58,83% de los PEG), debido a que se indica la finalización del mismo debido a la situación materna o fetal. Los datos del estudio TRUFFLE realizado en mujeres con diagnóstico de RCIU muestran que todos los partos tuvieron lugar por indicación médica (263). Los obstetras por lo general, tratan de evitar el trabajo de parto cuando las pruebas indican una restricción importante del crecimiento fetal junto con datos de sufrimiento crónico, ya que estos fetos es fácil que con el trabajo de parto desarrollen signos de afectación aguda (180). En el grupo

de ≥ 32 semanas de gestación, también encontramos diferencias en el comienzo de parto con mayor tasa de comienzo sin trabajo de parto o parto inducido en el grupo de recién nacidos PEG, siendo el principal motivo de inducción la alteración del crecimiento fetal seguido de los estados hipertensivos maternos. También hemos encontrado diferencias en la modalidad de finalización de parto para ambos grupos gestacionales, siendo la principal modalidad de parto la cesárea en los prematuros PEG con un 91,17% en los < 32 semanas de gestación y 50,87% en los ≥ 32 semanas de gestación. Engineer et al. (221) detectan una mayor tasa de cesáreas (95% vs 44%; $p=0,0001$) así como Qiu et al. (96) (82,6% vs 49,6%; $p<0,01$) y Ortigosa et al. (226) que realizan un estudio en prematuros tardíos, y también encuentran mayor tasa de cesáreas en este grupo de edad gestacional (92% vs 25%; $p<0,0001$). Tanto la forma de comienzo de parto, mayor inducción, como la finalización del mismo, mayor porcentaje de cesáreas, pueden estar en relación por un lado con la mayor tasa de preeclampsia materna como indicación de finalización de la gestación así como con la peor tolerancia que presentan los fetos con RCIU al estrés del parto. En el estudio TRUFFLE (263), realizado en prematuros de 26-32 semanas de gestación con alteración del doppler fetal, encuentran que el 81% de los partos se indicó por la situación fetal y que el 97% de ellos nacieron por cesárea, hallando la hipertensión materna asociada tanto al intervalo de tiempo entre el diagnóstico de RCIU y parto (8 días para la hipertensión gestacional, 4 días para la preeclampsia y 3 días para el síndrome de HELLP), como a la morbimortalidad. En nuestra serie el parto tuvo lugar una media de 16,11 días después del diagnóstico de RCIU en el grupo de < 32 semanas de gestación y una media de 9,58 días en los ≥ 32 semanas de gestación. En un estudio de Boers et al. (264), realizado en recién nacidos > 36 semanas de gestación (seleccionados al nacimiento por peso $< P10$) encuentran que la inducción de parto se relaciona con una mayor tasa de cesáreas urgentes, sin efecto en el resultado neonatal, siendo el riesgo relativo de cesárea urgente tras inducción para las madres de recién nacidos PEG de 2,3 (IC 95%: 2,1-2,5) y para las madres hipertensas de recién nacidos PEG de 2,7 (IC 95%: 2,3-3,1).

No se ha registrado ningún caso de corioamnionitis entre los prematuros PEG en ninguno de los tramos de edad gestacional. En los menores de 32 semanas de gestación las diferencias con los No PEG (Grupo 2) son significativas con una incidencia de corioamnionitis en este grupo del 18,42% ($p<0,01$). Gortner et al. (265) también encontraron menor incidencia de corioamnionitis en los prematuros pequeños para la edad gestacional (12,2% vs 29,7%; $p=0,014$). Este hecho puede que esté en relación con que el nacimiento de un niño prematuro por debajo de la semana 32 de gestación entre los prematuros PEG se relacione más con la situación clínica materna o restricción del crecimiento del feto, mientras que en aquellos con crecimiento fetal adecuado se relacione más con un comienzo de parto espontáneo que hemos visto que en este grupo (Grupo 2) es del 82,89%, siendo fácil entender que haya más corioamnionitis en este grupo, ya que la infección es una de las principales causas desencadenantes de un parto prematuro.

Así mismo y de la mano de los datos anteriores observamos que la rotura de bolsa amniótica en los PEG se produce menos frecuentemente de forma espontánea. Además, la rotura prematura de membranas y con duración mayor de 24 horas, es más frecuente en el grupo No PEG (Grupo 2) para ambos rangos de edad gestacional (< 32 SG: 14,70% Grupo 1 vs 36,84% Grupo 2; $p<0,05$) (≥ 32 SG: 9,64% Grupo 1 vs 25,43% Grupo 2; $p<0,01$) al igual que han observado otros autores. Soudeé et al. (231) observaron que los prematuros < 32 SG con peso al nacimiento $< P3$, tenían con menor frecuencia

rotura prolongada de membranas comparado con prematuros de peso adecuado a la edad gestacional, tanto con <32 SG así como con <28 SG. Simchen et al. (266) que comparan prematuros de 27 a 35 SG, también observan que los pequeños para la edad de gestación tienen menor rotura prolongada de membranas sin llegar a alcanzar significación estadística (2,6% vs 9,6%; $p=0,05$). Pau et al. (267) que comparan prematuros con RCIU frente a prematuros adecuados a la edad de gestación, observan que los primeros presentan menos rotura prolongada de membranas (2,08% vs 32%; $p=0,0001$). Esta rotura prematura y prolongada de membranas se relaciona con un mayor riesgo de parto prematuro y podría explicar el nacimiento en el grupo de crecimiento adecuado a la edad gestacional.

Como se ha comentado, los RN PEG tienen mayor riesgo de asfixia intraparto (268) por peor tolerancia al estrés del parto. Esto ocurre principalmente en aquellos que debido a la insuficiencia placentaria parten de una situación de alteración hemodinámica intraútero con hipoxia crónica (180). La contracción uterina supone un freno a la perfusión placentaria por compresión de las arterias espirales empeorando la situación previa. En nuestra muestra existe mayor incidencia de riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto en los RN PEG (Grupo 1) tanto en los <32 semanas de gestación (47,05% vs 22,36%; $p<0,01$) como en los ≥ 32 semanas de gestación (24,56% vs 11,40%; $p<0,05$), objetivada principalmente por alteración del registro cardiotocográfico. En relación con ello observamos que el pH de cordón al nacimiento es menor en los prematuros PEG en ambos grupos de edad gestacional, siendo significativo en los ≥ 32 semanas de gestación (7,23 vs 7,27; $p<0,01$) si bien en los <32 semanas de gestación, quizás por el número de pacientes, no llega a ser significativo (7,25 vs 7,29; $p=0,05$). Además solo hay cuatro niños con pH de cordón <7, siendo todos ellos prematuros PEG. Figueras et al. (259) en un estudio realizado en recién nacidos (sin diferenciar edad gestacional) también hallaron un menor pH de cordón en los recién nacidos pequeños para la edad gestacional (7,21 vs 7,24; $p<0,001$) así como mayor tasa de cesáreas urgentes secundarias a distrés fetal (15,5% vs 3,9%; $p<0,001$).

En el grupo de prematuros <32 semanas de gestación donde la necesidad de reanimación inherente a la prematuridad es mayor en el momento del parto, no hemos encontrado diferencias en cuanto a necesidad de reanimación entre el grupo PEG (Grupo 1) y No PEG (Grupo 2). Sin embargo la necesidad de reanimación va disminuyendo a medida que aumenta la edad gestacional del niño prematuro de manera que en el grupo ≥ 32 SG es menos frecuente, y es en este grupo donde hemos observado que los prematuros PEG precisan maniobras de reanimación en sala de partos con más frecuencia que los No PEG (Grupo 2), siendo la principal medida de reanimación la administración de presión positiva intermitente.

Dentro de los hallazgos de morbilidad durante el periodo neonatal, vemos que a nivel hematológico, en nuestra muestra los PEG han presentado más frecuentemente alteraciones analíticas que los No PEG, con mayores tasas de leucopenia y neutropenia (en <32 SG), trombocitopenia (en ≥ 32 SG) así como eritroblastosis en los PEG. Otros autores también han encontrado asociación de PEG con trombocitopenia (221,228,229) y neutropenia (232). Como ya hemos comentado en la introducción una de las causas contribuyentes a la trombocitopenia en estos niños es la hipoxia fetal crónica secundaria a insuficiencia placentaria en el feto de madre con preeclampsia, más frecuente en nuestra muestra en las madres del grupo PEG, y el desplazamiento en la médula ósea de la síntesis de plaquetas y células blancas por la serie roja, con mayor porcentaje de eritroblastos y un hematocrito más

elevado en los niños PEG. La mayor incidencia de policitemia en los recién nacidos PEG se relaciona con el aumento en la síntesis de eritropoyetina inducido por la hipoxia crónica intrauterina (106). A pesar de haber presentado más frecuentemente estas alteraciones analíticas, no se observaron mayores tasas de sepsis verticales en los RN PEG <32 SG de nuestro estudio.

Los niños PEG de nuestra muestra presentan más alteraciones del metabolismo de la glucosa como la hipoglucemia (hallada en ambos grupos de edad gestacional) al igual que describieron otros autores (221,225,226), así como de hiperglucemia sólo encontrada en el grupo de <32 SG. La hiperglucemia en los prematuros es más frecuente cuanto menor edad gestacional. Nuestros datos sugieren que en este grupo de edad la sumación del factor PEG al grado de prematuridad hace que estos niños sean más propensos a presentar esta descompensación metabólica. Pau et al. (267) encontraron mayor incidencia de hiperglucemia en el grupo de recién nacidos con RCIU frente a los de peso adecuado a la edad gestacional. De ahí que los neonatólogos desde hace años encaminen su trabajo hacia realizar una adecuada nutrición del niño extremadamente prematuro en las primeras horas de vida, con aporte de nutrición parenteral ya que el aporte de aminoácidos produce un aumento de insulina. Así pues la vigilancia en cuanto al control metabólico de estos niños debe ser estrecha con el fin de evitar tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, principalmente cuanto más prematuro es el niño.

Si bien no hay mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva durante el ingreso en la Unidad, sí hemos observado que en los <32 semanas de gestación, los prematuros PEG precisan VAFO con mayor frecuencia que los del grupo No PEG (Grupo 2) y que la duración de la ventilación mecánica invasiva (VAFO + ventilación mecánica convencional) es superior, al igual que han encontrado otros autores (96,99,100,221). En este subgrupo de población, aunque la EMH junto con la necesidad de ventilación mecánica invasiva han sido descritos como factores de riesgo para el desarrollo de DBP, ésta puede tener lugar sin que exista EMH previa (101). En nuestro estudio vemos que las diferencias en incidencia de EMH o maladaptación pulmonar no llegan a alcanzar significación estadística, sin embargo sí lo hace la incidencia de DBP. Además hay tres niños que hemos descrito con evolución respiratoria tórpida, que si bien no cumplen los criterios expuestos de DBP, precisan algún tipo de soporte a las 36 semanas de edad corregida. Los estudios en relación a enfermedad pulmonar arrojan resultados contradictorios, algunos han observado mayor incidencia de EMH o compromiso respiratorio (221) en contraposición con otros autores (96,100,101,231,250), al igual que ocurre con la displasia broncopulmonar donde algunos autores comunican mayor incidencia de DBP (96,100,101,231,250) y otros no (99). Las diferencias de los resultados pueden estar en relación con diferentes factores como pueden ser las diferencias en edad gestacional, la causa de la restricción fetal o las diferencias en la definición de SGA o RCIU o en la definición de EMH o DBP. Incluso hay autores que achacan la falta de morbilidad encontrada en sus estudios a que son estudios realizados en RN extremadamente prematuros, con una alta mortalidad en el grupo PEG de manera que especulan con que quizás la extrema prematuridad asociada a la RCIU hacen que se adopten medidas de no agresividad extrema (99). La problemática en unificación de criterios es uno de los principales problemas a la hora de valorar resultados neonatales como se ha puesto de manifiesto en un reciente estudio publicado sobre prematuros <1.500 g que agrupa datos de ocho bases de diferentes países (269). Algunos autores como Sharma et al. (250), no sólo no encuentran mayor incidencia de EMH en el grupo PEG, sino que comunican menor incidencia en el grupo de ≥ 32 semanas de gestación

achancándolo a la teoría de que el estrés intrauterino acelera la maduración pulmonar como se vió en estudios más antiguos (270), pero advierten que se trataría de una mejoría transitoria debido a que la restricción del crecimiento intrauterino juega un papel importante en el desarrollo pulmonar. El menor nivel de antioxidantes, la disminución de la alveolarización y exposición fetal a factores proinflamatorios (101,250), el desarrollo anormal de la vasculatura pulmonar (271) así como una menor expresión de la proteína RNAm del surfactante (272) pueden explicar en parte la mayor incidencia de DBP en los recién nacidos con RCIU. En un estudio realizado con un modelo establecido de insuficiencia placentaria severa y RCIU inducida en ovejas embarazadas, se observó una disminución del crecimiento alveolar y vascular así como una disfunción de las células endoteliales de la arteria pulmonar, lo que puede estar en relación con la mayor incidencia de DBP en los recién nacidos con RCIU (273). Muchos de los efectos observados en el desarrollo pulmonar de los fetos con RCIU vienen derivados de estudios en animales, donde los efectos hallados van a depender del mecanismo fisiopatológico subyacente así como de las técnicas diagnósticas empleadas (271). Todos ellos sugieren que el deterioro del aporte de nutrientes y oxígeno van a afectar a los procesos celulares y moleculares del pulmón en desarrollo (231). La insuficiencia placentaria que ocurre principalmente en etapas avanzadas de la gestación va a afectar principalmente a las fases de desarrollo alveolar y acinar de manera que estos recién nacidos van a presentar más frecuentemente una afectación de la estructura y función de la vía distal pulmonar (271). En la población de prematuros ≥ 32 semanas de gestación no hemos encontrado diferencias en la necesidad de ventilación ni en incidencia de DBP, si bien es cierto que hay sólo un paciente diagnosticado de DBP y pertenece al grupo PEG.

Nosotros no hemos encontrado diferencias en los hallazgos ecográficos cerebrales, ni LPV ni HIV al igual que otros autores (96,100,101,221,274). En el estudio de Giapros et al. (101) que compara prematuros PEG con adecuados para la edad de gestación postula que esto se puede deber a la preservación neurológica secundaria a la redistribución de flujos que ocurren secuencialmente en la insuficiencia placentaria en favor del cerebro y detrimento de otros órganos como el hígado o los riñones. Sin embargo en un metaanálisis publicado en el año 2011, donde se evalúa el riesgo de los prematuros catalogados de restringidos con alteración del doppler fetal, observan que existe mayor riesgo de hemorragia intracraneal en ese grupo comparado con los de crecimiento adecuado. Además ese riesgo es mayor en los que presentan alteración del doppler venoso, lo cual va de la mano de una mayor alteración de la situación hemodinámica intraútero con mayor compromiso fetal (224).

De acuerdo a la redistribución de flujos, surge una de las teorías según la cual se piensa que la disminución del flujo mesentérico produce una hipoxia-isquemia que favorece la enterocolitis necrotizante (221), sin embargo los resultados en cuanto a incidencia de ECN también son contradictorios en los diferentes estudios con algunos autores que encuentran una mayor incidencia (96,221) y otros no, al igual que en nuestro estudio (100,101). Otra de las teorías que se postulan es que la disminución de la longitud intestinal así como el área de las vellosidades puede favorecer la aparición de ECN en los PEG. Sin embargo, un estudio llevado a cabo en animales prematuros (275), comparando aquellos con restricción del crecimiento frente a los que presentan un crecimiento adecuado concluyen que si bien la restricción del crecimiento reduce la longitud y el área de mucosa y vellosidades no predispone a enterocolitis, y que se produce un alto grado de crecimiento intestinal inducido por la alimentación.

En relación con el aumento del riesgo de enterocolitis que han observado algunos autores surge la preocupación sobre la alimentación de estos niños y su capacidad de asimilación. Aunque en los <32 semanas de gestación, los prematuros PEG alcanzan la nutrición enteral exclusiva más tarde que los No PEG (Grupo 2), estas diferencias no son estadísticamente significativas. Tampoco hay diferencias en el porcentaje de neonatos que alcanzan las 90 Kcal/kg/día a la semana de vida. Esto de algún modo puede sugerir que las pautas de alimentación en ambos grupos son similares, sin que ello haya repercutido en una mayor incidencia de enterocolitis en los pequeños para la edad gestacional. Como acabamos de comentar, si bien las diferencias no son significativas, el alcanzar seis días más tarde la nutrición enteral puede condicionar un uso más prolongado de vía central para administración de nutrición parenteral con mayor riesgo de sepsis nosocomial. En nuestra muestra los PEG <32 SG han presentado unas tasas de sepsis nosocomial de 41,17% frente al 25,00% en los de peso adecuado, sin llegar a alcanzar esta diferencia significación estadística ($p=0,08$).

En nuestro estudio hemos encontrado mayor incidencia de ROP en los prematuros PEG, en el rango de edad <32 semanas de gestación al igual que Bardin et al. (100) si bien este hallazgo no es constante en todos los estudios (101,221). Se puede especular que la mayor incidencia de ROP en los RN PEG se encuentra en relación con una sumación de factores. Entre ellos podemos encontrar la hipoxia crónica intrauterina, la alteración en los niveles de prostanoïdes, factores de crecimiento y endotelinas, así como la menor capacidad antioxidante (100).

No hemos hallado diferencias significativas en incidencia de sepsis o persistencia del DAP entre los dos grupos de estudio. Los resultados de otros autores en relación a estas complicaciones tampoco son concluyentes. Engineer et al. (221) no encontraron mayor incidencia de DAP aunque sí de sepsis, al igual que Bardin et al. (100) sin embargo Giapros et al. (101) al igual que nuestros resultados, no halló mayor incidencia de sepsis.

Los prematuros PEG, de ambos grupos gestacionales, han precisado mayor ingreso en UCIN con mayor estancia hospitalaria tanto en UCIN como global en la Unidad al igual que han visto otros autores (99,100,221,226,230,250). Esto puede estar en relación con el aumento de la morbilidad que presentan los prematuros del grupo PEG que hace que la estancia hospitalaria sea más prolongada. Además, en el caso de nuestro centro concretamente, el hecho de que el peso alcanzado por el niño sea uno de los criterios de alta hospitalaria, a igual edad gestacional los prematuros PEG deben ganar mayor proporción de peso y por lo tanto su estancia suele ser más prolongada.

La mayoría de los artículos hablan de un aumento del riesgo de mortalidad en los recién nacidos PEG. En una revisión sistemática publicada en el año 2013 de Flamant et al. (225), comunican un riesgo de mortalidad neonatal 2-4 veces superior para los PEG frente a recién nacidos adecuados, a cualquier edad gestacional. En nuestra muestra no hemos encontrado diferencias en cuanto a mortalidad de los niños durante el ingreso hospitalario ni hasta los dos años de edad corregida, quizás en parte debido a que el número de pacientes pudiera ser insuficiente para detectar dicha diferencia. Zeitlin et al. (274), en un estudio realizado en <32 semanas de gestación, han propuesto que el punto de corte peso <P25 sería más adecuado para valorar mortalidad ya que observaron que la tasa de mortalidad (contabilizando mortalidad en sala de partos y durante el ingreso hospitalario) era del 25,8% para el

grupo de peso <P10 y 19,6% para el grupo de peso P25, con una OR de 3,98 (2,79-5,67) y 2,15 (1,54-3,00) respectivamente, comparado con el grupo de referencia.

Si bien no es significativo nos ha llamado la atención el hecho de que hay cuatro neonatos que presentan hipospadias y que todos son prematuros PEG, sin haber ningún niño con hipospadias en el grupo No PEG (Grupo 2). Un hallazgo similar observaron Aucott et al. (257) en un estudio realizado en <32 semanas de gestación con peso al nacimiento <P5 comparado con dos grupos, uno de similar edad gestacional y otro de similar peso, donde encontraron que el 17% de los niños con peso <P5 presentaban hipospadias frente a ningún niño del grupo No PEG. Akre et al. (276) también encontraron que nacer PEG y antes de la semana 33 de gestación tenía mayor riesgo de hipospadias comparado con No PEG a término. Una de las teorías que se postulan es que la insuficiencia placentaria que se produce en los fetos restringidos disminuye la gonadotropina coriónica humana dando lugar a alteraciones de los genitales externos (277,278).

El crecimiento postnatal de los recién nacidos prematuros supone una gran preocupación para los neonatólogos durante el ingreso hospitalario. Principalmente en los muy prematuros, ya que estos niños van a presentar un pobre crecimiento postnatal (279,280), reconociéndose el concepto de restricción del crecimiento postnatal. En un reciente estudio Horbar et al. (279) han observado que en los últimos años el porcentaje de fallo de crecimiento postnatal durante el ingreso hospitalario de los niños menores de 1.500 g ha disminuído, a pesar de lo cual en 2013 el 50,3% de ellos presentan un fallo de crecimiento postnatal definido como peso <P10 con un fallo severo en el 27,5% definido como peso <P3. Este fallo de crecimiento además suele ser desproporcionado, presentando un mejor crecimiento del perímetro craneal, un crecimiento lento del peso y aún más lento de la longitud (135). En un estudio realizado por García-Muñoz et al. (281) en <28 semanas de gestación con niños de la base SEN1500 observan que la restricción postnatal durante el ingreso hospitalario fue mayor para la longitud (Z-score -1,78 y -2,42, en función de la edad gestacional), seguido del peso (Z-score -1,67 a -1,79) y posteriormente del PC (Z-score -0,69 a -0,81). Esto lo hemos podido observar también en nuestra población de prematuros <32 semanas de gestación, donde la restricción del crecimiento postnatal se produce con una afectación global para el peso que pasa del 30,90% de los niños con peso por debajo del P10 al 42,45% al alta hospitalaria, para la longitud pasa del 24,54% con P<10 al nacimiento al 57,69% al alta hospitalaria y para el perímetro craneal del 9,09% con P<3 al nacimiento al 3,8% al alta hospitalaria.

Si nos centramos en esta restricción de crecimiento de peso durante el ingreso hospitalario entre los niños PEG y No PEG <32 semanas de gestación, vemos que ha afectado más a los prematuros del grupo No PEG que a los del grupo PEG. Al alta cinco pacientes del grupo PEG han recuperado un peso por encima del P10 y la media de Z-score se mantiene similar a la del nacimiento. Sin embargo 18 niños del grupo No PEG han caído por debajo del P10 con un empeoramiento en la media de Z-score, si bien hemos de recordar que hablamos de situación al alta hospitalaria y no de la misma edad postconcepcional. Según un estudio realizado con datos de la base SEN1500 y presentado en el XXIV Congreso de la SENeO (251), en base a menores de 1.500 g y ≤32 semanas de gestación en el periodo de 2006 a 2010, observan que el 89,6% de los prematuros PEG continúan con percentiles de antropometría al alta por debajo del P10. Si analizamos cada medida antropométrica por separado

vemos que el 66,2% tienen un peso <P10, mientras que en nuestra muestra este dato es más elevado, ya que un 84,37% de los PEG persisten con un peso <P10. Según los mismos datos de la base SEN1500, el 35,7% los prematuros de peso adecuado a la edad gestacional se desnutrieron al alta (sin especificación sobre el criterio utilizado). En nuestra muestra, el 23,68% de los del Grupo 2 presentan un percentil de peso <P10.

La afectación de la longitud durante el ingreso hospitalario en <32 semanas de gestación, ha sido mayor en ambos grupos con empeoramiento, tanto del porcentaje de pacientes con longitud <P10 como de la media de Z-score al alta. La longitud ha sido el parámetro antropométrico más afectado durante el ingreso hospitalario, en consonancia con lo descrito sobre los patrones de crecimiento de los prematuros donde la longitud tiene una recuperación más lenta (135).

Sin embargo, el patrón de crecimiento del perímetro craneal ha sido diferente a lo que hemos podido observar con el peso o la longitud. En este grupo de <32 semanas de gestación, el perímetro craneal en los PEG presenta un mejoría tanto en el porcentaje de niños con perímetro craneal <P3, como en la media de Z-score. Al alta el 12,5% de los niños del grupo PEG presentan un perímetro craneal por debajo del P3, dato que es inferior al reportado según datos de la base SEN1500 con un 21,9% de ellos con un perímetro craneal <P10. En el grupo No PEG (Grupo 2) si bien la media de Z-score presenta un mínimo empeoramiento, no es suficiente para que ninguno de los niños de este grupo presente un perímetro craneal por debajo del P3. Esto va en consonancia con lo que hemos comentado en los patrones de restricción del crecimiento postnatal, donde el perímetro craneal es el parámetro menos afectado.

A pesar de esta evolución que acabamos de describir en ambos grupos de <32 SG, si comparamos la media de Z-score de peso al alta vemos que los PEG siguen presentando una puntuación significativamente inferior que los No PEG, al igual que observaron Roggero et al. (139) que comparan un grupo de prematuros a las 40 semanas de edad gestacional corregida y encuentran que los PEG tienen menor puntuación de Z-score de peso que los adecuados para la edad de gestación. Lo mismo ocurre con la longitud y el perímetro craneal, ya que comparados el Grupo 1 y el Grupo 2 al alta hospitalaria persisten las diferencias entre ambos. En un estudio de De Jesus et al. (99) realizado en prematuros <27 semanas de gestación analizan el fallo de crecimiento a las 36 semanas de edad gestacional corregida, definido como peso y/o longitud <P10. Observan que el grupo PEG es del 97,8% frente al 76,6% del grupo No PEG ($p<0,001$). Así mismo presentan un PC <P10 el 87% del grupo PEG frente al 42% del grupo No PEG ($p<0,001$).

Una vez superada la fase de ingreso hospitalario el crecimiento durante los primeros años de vida también es objeto de preocupación en estos niños por lo que hemos querido ver la evolución a los 24 meses de edad corregida. Es frecuente que la restricción del crecimiento postnatal que sufren los RN prematuros durante su ingreso en las Unidades Neonatales, se mantenga tras el alta hospitalaria. En el estudio de García et al. (47) realizado en base a prematuros menores de 1.500 g de la base SEN1500 observaron que a los dos años de edad corregida, el 44,2% de los niños tuvieron un peso dos desviaciones estándar por debajo de la media, el 24,3% una longitud dos desviaciones estándar por debajo de la media y el 22,48% tuvieron un perímetro craneal dos desviaciones estándar por debajo

de la media. Comparado con nuestra muestra, si analizamos los resultados globales para la población de prematuros menores de 32 semanas de gestación y teniendo en cuenta que en nuestro caso el punto de corte escogido es diferente podemos observar que la afectación del peso es similar con el 49,03% de todos los <32 SG con peso <P10, algo mayor la afectación de la longitud con el 33,65% con una longitud <P10 y menor afectación del perímetro craneal con el 9,61% con un perímetro craneal <P3.

Esta restricción del crecimiento postnatal no es exclusiva de estos niños, ya que los prematuros moderados y tardíos también pueden presentarla. Boca Tjeertes et al. (282) llevaron a cabo un estudio que compara el crecimiento de prematuros 32-36 semanas de gestación frente a RN a término, observan que incluso a la edad de cuatro años, el riesgo de restricción del crecimiento postnatal es superior en los prematuros que los nacidos a término.

Dusick et al. (39) en un estudio realizado en menores de 1.000 g refieren que los PEG se afectan más que los de peso adecuado en crecimiento, porque a los 18 meses de corregida observan que hay mayor proporción de niños con P<10 para peso, longitud y PC en el grupo de RN PEG. Esta situación también la vemos en nuestra muestra en ambos rangos de edad gestacional, con mayor proporción de niños por debajo del P10 a los 24 meses de edad corregida en el grupo de RN PEG frente a RN No PEG, tanto para peso como para longitud si bien en PC (para P<3) no llega a ser significativo en los ≥ 32 semanas de gestación. Sin embargo afirmar que la restricción del crecimiento postnatal en nuestra muestra afecta más a los prematuros PEG que a los de peso adecuado, basándonos únicamente en los datos a los 24 meses de edad corregida no nos parece del todo correcto. El análisis de la evolución de Z-score desde el nacimiento a los 24 meses nos indica que en nuestra muestra, el haber nacido pequeño para la edad gestacional va a suponer un mayor crecimiento, en contraposición con los AEG.

A pesar del mayor crecimiento postnatal que demuestran los prematuros pequeños para la edad gestacional, como se ha visto por los cambios en la evolución de Z-score de peso, éste no ha sido suficiente para equipararse al grupo No PEG, ya que a los 24 meses de edad corregida persisten las diferencias en la media Z-score de peso entre ambos grupos, en ambos rangos de edad gestacional. En un estudio de Olson et al. (283) llevado a cabo en una población de recién nacidos prematuros, observan que a los dos años de edad corregida, los PEG presentan un menor Z-score de peso (-0,66 vs -0,23; $p < 0,001$) que los adecuados a la edad de gestación, si bien las diferencias no son tan grandes como al nacimiento. Además como hemos comentado, el porcentaje de niños PEG que están por debajo del P10 es significativamente superior al del grupo No PEG. Campos et al. (284) en un estudio realizado en menores de 1.500 g en el que evaluaban el crecimiento de un grupo PEG y otro adecuado a la edad de gestación, observaron que el 18,6% de los PEG recuperaban un peso y longitud por encima del P10 y que el 58% de los adecuados desarrollaban un fallo de crecimiento presentando un peso y longitud por debajo del P10. Nuestra muestra de prematuros <32 semanas de gestación, el 22,58% de los PEG recupera un peso por encima del P10 y en el 36,98% de los de peso adecuado a la EG al nacimiento, su percentil de peso cae por debajo del P10 a los 24 meses. Podríamos especular que estas diferencias quizás puedan deberse simplemente a distintas pautas de alimentación en los estudios, dato que no ha sido recogido, o a que los grupos de comparación puedan tener diferentes características. En el caso del estudio de Campos et al. (284), el grupo de niños con peso adecuado se

parea por sexo y por peso al nacimiento (100 g) y no por edad gestacional. Esto hace que los del grupo de peso adecuado a la edad gestacional sean más prematuros, si bien las diferencias no fueron significativas. Nuestros datos se asemejan a los publicados por De Jesus et al. (99) aunque su estudio se lleva a cabo en prematuros <27 semanas de gestación. Estos autores observan que a los 18-22 meses el 40% de los PEG ha recuperado un peso por encima del P10 y el 37,4% de los No PEG ha caído por debajo del P10.

Esta afectación del crecimiento no es exclusiva de los muy prematuros. Bocca-Tjeertes et al. (282) comunican que la población de prematuros 32-36 semanas de gestación comparada con niños a término, presenta un mayor riesgo de restricción del crecimiento a los cuatro años, e identifican la condición PEG como uno de los principales factores de esa restricción (definida como crecimiento más de 2DE por debajo de la media).

Beckerat et al. (103) en un estudio realizado en recién nacidos pretérmino y a término donde compara RCIU (peso $P < 10$ con alteración del doppler) con PEG (peso $P < 10$) han encontrado un mayor fallo de crecimiento definido como peso $< P10$ a los dos años en el grupo con RCIU, 21,23% frente a 7,44% (OR=3,3; IC 95%: 1,8-6,4). En nuestra muestra, si bien no hemos realizado este análisis, hemos analizado los factores en relación a la diferencia de Z-score de peso desde nacimiento a 24 meses, en ambos rangos de edad gestacional. Si bien el análisis univariante sí muestra diferencias, en el análisis de regresión el diagnóstico prenatal de RCIU no muestra capacidad de predicción de la diferencia de Z-score de peso por encima de la edad gestacional o la condición PEG, que sí eran predictores.

El sexo es otro de los factores estudiados en la literatura en relación al crecimiento postnatal de los prematuros, sin embargo los resultados no son concluyentes. Algunos autores han encontrado una mejoría en el crecimiento de las mujeres y sin embargo otros autores no han encontrado tales diferencias (47). Bocca-Tjeertes et al. (282) no encontraron asociación entre el sexo y el fallo de crecimiento postnatal, en un estudio realizado en prematuros de 32-36 semanas de gestación. En nuestro estudio el sexo no ha mostrado asociación con la diferencia de Z-score de peso desde el nacimiento a los 24 meses tanto en los menores de 32 semanas de gestación como en los mayores de 32 semanas de gestación.

El análisis de la longitud a los 24 meses, también nos muestra que hay una mayor proporción de recién nacidos PEG con longitud menor del P10 comparados con los No PEG, en ambos grupos de edad gestacional. De Jesus et al. (99) en <27 semanas de gestación también encontraron mayor proporción de niños con longitud $< P10$ a los 18-22 meses en el grupo PEG (40,5% vs 21,9%; $p < 0,001$). Debemos tener en cuenta que nuestra valoración está realizada a los 24 meses de edad corregida en una población de niños prematuros, donde se ha visto que el crecimiento recuperador espontáneo se puede retrasar hasta los 3-4 años, en vez de los dos años, edad a la cual aproximadamente el 90% de los niños PEG habitualmente han experimentado dicho crecimiento recuperador (285). Además la definición que utilizan los diferentes autores en relación al *catch-up* en los estudios de niños prematuros es variable ya que unos utilizan una recuperación de talla y peso por encima del P10, otros hablan de variaciones de desviaciones estándar, lo que hace difícil poder comparar los resultados (137). Santos et al. (286) en un estudio llevado a cabo en prematuros tardíos comparado con niños a

término, todos adecuados a la edad de gestación, observaron que a los 24 meses de edad corregida había diferencias en la longitud de ambos grupos si bien los coeficientes de regresión mostraban que los prematuros tardíos habían crecido más rápido. Esto indica que incluso en este grupo de edad, donde la prematuridad no es tan extrema, el *catch-up* para la talla, puede retrasarse más allá de los dos años. Bocca-Tjeertes et al. (282) también observaron que uno de los principales factores pronósticos de fallo de crecimiento en longitud a los cuatro años en prematuros 32-36 semanas de gestación era la condición PEG. En otro trabajo realizado en recién nacidos PEG, Itabashi et al. (287) observaron que el *catch-up* ($> -2DE$) al año de vida en los <32 semanas de gestación era del 21% frente al 69% en los prematuros de 32-37 semanas, y a los tres años era del 74% en los menores de 32 semanas y del 91% en los de 32-37 semanas. Nosotros hemos encontrado, que a los 24 meses de edad corregida, los RN PEG en <32 semanas de gestación el 38,71% logra un percentil $>P10$ y en ≥ 32 semanas de gestación el 76,99%. Es clave por lo tanto un adecuado seguimiento y control de nuestros pacientes con evaluación en torno a los 4-5 años de vida.

Empleando el Z-score, en nuestro análisis, también hemos observado que persisten las diferencias significativas en la media de Z-score de longitud a los 24 meses entre el grupo PEG y No PEG. Realizando el análisis de regresión encontramos que en ≥ 32 semanas de gestación el hecho de ser PEG va a ser factor predictor de un mayor crecimiento en longitud. Sin embargo en los <32 semanas de gestación, si bien en el análisis univariante los PEG muestran un mayor crecimiento frente a los No PEG, en el análisis de regresión es el diagnóstico de RCIU la variable que muestra capacidad predictora de la variación de Z-score de longitud por encima del resto. Así pues, para la longitud, nuestros datos también sugieren un mayor crecimiento en el grupo PEG si bien éste no es suficiente para equipararse al grupo No PEG. Olson et al. (283) también observaron, al igual que para el peso, que a los dos años de edad corregida, los PEG presentan un menor Z-score de longitud (-0,56 vs -0,24; $p < 0,001$) que los adecuados a la edad de gestación, si bien al igual que en nuestra población, las diferencias no eran tan grandes como al nacimiento.

El análisis del perímetro craneal a los 24 meses de edad corregida, nos muestra resultados diferentes en los dos rangos de edad gestacional. En los <32 semanas, en cuanto a percentiles, persisten las diferencias entre ambos grupos en cuanto a porcentaje de niños con perímetro craneal $<P3$, habiendo presentado una discreta mejoría el grupo de prematuros PEG y empeoramiento los No PEG. En el análisis univariante de la evolución del Z score de PC observamos un mayor crecimiento de PC en los PEG frente a No PEG, si bien en el análisis de regresión múltiple en este grupo de edad, no se identifica como factor predictor del crecimiento del perímetro craneal por encima del resto de factores. En los ≥ 32 semanas de gestación las diferencias en cuanto a porcentaje de niños con perímetro craneal $<P3$ no son significativas, habiendo presentado ambos grupos un leve empeoramiento. Vemos que el grupo de prematuros PEG pasa de un 8,77% al nacimiento a 9,73% a los 24 meses y el grupo de No PEG pasa de 0,87% a 2,65%. De Jesus et al. (99) en <27 semanas de gestación encontraron mayor proporción de niños con perímetro craneal $<P10$ a los 18-22 meses en el grupo PEG (44,9% vs 21,9%; $p < 0,001$). Bocca-Tjeertes et al. (282) no observaron un peor crecimiento del perímetro craneal al año de vida, de los prematuros 32-36 semanas de gestación en comparación con los niños a término. Hallaron que el principal factor pronóstico de fallo del crecimiento del perímetro craneal era el nivel de educación materna y no la condición PEG. En nuestra muestra el análisis de regresión identifica el ser PEG en los

≥32 SG, como factor predictor de mayor crecimiento, de modo que los PEG han presentado un mayor crecimiento del Z-score de perímetro craneal pero insuficiente para equipararse a los del Grupo 2, ya que persisten las diferencias en media de Z-score entre ambos grupos.

El crecimiento postnatal de los niños prematuros, especialmente los muy prematuros, sigue siendo una preocupación para los profesionales de las consultas de seguimiento principalmente por la relación entre fallo de crecimiento y neurodesarrollo (137,288), más teniendo en cuenta las diferencias del patrón de crecimiento en estos niños, entre los que se encuentran niños PEG y niños adecuados a la edad de gestación sin que tengamos un conocimiento claro de cual debe ser el patrón de crecimiento longitudinal óptimo de estos niños. Además en los PEG no sólo preocupa el fallo de crecimiento sino que la rápida ganancia de peso y la cualidad de esa ganancia de peso se ha asociado con el desarrollo de síndrome metabólico del adulto (137,138). Que decir cabe que la valoración de ganancia ponderal como indicador del estado de nutrición en sí misma es insuficiente. Los avances en sistemas de pletismografía por desplazamiento de aire nos van a permitir un mejor análisis de la composición corporal y la calidad de ganancia ponderal, y junto al seguimiento antropométrico abren paso a lograr un mejor conocimiento del patrón óptimo de crecimiento de nuestros prematuros (281).

La valoración en salud global de los prematuros a los 24 meses de edad corregida nos muestra que si bien los PEG <32 SG han precisado más ingreso hospitalario tras el alta de la Unidad, siendo el principal motivo la patología respiratoria, las diferencias encontradas no alcanzan significación estadística (51,61% vs 32,87%; $p=0,07$). Tampoco han presentado más morbilidad digestiva o respiratoria, en ninguno de los dos rangos de edad gestacional. Las consecuencias respiratorias a largo plazo en los recién nacidos pequeños para la edad gestacional son objeto de estudio en múltiples trabajos si bien los hallazgos no son constantes (271,289). Dada la mayor incidencia de DBP observada durante el ingreso en los PEG, parece razonable el seguimiento respiratorio de estos niños hasta edades más avanzadas para valorar su evolución.

Sin lugar a dudas uno de los aspectos más relevantes del seguimiento de los recién nacidos prematuros es su neurodesarrollo. Rogers et al. (290) en un artículo publicado en el año 2009 revisan varios estudios publicados en los últimos años acerca de parálisis cerebral en el niño prematuro pequeño para la edad gestacional. Encontraron resultados contradictorios, estudios que encuentran mayor incidencia, otros que no encuentran diferencias e incluso algún artículo que encontró menor incidencia de parálisis cerebral en el grupo de niños pequeños para la edad gestacional. Este hallazgo llegó a plantear la posibilidad del efecto protector de la restricción del crecimiento sobre el desarrollo neurológico pero hay que tener en cuenta que, como bien apuntan los autores, son estudios realizados en cohortes de niños definidos por peso al nacimiento y no por edad gestacional. Son muestras sesgadas debido a la distribución de los niños PEG a lo largo del rango de edad gestacional. Siendo la prematuridad en sí misma el mayor predictor de parálisis cerebral, es importante realizar los estudios en base a la edad gestacional y no el peso al nacimiento (290). En nuestro caso no hemos encontrado diferencias en cuanto a la incidencia de parálisis cerebral entre ambos grupos en ninguno de los rangos de edad gestacional. Esto, como ya han apuntado otros autores, también puede ser debido a que tenemos una muestra pequeña de pacientes con un número relativamente pequeño de resultados adversos de manera que no tenemos poder suficiente para detectar estas diferencias (290).

No solo parálisis cerebral sino que existen también trabajos que señalan un mayor riesgo de alteración del neurodesarrollo de los niños pequeños para la edad gestacional (222,290). Debemos recordar que éste puede ser evaluado en distintos momentos y que el diagnóstico de alteración puede ser difícil de establecer en periodos tempranos. Por ello, no es fácil obtener conclusiones claras al respecto. En una revisión sistemática publicada en el año 2015 (222), se evalúa el neurodesarrollo en los tres primeros años de vida en los niños con RCIU. Concluyen que la evidencia sugiere que estos niños tienen mayor riesgo de presentar un peor neurodesarrollo. Pero también apuntan que existe tal heterogeneidad entre los diferentes estudios, que sintetizar e interpretarlos es difícil. Los principales puntos de discusión son la definición de RCIU, que en muchos de los trabajos hace referencia sólo al peso al nacimiento sin datos sobre el doppler fetal, en otros se incluye el doppler fetal en la definición y en otros se basa en peso fetal estimado. En nuestro estudio nos hemos basado en peso al nacimiento por debajo del P10 para la definición de PEG, si bien, está contemplado el diagnóstico de RCIU (según los criterios que hemos comentado previamente). Otro punto de discrepancia es la edad gestacional del grupo estudio, que puede ser RN como población global, RN prematuros con diferentes rangos de edad gestacional o RN a término. Además, en los estudios basados en cohortes de prematuros, hay trabajos que no contemplan un grupo de RN a término o de prematuros de peso adecuado a la edad gestacional como cohorte de comparación.

En nuestro estudio, basado en RN prematuros, hemos dividido la cohorte en <32 semanas de gestación y ≥32 semanas de gestación porque consideramos que son dos poblaciones de prematuros con características bien diferenciadas y hemos incluido un grupo de prematuros de peso adecuado a la edad gestacional como cohorte comparativa. Las herramientas diagnósticas así como las definiciones utilizadas en la medición de los resultados también son muy heterogéneas. En nuestro estudio nos hemos decantado por una de las herramientas más utilizadas en la actualidad en investigación que es la BSID-III. Esta escala, como se ha comentado, ha sido criticada en cuanto al punto de corte discriminatorio de discapacidad (58-62), dando importancia a la capacidad de comparación cuando se dispone de otra cohorte (60). Dado que nuestro objetivo ha sido valorar si los niños pequeños para la edad gestacional tienen un peor neurodesarrollo que los de peso adecuado, no hemos utilizado puntos de corte para discapacidad y hemos realizado comparación de puntuaciones directas entre ambos grupos, para los cinco parámetros evaluados en el test. Hablaremos por lo tanto de peor neurodesarrollo haciendo referencia a una menor puntuación en la escala BSID-III.

Globalmente podemos decir que los RN pequeños para la edad de gestación han presentado menor puntuación que los de peso adecuado a la edad gestacional en todas las escalas, en ambos rangos de edad gestacional, si bien estas diferencias no han llegado a alcanzar significación estadística en todas ellas.

Entre los recién nacidos prematuros <32 semanas de gestación, los prematuros PEG han presentado peor neurodesarrollo en las escalas de lenguaje expresivo ($p<0,05$) y comprensivo ($p<0,05$), así como en motricidad fina ($p<0,05$) y gruesa ($p<0,05$). Tras realizar el análisis de regresión multivariante en el que intentamos identificar aquellos factores relacionados con peor neurodesarrollo, vemos que éste, tanto en lenguaje como en motricidad gruesa se sigue asociando a haber nacido PEG. Sin embargo las diferencias en cuanto a motricidad fina parecen más asociadas con el diagnóstico prenatal de RCIU, al

igual que la escala cognitiva. Esto nos indica que en nuestra muestra de recién nacidos muy prematuros, el hecho de ser pequeño para la edad gestacional en sí mismo puede suponer un riesgo de peor neurodesarrollo, sin ser éste exclusivo de los que han sufrido una severa restricción del crecimiento fetal o alteración del doppler.

Como hemos comentado, la heterogeneidad de los estudios dificulta la comparación de nuestros resultados con la literatura. Además, muchos de los autores realizan únicamente comparación univariante de resultados. Tamaru et al. (291) comparando PEG con AEG, encuentran peor puntuación a nivel de la escala cognitivo-adaptativa ($p=0,034$), no así en la motora o del lenguaje. Pero la muestra es en menores de 1.500 g, con una herramienta distinta (*Kyoto Scale of Psychological Development*) y sin ajustar por otros factores. Kato et al. (236) utilizan esa misma escala para valoración a los tres años de prematuros <28 semanas con peso <-2DE comparados con un grupo de prematuros AEG. Observaron que los primeros tenían peor puntuación en la escala motora, aunque la muestra es muy pequeña. Velikos et al. (68) realizan un estudio en <32 semanas de gestación valorados con la BSID-III a los 12 meses. En el análisis inicial bivariante el ser PEG se asocia con peor puntuación en la escala compuesta motora. En el análisis multivariante realizado el ser PEG se asocia con peor puntuación en la escala de motricidad fina. De Jesus et al. (99) en su estudio realizado en <27 semanas de gestación, encuentran que los PEG tienen mayor riesgo de presentar una puntuación en la escala cognitiva <80 (BSID-III) que los No PEG. Tras ajustar por varios factores, el análisis de regresión muestra que el ser PEG se asocia con dicho riesgo de retraso cognitivo (OR=2,38; IC 95%: 1,49-3,81; $p<0,001$).

En el grupo de recién nacidos prematuros ≥ 32 semanas de gestación, hemos encontrado que los prematuros PEG han presentado peor neurodesarrollo a nivel cognitivo ($p<0,01$), de lenguaje receptivo ($p<0,05$) y motricidad fina ($p<0,01$). Tras realizar el análisis de regresión multivariante en el que intentamos identificar aquellos factores relacionados con peor neurodesarrollo, vemos que éste, tanto en la valoración cognitiva como en motricidad fina se sigue asociando a haber nacido PEG. Gotner et al. (265) no encontraron diferencias significativas en las puntuaciones entre PEG y AEG a los 22 meses, con leve tendencia en cognitivo pero su muestra era de prematuros globalmente con una herramienta diferente (*Griffiths developmental scores*). Feldman et al. (235) en su estudio realizado en prematuros de 25 a 35 semanas, observaron que en el análisis univariante los PEG tenían peor puntuación en PDI y MDI (BSID-II) que los grupos control a los dos años. En el análisis de regresión, demostraron que el ser PEG era un factor predictor independiente en la puntuación PDI a los dos años. Figueras et al. (259) realizaron un estudio en recién nacidos (no sólo prematuros) PEG (definido como peso fetal estimado <P10 y confirmado al nacimiento) con doppler normal comparados con recién nacidos de crecimiento adecuado. Mostraron que tenían puntuaciones más bajas en el área de resolución de problemas y personal (herramienta *Age&Stage Questionnaire*) a los 24 meses. Con ello quisieron recalcar la importancia del cuidado y seguimiento del niño pequeño para la edad gestacional, definido como peso <P10 según tablas Olsen et al. (120), y no sólo de aquellos niños con diagnóstico de restricción del crecimiento fetal. Algunos autores han encontrado resultados contrarios a los nuestros como Padilla et al. (292) en un estudio que compara prematuros de 26-34 semanas con diagnóstico de RCIU frente a prematuros AEG, sin encontrar diferencias en la puntuación PDI y MDI a los 12 meses. Hay que tener en cuenta que este estudio tiene una muestra muy pequeña y se hace a una edad muy temprana.

Podemos decir que nuestros resultados sugieren, al igual que otros autores, que entre los muy prematuros, el hecho de ser pequeño para la edad gestacional supone un riesgo aumentado de peor puntuación en las escalas de neurodesarrollo a nivel de lenguaje y motricidad gruesa. Además, el diagnóstico prenatal de restricción del crecimiento intrauterino aumenta el riesgo de peor neurodesarrollo cognitivo y motricidad fina. El hecho de ser pequeño para la edad gestacional en la población de prematuros moderados y tardíos, sugiere un peor neurodesarrollo a nivel cognitivo y de motricidad fina. Es importante este hecho ya que este grupo de edad gestacional está compuesto por un gran número de prematuros que por lo general no está tan controlados por diversos especialistas como pueden estar los muy prematuros. Es un toque de atención hacia los neonatólogos y pediatras de atención primaria, que serán los que comúnmente atenderán estos niños. No debemos olvidar que tienen mayor riesgo de presentar un peor neurodesarrollo. Teniendo en cuenta además, que muchos estudios sugieren que los prematuros moderados o tardíos tienen mayor riesgo de déficit en el desarrollo (293), entendemos que es una población que precisa seguimiento.

Centrándonos únicamente en todos los recién nacidos prematuros pequeños para la edad gestacional de nuestra muestra, hemos realizado un modelo de regresión múltiple con el objetivo de identificar aquellos factores que dentro de este grupo se asocien con peor neurodesarrollo. Globalmente de entre los factores incluidos, hemos encontrado el sexo masculino, la menor edad gestacional, el menor Z-score de perímetro craneal a los 24 meses y los niveles de estudios de la madre no posteriores a los 15-16 años.

Ya hemos mencionado tanto en la introducción como previamente en la discusión, que la mayoría de los estudios asocian la menor edad gestacional con peor neurodesarrollo. Baschat et al. (216) en un artículo en el que revisan varios trabajos en relación con el retraso del crecimiento intrauterino, identifican la edad gestacional como uno de los principales factores determinantes del neurodesarrollo en la infancia. Siendo así, llama la atención en nuestro trabajo que la edad gestacional no aparezca asociada con peor desarrollo en todas las escalas que hemos valorado, ya que solo la hemos identificado como factor predictor en lenguaje expresivo y motricidad gruesa. Esto puede ser debido a que la muestra del grupo PEG (Grupo 1) está compuesta en dos terceras partes por prematuros moderados y tardíos y por lo tanto las edades gestacionales más bajas están menos representadas, haciendo que su efecto no llegue a ser tan importante como el de otros factores. Esto también ha sido reportado por otros autores cuya muestra englobaba recién nacidos prematuros y a término, con escasa representación de muy prematuros en la muestra (294). En el estudio de LLurba et al. (252) realizado en recién nacidos PEG >28 semanas de gestación no encontraron correlación entre la edad gestacional y la puntuación de neurodesarrollo a los tres años (*Stanford-Binet Intelligence Scale*). En nuestro estudio de hecho, cuando realizamos el análisis multivariante en toda la población en menores de 32 SG, la edad gestacional surge como predictora en la mayoría de las escalas de neurodesarrollo evaluadas, pero no así en los ≥ 32 SG.

El sexo masculino también se ha asociado frecuentemente con peor neurodesarrollo, tanto en cohortes de niños prematuros como en pequeños para la edad gestacional. En una revisión sistemática publicada en el año 2015 (84) sobre población de niños muy prematuros o menores de 1.250 g, reportan el sexo masculino como uno de los principales factores pronósticos de pobre desarrollo

cognitivo y lenguaje en menores de cinco años. Tamaru et al. (291) reportan que el sexo masculino se asoció con un exceso de riesgo en el grupo de muy prematuros pequeños para la edad gestacional (desarrollo normal 26,7%; borderline 80%; pobre desarrollo 58,3%; $p=0,007$). Spinillo et al. (295) en un estudio realizado en prematuros menores de 33 semanas de gestación, definen el sexo masculino como factor asociado a un peor neurodesarrollo (OR=1,8; IC 95%: 1,21-2,68), definiendo en tal resultado la afectación media y moderada-severa (según exploración neurológica y escala Bayley II). Además apuntan que este exceso de riesgo es mayor entre los recién nacidos pequeños para la edad gestacional o nacidos de madre con preeclampsia. La razón por la cual el sexo masculino tiene un exceso de riesgo de neurodesarrollo adverso es difícil de entender. Algunos autores sugieren que la explicación podría partir de modelos animales en los que se ha visto como el sexo masculino presenta diferentes respuestas neurobiológicas al daño cerebral, o de la capacidad de respuesta inflamatoria a la infección intrauterina que también se ve influenciada por el sexo (291). En un trabajo de Skiöld et al. (296) llevado a cabo en prematuros menores de 27 semanas de gestación también observaron una menor puntuación cognitiva y de lenguaje en los varones. Reportan que no sólo existen diferencias estructurales en los estudios de resonancia magnética entre varones y mujeres. También han observado que el sexo influye en diferentes patrones de correlación entre los resultados de neurodesarrollo y los hallazgos como el volumen del cerebelo o sustancia gris cortical.

La alteración del doppler fetal en la arteria cerebral media, no se ha asociado con peor neurodesarrollo en nuestra muestra de RN PEG tras el análisis de regresión múltiple. Los estudios en relación con los resultados del doppler fetal (arteria umbilical, arteria cerebral media, ductus venoso) arrojan resultados muy diversos, con el inconveniente de que están realizados en poblaciones muy heterogéneas y con diferentes parámetros del doppler como medida. Mc Cowan et al. (294) en un estudio realizado en recién nacidos pequeños para la edad gestacional (no solo prematuros) no observaron peor evolución en la escala Bayley II (PDI y MDI) en aquellos con alteración del doppler fetal. Tamaru et al. (291) tampoco identificaron la ausencia o flujo reverso en la arteria umbilical como factor de riesgo de peor neurodesarrollo en su población de <1.500 g (desarrollo normal 20%; borderline 10%; pobre desarrollo 50%; $p=0,08$) (*Kyoto Scale of Psychologycal Development*). Llurba et al. (252) llevaron a cabo un estudio en recién nacidos PEG >28 SG. Clasificaron los grupos de estudio en aquellos con alteración del doppler (doppler de la arteria umbilical y de la arteria carótida interna) o ausencia de alteración, sin hallar diferencias en los resultados de neurodesarrollo a los tres años entre ambos grupos (*Stanford-Binet Intelligence Scale*). En el análisis de regresión que llevaron a cabo no se identificó la alteración del doppler como factor de riesgo de neurodesarrollo. Sin embargo hay algún autor que muestra resultados contradictorios. Von Beckerat et al. (103) realizan un estudio en recién nacidos PEG, en el que dividen los grupos de estudio en función de la presencia o ausencia de alteraciones del doppler (en arteria umbilical y carótida interna), comunican que el grupo con alteración del doppler, presenta discapacidad en el neurodesarrollo con más frecuencia que el grupo sin alteración del doppler (OR=5,5; IC 95%: 2,8-11,1). Hay que tener en cuenta que los autores en este estudio abarcan todos los recién nacidos y no ajustan por grados de prematuridad.

En nuestro trabajo un menor Z-score de perímetro craneal a los 24 meses se ha identificado como factor predictor de peor neurodesarrollo a nivel cognitivo y de motricidad fina y no así la microcefalia al nacimiento (perímetro craneal <P3). McCowan et al. (294) en su estudio realizado en recién nacidos

(no sólo prematuros), observaron que el Z-score de perímetro craneal al nacimiento, tras el análisis de regresión, se asociaba con un resultado patológico en la escala de comportamiento pero no así en la escala motora o cognitiva de la BSID-II. Sin embargo, en el estudio de Llurba et al. (252) (PEG >28 semanas de gestación), el Z-score de perímetro craneal al nacimiento no se identifica como factor predictor de peor neurodesarrollo (*Stanford-Binet Intelligence Scale*) en el análisis de regresión múltiple. Rogers et al. (290) en un artículo publicado en 2009 que revisa varios trabajos de esos últimos años, apunta que antes se creía que la restricción simétrica del crecimiento intrauterino con afectación importante del perímetro craneal era uno de los principales factores que determinaban el neurodesarrollo de estos niños. Ahora sin embargo, la evidencia parece que apunta más hacia que es el crecimiento postnatal del perímetro craneal el que va a marcar la evolución, como sugerirían igualmente nuestros datos.

No hemos observado que el grado de restricción de peso al nacimiento dentro de los PEG, medido por Z-score de peso al nacimiento, se asocie con peor neurodesarrollo al igual que otros autores como McCowan et al. (294). En el estudio de Llurba et al. (252) (PEG < 28 semanas de gestación), el percentil de peso al nacimiento tampoco se identifica como factor predictor de peor neurodesarrollo en el análisis de regresión múltiple.

El nivel de estudios materno ha sido uno de los factores que hemos encontrado principalmente asociado con un peor neurodesarrollo dentro de los PEG. El nivel de estudios materno ha sido frecuentemente descrito en cohortes de niños muy prematuros como factor pronóstico de neurodesarrollo (84). De ahí que la mayoría de los trabajos realizados en cohortes de prematuros pequeños para la edad gestacional, lo incluyan como factor de confusión en sus análisis. McCowan et al. (294) sin embargo, en el análisis de regresión, no encontraron que este factor influyera en el desarrollo en su cohorte de recién nacidos PEG, argumentando que esto pudiera deberse a que valoraban a los niños a los 18 meses de edad corregida y el nivel de estudios materno quizás tuviera influencia más adelante. Pau et al. (267) en un reciente trabajo que compara RN prematuros con diagnóstico prenatal de RCIU con prematuros adecuados a la edad gestacional, identifica el alto nivel de estudios de los padres como factor de buen pronóstico de neurodesarrollo a los tres años de edad.

La preeclampsia materna, siendo uno de los principales factores de riesgo de restricción del crecimiento intrauterino, ha sido estudiada por muchos autores en relación con el neurodesarrollo. En nuestra muestra siendo la tasa de preeclampsia en las madres del grupo PEG (Grupo 1) del 32,40% no hemos encontrado asociación entre ella y el neurodesarrollo. McCowan et al. (294) observaron que los hijos PEG de madre con preeclampsia tenían mejor puntuación MDI en la BSID-II que los hijos PEG de madre sin preeclampsia ($98,6 \pm 12,9$ vs $93,7 \pm 15,1$; $p=0,01$).

Rogers et al. (290) apuntan que es importante el seguimiento de los prematuros de muy bajo peso con restricción del crecimiento intrauterino ya que son niños que presentan sumación de factores para un neurodesarrollo adverso. Son candidatos a inclusión en programas de seguimiento que cuenten con herramientas actuales que permitan detectar alteraciones, e integrar a estos niños en programas de atención temprana. Actualmente en la red sanitaria española existen consultas de seguimiento con unas características más o menos estipuladas para los recién nacidos menores de 1.500 g. Sin embargo,

muchos niños prematuros pequeños con RCIU se escapan de los criterios de selección e inclusión en esta consulta de seguimiento por lo que no siguen ningún control extraordinario al control habitual del niño sano en atención primaria.

Nuestro hospital cuenta con una consulta de seguimiento con estas características si bien no contamos con la posibilidad de realización de escalas de neurodesarrollo como la escala Bayley. Creo que sería una mejora en la calidad de atención de nuestros pequeños la posibilidad de seguimiento de una población más amplia de estos niños y sobre todo la posibilidad de realización de escalas de neurodesarrollo. Como se ha comentado en la introducción, en el Libro Blanco de Atención Temprana, se recoge que los niños con trastornos o en riesgo de padecerlos son candidatos a atención temprana (90). En nuestra muestra podemos observar que en la población de prematuros menores de 32 semanas de gestación, los PEG han acudido a programas de intervención de atención temprana con más frecuencia con los No PEG (Grupo 2). Sin embargo en los prematuros ≥ 32 semanas de gestación el apoyo de atención temprana es mucho menor y sin presentar diferencias entre ambos grupos. A pesar de que los prematuros < 32 semanas se consideran una población de riesgo por su grado de prematuridad, la asistencia a programas de intervención de atención temprana no llega al 50% en los pequeños para la edad gestacional, siendo mucho menor en los otros. Pau et al. (267) en un estudio realizado en población catalana, presentan un tasa de utilización de programas de atención temprana del 75% en el grupo de prematuros con RCIU y del 36% en el de peso adecuado ($p=0,0011$), si bien no especifican el grado de prematuridad. El decreto ha sido aprobado no hace mucho tiempo en nuestra comunidad y el grupo de trabajo para la puesta en marcha del programa de atención temprana en Guipúzcoa está comenzando a dar sus primeros pasos. El proceso es lento pero confiamos en que el avance sea progresivo y podamos dar mayor cobertura a nuestros pequeños.

Se está poniendo en marcha un proyecto de investigación colaboracional entre los Departamentos de Psicología y de Pediatría de la UPV/EHU, donde participaremos psicólogos, endocrinólogos pediátricos, neurólogos pediátricos y neonatólogos. El objetivo por el momento es el seguimiento de estos niños identificados como pequeños para su edad gestacional, en la edad escolar y poder evaluar su estado de salud, así como su crecimiento y neurodesarrollo. Pero no deberemos quedarnos ahí. El impacto que esta situación de crecimiento fetal alterado pueda tener en otros aspectos descritos como el síndrome metabólico del adulto, morbilidad respiratoria, o su situación de neurodesarrollo y adaptación emocional puedan tener en la época de la adolescencia debe ser analizada en esta cohorte de prematuros PEG de la provincia de Guipúzcoa.

8 CONCLUSIONES

1. La morbilidad en los primeros días de vida, salvo en las alteraciones metabólicas y hematológicas, es similar en los prematuros pequeños para la edad gestacional y los adecuados para la edad gestacional.
2. Los recién nacidos muy prematuros pequeños para la edad gestacional precisan un soporte respiratorio más agresivo durante el ingreso y desarrollan más frecuentemente displasia broncopulmonar y retinopatía de la prematuridad.
3. El ser pequeño para la edad gestacional ha condicionado una mayor necesidad de ingreso en UCIN dentro del grupo de prematuros moderados y tardíos, así como una mayor estancia hospitalaria para ambos grupos de edad gestacional.
4. La tasa de prematuros pequeños para la edad gestacional en el Hospital Universitario Donostia es del 16,6%, algo mayor a la reportada por otros autores.
5. Entre los factores de riesgo de afectación del crecimiento fetal existentes, los prematuros pequeños para la edad gestacional han presentado más frecuentemente preeclampsia y placenta pequeña o infartada independientemente de la edad gestacional. Además, las madres de prematuros moderados y tardíos pequeños para la edad gestacional tienen mayores tasas de tabaquismo y menor nivel educativo.
6. Los prematuros pequeños para la edad gestacional muestran peor neurodesarrollo que los adecuados para la edad de gestación en diferentes áreas del desarrollo. En los menores de 32 semanas de gestación a nivel de lenguaje expresivo, lenguaje receptivo y motricidad gruesa. En los prematuros moderados y tardíos a nivel cognitivo y de motricidad fina.
7. Los factores de riesgo de peor neurodesarrollo detectados en los prematuros pequeños para la edad gestacional son la menor edad gestacional, un menor nivel de estudios de la madre (no posteriores a los 16 años), el menor perímetro craneal a los 24 meses y el sexo masculino.
8. Los prematuros pequeños para la edad gestacional tienen un menor desarrollo antropométrico (peso, longitud y perímetro craneal) a los 24 meses de edad corregida, que los de peso adecuado a la edad gestacional.
9. El incremento de Z-score de peso desde el nacimiento a los 24 meses, es mayor en los prematuros pequeños para la edad gestacional, en comparación con los de peso adecuado a la edad de gestación.

9 ANEXOS

9.1 Anexo 1: Hoja de información

HOJA DE INFORMACIÓN

Estudio: “Análisis de la morbilidad a corto y medio plazo en el recién nacido pretérmino pequeño para la edad gestacional”

Investigador principal: Dra. María Estévez Domingo. Sección de Neonatología. Hospital Universitario Donostia, San Sebastián.

1. Introducción

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio al que invitamos a participar a su hijo/a. Este estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Gipuzkoa, de acuerdo a la legislación vigente.

Escribimos esta hoja con el objetivo de que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar si quiere o no que su hijo/a participe en este estudio. Para ello le pedimos que lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, no existe inconveniente para que consulte con las personas que considere oportuno.

2. ¿Por qué se realiza este estudio?

Existen en el momento actual muchas publicaciones que nos indican que el nacer con bajo peso para la edad gestacional conlleva riesgo aumentado de morbilidad. Por ello la identificación de estos niños es importante ya que en algunos casos, deberá realizarse un seguimiento a lo largo de toda su vida, y en ocasiones tratamientos específicos para determinadas patologías. Dentro de la mayor morbilidad que encontramos en estos niños tenemos por ejemplo: efectos en el periodo neonatal (hipoglucemia, patología respiratoria, hematológica...); efectos sobre el crecimiento con menor talla y peso; efectos sobre el desarrollo neurológico y neuroconductual; efectos sobre el metabolismo hidrogenocarbonato y sistema cardiovascular que pueden llegar a manifestarse no solo en el periodo perinatal sino más adelante, durante la adolescencia e incluso la edad adulta.

Todos estos datos nos han hecho plantearnos la necesidad de conocer bien este grupo de población dentro de nuestro medio, el Hospital Universitario Donostia, centro de referencia de todos los recién nacidos de Guipúzcoa, y hacer un seguimiento exhaustivo del mismo con el fin de evaluar si por el hecho de haber nacido pequeños para la edad de gestación presentan mayor morbilidad. Para poder lograr este objetivo compararemos niños de bajo peso para la edad de gestación con otros niños de igual edad gestacional y peso adecuado para la misma.

3. ¿Cuál es el objetivo del estudio?

La finalidad de este estudio es conocer los problemas asociados a nacer con bajo peso para la edad gestacional en nuestro medio así como identificar si existe algún factor de riesgo para el desarrollo de los mismos.

4. ¿Cómo se va a realizar el estudio?

Podrán participar en este estudio todos los recién nacidos prematuros nacidos en nuestro hospital, que, o bien son pequeños para la edad gestacional (pertenecerán al grupo de casos) o bien son prematuros de peso adecuado para la edad gestacional (que pertenecerán al grupo de controles). Si su hijo/a es un paciente elegible, se le ofrecerá participar en el estudio.

Si acepta participar deberá firmar primero la hoja del consentimiento informado que se le facilitará. En este caso, **se recogerán a partir de la historia clínica de su hijo** datos en referencia a la historia materna, historia obstétrica y evolución clínica perinatal/neonatal, **se realizará una encuesta** sobre historia materna y obstétrica a los padres y se realizará una **visita de control a los 24 meses de edad corregida**, donde además de un control de salud ordinario llevado a cabo por una persona del equipo de Neonatología, se realizará una exhaustiva valoración del desarrollo neuroconductual mediante el test Bayley III que se llevará a cabo por personal cualificado de la Universidad de Psicología; dicho test se realizará en un entorno agradable y de tranquilidad para el niño/a, y en presencia del padre o la madre).

La participación de este estudio está en relación exclusivamente con el uso de esos datos con fines de investigación.

5. ¿Cuáles son los beneficios para el paciente?

El beneficio inmediato que obtiene el paciente es el seguimiento exhaustivo centralizado que se realiza, así como la valoración neuroconductual a los 24 meses, pudiendo detectar alteraciones susceptibles de tratamiento. Por otro lado contribuye mediante su participación al mejor conocimiento de la evolución de estos niños. Así, en un futuro, puede haber contribuido a la creación de normas para el manejo de estos pacientes mejorando la atención de los mismos.

No se realiza ningún tipo de retribución o gratificación por la participación en este estudio.

6. ¿Cuáles son los posibles riesgos para el paciente?

No existe ningún riesgo asociado a la participación en el mismo.

7. ¿Puede el paciente retirarse del estudio?

La participación es completamente voluntaria. Su hijo/a va a recibir la mejor asistencia independientemente de su participación o no en este estudio. Si decide participar debe saber que en cualquier momento puede decidir no seguir participando, sin tener que manifestar ninguna razón para ello y podrá hacerlo sin perjuicio en la atención médica que va a seguir recibiendo hasta el momento del alta. Sólo debe comunicarlo a su médico.

8. ¿Cuánto dura el estudio?

La recogida de datos se prolonga hasta la visita de control a los 24 meses de edad corregida. Los datos personales quedarán almacenados en el marco del estudio.

9. Confidencialidad y protección de datos de carácter personal

Este estudio se basa en la recopilación y análisis de la información médica de los pacientes que participen en él, pero únicamente su médico conocerá cualquier dato personal que pueda ser usado para identificarle. A cada paciente se le asignará un número de identificación de forma que ni su nombre ni el de su hijo/a aparecerán en ningún documento del estudio. Si autoriza la participación en este estudio, autoriza la revisión, el procesamiento y la notificación de la información recopilada. De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 sobre Protección de Datos de Carácter Personal, los datos que se requieren (edad gestacional, peso al nacer, sexo, etc.) son exclusivamente los necesarios para cubrir los objetivos del estudio y se almacenarán eliminando la información que permitiera identificar a los participantes en el mismo. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones con fines legítimos, incluido el uso en investigación médica futura, manteniendo en todo momento la identidad de los pacientes incluidos confidencial. De acuerdo con la ley vigente, usted podrá acceder a la información médica de su hijo/a; asimismo tiene derecho a su rectificación si está justificado y a su cancelación si así lo desea, solicitándolo al médico responsable del estudio. Si se revoca la participación al estudio, se podrá utilizar la información recopilada antes de su abandono.

10. Diríjase a nosotros

Si precisa información adicional relacionada con el estudio, puede dirigirse a **los responsables del estudio en el Hospital Donostia: Dra. Maria Dolores Elorza, Dra. María Estévez, Dra. Laura Benjumea (Neonatología).**

9.2 Anexo 2: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D/D^a _____ con DNI _____

en calidad de _____ del paciente _____

participante en el estudio “**Análisis de la morbilidad a corto y medio plazo en el recién nacido pretérmino pequeño para la edad gestacional**”,

MANIFIESTA,

Que he leído la hoja de información sobre este estudio que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr/Dra _____

Comprendo que la participación de mi hijo/a es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Y POR LO TANTO EXPRESO,

Que presto libremente mi conformidad para que mi hijo/a participe en el estudio.

En Donostia, el _____ de _____ de _____

Firma del Representante

/

Firma del Investigador

9.3 Anexo 3: Aprobación del Comité de Investigación Clínica

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

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

CERTIFICA:

Que este Comité, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, ha evaluado el Estudio Observacional titulado: **“Análisis de la morbimortalidad a corto y medio plazo en el recién nacido pretérmino pequeño para la edad gestacional”**. Código de protocolo: MED-PEG-2014-01

Versión del Protocolo: 1.0 del 12 de Diciembre 2013

Versión Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: 1.0 del 12 de Diciembre 2013

Y que este Comité reunido el día 18/06/2014 (recogido en acta 06/2014) ha decidido emitir Informe Favorable a que dicho estudio sea realizado por la siguiente investigadora:

- María Estévez Domingo – Servicio de Pediatría – Sección de Neonatología. Hospital

Universitario Donostia

Lo que firmo en San Sebastián, a 18 de Junio de 2014



Fdo.: Jose Ignacio Emparanza

9.4 Anexo 4: Tablas de resultados

9.4.1 Variables del Grupo 1

Tabla: variables socio-económico-demográficas en el Grupo 1.

Variable	Grupo 1
Edad materna (años)	34,41 (4,79)
Raza madre gestante	
Asiática	2/148 (1,35)
Caucásica	129/148 (87,16)
Latinoamericana	9/148 (6,08)
Negra Africana	1/148 (0,68)
Arábiga	7/148 (4,73)
Lugar de residencia	
Gipuzkoa este	26/147 (17,69)
Gipuzkoa oeste	24/147 (16,33)
Area Donosti	88/147 (59,86)
Otros	9/147 (6,12)
Nivel estudios gestante	
Universitarios	60/144 (41,67)
Posteriores no universitarios	60/144 (41,67)
Acabados a los 15-16	14/144 (9,72)
Acabados antes de los 15	8/144 (5,56)
Sin estudios	2/144 (1,39)
Nivel estudios pareja	
Universitarios	37/137 (27,01)
Posteriores no universitarios	63/137 (45,99)
Acabados a los 15-16	23/137 (16,79)
Acabados antes de los 15	12/137 (8,76)
Sin estudios	2/137 (1,46)
Nivel socioeconómico	
<12.000 €	13/133 (9,77)
12.000-24.000 €	36/133 (27,07)
24.000-36.000 €	41/133 (30,83)
36.000-48.000 €	25/133 (18,80)
>48.000 €	18/133 (13,53)

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). €: euros.

Tabla: variables en relación a la gestación en el Grupo 1.

Variable	Grupo 1
Gestación múltiple	65/148 (43,92)
Gemelar bicorial biamniótica	46/65 (70,77)
Gemelar monocorial-biamniótica	10/65 (15,38)
Triple	9/65 (13,85)
Orden de nacimiento	
Primer gemelo	23/65 (35,38)
Segundo gemelo	33/65 (50,77)
Segundo trillizo	5/65 (7,69)
Tercer trillizo	4/65 (6,15)
Tipo de embarazo	
Espontáneo	102/148 (68,92)
Tratamiento de fertilidad	46/148 (31,08)
- Estimulación ovárica	4/46 (8,70)
- ICSI	9/46 (19,57)
- Fecundación in vitro	13/46 (28,26)
- Inseminación artificial	20/46 (43,48)

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%). ICSI: inyección intracitoplasmática.

Tabla: variables al parto en el Grupo 1.

Variable	Grupo 1
Comienzo de parto	
Espontaneo	40/148 (27,03)
Inducción	61/148 (41,22)
Sin trabajo de parto	47/148 (31,76)
Motivo inducción	
Estado hipertensivo	18/61 (29,51)
Rotura prematura de membranas	8/61 (13,11)
Oligoamnios	1/61 (1,64)
RCIU-PEG	31/61 (50,82)
Alteración del gemelo	4/61 (6,56)
Otros motivos	4/61 (6,56)
Tipo de parto	
Vaginal eutócico	40/148 (27,03)
Cesárea	89/148 (60,14)
Otros	19/148 (12,84)
Presentación	
Cefálica	105/145 (72,42)
Nalgas y pies	38/145 (26,20)
Transversa	2/145 (1,38)
Bolsa rota	
Espontánea	34/146 (23,29)
Artificial	112/146 (76,71)
Duración bolsa rota (días)	1,22 (6,31)
Líquido	
Claro	124/134 (92,54)
Teñido	6/134 (4,47)
Sanguinolento	4/134 (2,99)

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). RCIU: restricción del crecimiento intratuterino. PEG: pequeño para la edad gestacional.

Tabla: variables periparto en el Grupo 1.

Variable	Grupo 1
pH cordón <7	4/137 (2,91)
Reanimación	
No	79/148 (53,38)
Si	69/148 (46,62)
Oxígeno indirecto	16/69 (23,19)
CPAP	5/69 (7,25)
PPI	43/69 (62,32)
Intubación	4/69 (5,80)
Adrenalina/volumen	1/69 (1,45)

n: número de sujetos. CPAP: presión positiva continua. PPI: presión positiva intermitente.

Tabla: patología en el ingreso, mortalidad y estancia hospitalaria en el Grupo 1.

Variable	Grupo 1
Alteración hematológica	
Leucopenia	21/143 (14,68)
Neutropenia	24/143 (16,78)
Trombopenia	14/143 (9,79)
Anemia	4/143 (2,79)
Hematocrito	53,12 (8,59)
Eritroblastos	29,07 (57,87)
Alteración metabólica	
Hipoglucemia	20/148 (13,51)
Hiperoglucemia	7/148 (4,73)
Insulina	6/7 (85,71)
Mortalidad	
Exitus	2/148 (1,35)
Edad al exitus (Ddv)	29 (26,87)
EG corregida (semanas)	29,71 (3,43)
Estancia hospitalaria	
Ingreso en UN	144/148 (97,30)
Ingreso en UCIN	66/148 (44,59)
Estancia UN (días)	33,99 (26,61)
Estancia UCIN (días)	31,31 (24,86)

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). Ddv: días de vida. EG: edad gestacional. UN: Unidad de Neonatología. UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

9.4.2 Variables del Grupo 2

Tabla: variables socio-económico-demográficas en el Grupo 2.

Variable	Grupo 2
Edad materna (años)	33,92 (4,39)
Raza madre gestante	
Asiática	2/190 (1,05)
Caucásica	176/190 (92,63)
Gitana	1/190 (0,53)
Latinoamericana	7/190 (3,68)
Negra Africana	2/190 (1,05)
Árabe	2/190 (1,05)
Lugar de residencia	
Gipuzkoa este	41/190 (21,58)
Gipuzkoa oeste	35/190 (18,42)
Area Donosti	102/190 (53,68)
Otros	12/190 (6,32)
Nivel estudios gestante	
Universitarios	99/185 (53,51)
Posteriores no universitarios	73/185 (39,46)
Acabados a los 15-16	7/185 (3,78)
Acabados antes de los 15	4/185 (2,16)
Sin estudios	2/185 (1,08)
Nivel estudios pareja	
Universitarios	46/172 (26,74)
Posteriores no universitarios	98/172 (56,98)
Acabados a los 15-16	22/172 (12,79)
Acabados antes de los 15	5/172 (2,91)
Sin estudios	1/172 (0,58)
Nivel socioeconómico	
<12.000 €	11/161 (6,83)
12.000-24.000 €	39/161 (24,22)
24.000-36.000 €	56/161 (34,78)
36.000-48.000 €	29/161 (18,01)
>48.000 €	26/161 (16,15)

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). €: euros

Tabla: variables en relación a la gestación en el Grupo 2.

Variable	Grupo 2
Gestación múltiple	88/190 (46,32)
Gemelar bicorial biamniótica	72/88 (81,82)
Gemelar monocorial-biamniótica	11/88 (12,50)
Gemelar monocorial-monoamniótica	1/88 (1,14)
Triple	4/88 (4,55)
Orden de nacimiento	
Primer gemelo	49/88 (55,68)
Segundo gemelo	35/88 (39,77)
Primer trillizo	3/88 (3,41)
Segundo trillizo	1/88 (1,14)
Tipo de embarazo	
Espontáneo	124/190 (65,26)
Tratamiento de fertilidad	66/190 (34,74)
- Coito dirigido	1/66 (1,52)
- Estimulación ovárica	3/66 (4,55)
- ICSI	13/66 (19,70)
- Fecundación in vitro	24/66 (36,36)
- Inseminación artificial	25/66 (37,88)

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%). ICSI: inyección intracitoplasmática.

Tabla: variables al parto en el Grupo 2.

Variable	Grupo 2
Comienzo de parto	
Espontaneo	134/190 (70,53)
Inducción	32/190 (16,84)
Sin trabajo de parto	24/190 (12,63)
Motivo inducción	
Estado hipertensivo	10/32 (31,25)
Rotura prematura de membranas	18/32 (56,25)
Alteración del gemelo	2/32 (6,25)
Otros motivos	4/32 (12,51)
Tipo de parto	
Vaginal eutócico	90/190 (47,37)
Cesárea	74/190 (38,95)
Otros	26/190 (13,68)
Presentación	
Cefálica	146/187 (78,07)
Nalgas y pies	34/187 (18,18)
Transversa	7/187 (3,74)
Bolsa rota	
Espontánea	101/189 (53,44)
Artificial	88/189 (46,56)
Duración bolsa rota (días)	2,95 (8,11)
Líquido	
Claro	154/169 (91,12)
Teñido	3/169 (1,77)
Sanguinolento	12/169 (7,10)

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar).

Tabla: variables periparto en el Grupo 2.

Variable	Grupo 2
pH cordón <7	0/190 (0,00)
Reanimación	
No	116/190 (61,05)
Si	74/190 (38,95)
Oxígeno indirecto	9/74 (12,16)
CPAP	6/74 (8,11)
PPI	52/74 (70,27)
Intubación	4/74 (5,40)
Adrenalina/volumen	3/74 (4,05)

n: número de sujetos. CPAP: presión positiva continua. PPI: presión positiva intermitente.

Tabla: patología en el ingreso, mortalidad y estancia hospitalaria en el Grupo 2

Variable	Grupo 2
Alteración hematológica	
Leucopenia	6/150 (4,00)
Neutropenia	12/150 (8,00)
Trombopenia	2/150 (1,33)
Anemia	10/150 (6,66)
Hematocrito	48,79 (8,57)
Eritroblastos	14,47 (20,70)
Alteración metabólica	
Hipoglucemia	5/190 (2,63)
Hiperoglucemia	3/190 (1,58)
Insulina	1/3 (33,33)
Mortalidad	
Exitus	2/190 (1,05)
Edad al exitus (Ddv)	14,50 (3,53)
EG corregida (semanas)	27,28 (0,40)
Estancia hospitalaria	
Ingreso en UN	149/190 (78,42)
Ingreso en UCIN	84/190 (44,21)
Estancia UN (días)	33,90 (26,63)
Estancia UCIN (días)	26,78 (21,04)

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). Ddv: días de vida. EG: edad gestacional. UN: Unidad Neonatal. UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

9.4.3 Variables comparativas en <32 semanas de gestación

Tabla: Variables socio-económico-demográficas entre ambos grupos en <32 semanas de gestación (parte I).

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Edad materna (años)	34,82 (5,06)	34,75 (4,59)	NS
IMC materno			NS
IMC < 18,5	2/34 (5,88)	1/76 (1,31)	
IMC ≥ 18,5	32/34 (94,12)	75/76 (98,69)	
Raza madre gestante			NS
Asiática	1/34 (2,95)	1/76 (1,31)	
Caucásica	27/34 (79,41)	70/76 (92,10)	
Latinoamericana	3/34 (8,82)	2/76 (2,63)	
Negra Africana	0/34 (0,00)	1/76 (1,31)	
Árabe	3/34 (8,82)	1/76 (1,31)	
Region Origen			NS
Asia (excepto china)	3/34 (8,82)	0/76 (0,00)	
China	0/34 (0,00)	1/76 (1,32)	
España	27/34 (79,42)	69/76 (90,78)	
Europa (excepto España)	0/34 (0,00)	2/76 (2,63)	
Sudamérica	3/34 (8,82)	3/76 (3,95)	
Africa	1/34 (2,94)	1/76 (1,32)	
Nivel socioeconómico			NS
<12.000 €	4/27 (14,81)	5/64 (7,82)	
12.000-24.000 €	5/27 (18,52)	18/64 (28,12)	
24.000-36.000 €	10/27 (37,04)	27/64 (42,19)	
36.000-48.000 €	3/27 (11,11)	6/64 (9,37)	
>48.000 €	5/27 (18,52)	8/64 (12,50)	

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). IMC: índice de masa corporal. €: euros

Tabla: Variables socio-económico-demográficas entre ambos grupos en <32 semanas de gestación (parte II).

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Nivel estudios gestante			NS
Universitarios	16/32 (50,00)	35/74 (47,30)	
Posteriores no universitarios	10/32 (31,25)	33/74 (44,59)	
Acabados a los 15-16	4/32 (12,5)	4/74 (5,41)	
Acabados antes de los 15	1/32 (3,12)	0/74 (0,00)	
Sin estudios	1/32 (3,12)	2/74 (2,70)	
Nivel estudios pareja			0,06
Universitarios	9/31 (29,03)	16/65 (24,61)	
Posteriores no universitarios	15/31 (48,39)	43/65 (66,15)	
Acabados a los 15-16	1/31 (3,22)	4/65 (6,15)	
Acabados antes de los 15	5/31 (16,13)	2/65 (3,08)	
Sin estudios	1/31 (3,22)	0/65 (0,00)	
Tabaco			NS
No	29/34 (85,29)	65/75 (86,67)	
Si	5/34 (14,71)	10/75 (13,33)	
<10 cigarros/día	5/34 (14,71)	10/75 (13,33)	
Alcohol			NS
No	32/34 (94,12)	72/75 (96,00)	
Si	2/34 (5,88)	3/75 (4,00)	
A veces	2/34 (5,88)	3/75 (4,00)	
Drogas			NS
No	34/34 (100,00)	75/75 (100,00)	
Si	0/34 (0,00)	0/75 (0,00)	

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). NS: no significativo

Tabla: Variables relacionadas con las características de la gestación entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Número de gestaciones			NS
G1	16/34 (47,05)	32/76 (42,10)	
G2	10 /34(29,42)	29/76 (38,16)	
G3	3/34 (8,82)	6/76 (7,90)	
G4	5/34 (14,71)	4/76 (5,26)	
G5	0/34 (0,00)	5/76 (6,58)	
Abortos previos			NS
A0	20/34(58,82)	50/76 (65,79)	
A1	8/34 (23,53)	17/76 (22,37)	
A2	5 /34(14,71)	5/76 (6,58)	
A3	1/34 (2,94)	4 /76(5,26)	
Tiempo entre gestaciones* (meses)	34,76 (43,55)	45,73 (71,18)	NS
Técnica de fertilidad	8/34(23,53)	25/76(32,89)	NS
Tipo de técnica de fertilidad			0,07
Coito dirigido	0/8 (0,00)	1/25 (4,00)	
Estimulación ovárica	1/8 (12,50)	0/25 (0,00)	
Fertilización ICSI	1/8 (12,50)	1/25 (4,00)	
FIV	0/8 (0,00)	11/25 (44,00)	
Inseminación artificial	6 (75,00)	12/25 (48,00)	
Gestación múltiple	12/34 (35,29)	34/76 (44,73)	NS
Tipo de gestación múltiple			NS
Gemelar bicorial biamniótico	10/12 (83,33)	29/34 (85,29)	
Gemelar monocorial biamniótico	2/12 (16,67)	4/34 (11,77)	
Gemelar monocorial monoamniótico	0/12 (0,00)	1/34 (2,94)	
Donación			
Semen	2/34 (5,88)	12/76 (15,79)	NS
Óvulos	1/34 (2,94)	2/76 (2,63)	NS

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). *excluidas primeras gestaciones. G: gestación. A: aborto. ICSI: inyección intracitoplasmática. FIV: fecundación in vitro. NS: no significativo.

Tabla: Variables de patología uterina y de cordón entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Patología uterina			
Útero bicorne	0/34 (62,50)	2/76 (73,68)	NS
Miomas	2/34 (5,88)	6/76 (7,89)	NS
Patología de cordón			
Inserción velamentosa del cordón	1/34 (2,94)	1/76 (1,31)	NS

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%). NS: no significativo

Tabla: Variables en relación al parto entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Presentación de parto			0,1
Cefálica	20/32 (62,50)	56/76 (73,68)	
Nalgas/pies	11/32 (34,38)	18/76 (23,69)	
Transversa	1/32 (3,12)	2/76 (2,63)	
Riesgo de pérdida de bienestar fetal	16/34 (47,05)	17/76 (22,36)	<0,01
Comienzo de parto			<0,01
Espontáneo	14/34 (41,17)	63/76 (82,89)	
Inducción	0/34 (0,00)	2/76 (2,63)	
Sin trabajo de parto	20/34 (58,83)	11/76 (14,48)	
Finalización de parto			<0,01
Eutócico	2/34 (5,88)	35/76 (46,05)	
Cesárea	31/34 (91,17)	37/76 (48,68)	
Otros	1/34 (2,94)	4/76 (5,26)	
Episiotomía	0/3 (0,00)	18/39 (46,15)	NS
Tipo de líquido			NS
Claro	25/30 (83,33)	60/65 (92,31)	
Teñido	3/30 (10,00)	1/65 (1,54)	
Sanguinolento	2/30 (6,66)	4/65 (6,15)	

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%). NS: no significativo

Tabla: Morbilidad hemodinámica entre ambos grupos en <32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
DAP			
Sí	11/34 (32,35)	23/76 (30,26)	NS
Tratamiento			
- Ibuprofeno	10/11 (90,90)	22/23 (95,65)	NS
- Cirugía	2/11 (18,18)	2/23 (8,69)	NS
- Sin tratamiento	1/11 (9,09)	1/23 (4,34)	NS
Soporte inotrópico	8/34 (23,52)	21/76 (27,63)	NS

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%). DAP: Ductus arterioso permeable. NS: no significativo.

9.4.4 Variables comparativas en ≥ 32 semanas de gestación

Tabla: Variables socio-económico-demográficas entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación (parte I).

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Edad materna (años)	34,28 (4,73)	33,37 (4,19)	0,12
IMC materno			NS
IMC < 18,5	0/114 (0,00)	0/114 (0,00)	
IMC \geq 18,5	114/114 (100,00)	114/114 (100,00)	
Raza madre gestante			NS
Asiática	1/114 (0,88)	1/114 (0,88)	
Caucásica	102/114 (89,47)	106/114 (92,98)	
Latinoamericana	6/114 (5,26)	5/114 (4,38)	
Negra Africana	1/114 (0,88)	1/114 (0,88)	
Árabe	4/114 (3,50)	1/114 (0,88)	
Nivel socioeconómico			NS
<12.000 €	9/106 (8,49)	6/97 (6,18)	
12.000-24.000 €	31/106 (29,25)	21/97 (21,65)	
24.000-36.000 €	31/106 (29,25)	29/97 (29,90)	
36.000-48.000 €	22/106 (20,75)	23/97 (23,71)	
>48.000 €	13/106 (12,26)	18/97 (18,56)	

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). NS: no significativo. IMC: índice de masa corporal. €: euros

Tabla: Variables socio-económico-demográficas entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación (parte II).

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Nivel estudios pareja			NS
Universitarios	28/106 (26,41)	30/107 (28,04)	
Posteriores no universitarios	48/106 (45,28)	55/107 (51,40)	
Acabados a los 15-16	22/106 (20,76)	18/107 (16,82)	
Acabados antes de los 15	7/106 (6,61)	3/107 (2,81)	
Sin estudios	1/106 (0,94)	1/107 (0,93)	
Alcohol			NS
No	107/113 (94,69)	108/112 (96,42)	
Si	6/113 (5,31)	4/112 (3,57)	
A veces	5/113 (4,42)	3/112 (2,67)	
Fin de semana	1/113 (0,88)	1/112 (0,89)	
Drogas			NS
No	112/113 (99,11)	110/111 (99,10)	
Si (Cannabis)	1/113 (0,88)	1/111 (0,90)	

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%). NS: no significativo.

Tabla: Variables relacionadas con las características de la gestación entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Número de gestaciones			NS
G1	62/114 (54,39)	54/114 (47,37)	
G2	33/114 (28,95)	41/114 (35,97)	
G3	14/114 (12,28)	9/114 (7,89)	
G4	4/114 (3,50)	9/114 (7,89)	
G5	0/114 (0,00)	1/114 (0,88)	
G6	1/114 (0,88)	0/114 (0,00)	
Abortos previos			NS
A0	79/114 (69,30)	79/114 (69,30)	
A1	23/114 (20,17)	27/114 (23,68)	
A2	10/114 (8,77)	7/114 (6,14)	
A3	2/114 (1,75)	1/114 (0,88)	
Tiempo entre gestaciones*	38,41 (38,80)	35,08 (38,10)	NS
Técnica de fertilidad	38/114 (33,33)	41/114 (35,96)	NS
Tipo de técnica de fertilidad			NS
Estimulación ovárica	3/38 (7,89)	3/41 (7,32)	
Fertilización ICSI	8/38 (21,05)	12/41 (29,26)	
FIV	13/38 (34,21)	13/41 (31,71)	
Inseminación artificial	14/38 (36,84)	13/41 (31,71)	
Gestación múltiple	53/114 (46,49)	54/114 (47,37)	NS
Tipo de gestación múltiple			NS
Gemelar bicorial biamniótico	36/53 (67,92)	43/54 (79,63)	
Gemelar monocorial biamniótico	8/53 (15,09)	7/54 (12,96)	
Triple	9/53 (16,98)	4/54 (7,41)	
Donación			NS
Semen	7/114 (6,14)	6/114 (5,26)	
Óvulos	9/114 (7,89)	9/114 (7,89)	

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). NS: no significativo. *excluidas primeras gestaciones (en meses). G: gestación. A: aborto. ICSI: inyección intracitoplasmática. FIV: fecundación in vitro.

Tabla: Variables de patología uterina y de cordón entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Patología uterina			
Útero bicorne	0/114 (0,00)	0/114 (0,00)	NS
Miomas	5/114 (4,38)	2/114 (1,75)	NS
Patología de cordón			
Inserción velamentosa del cordón	3/114 (2,63)	3/114 (2,63)	NS

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%). NS: no significativo

Tabla: Variables en relación al parto entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Presentación de parto			0,09
Cefálica	85/113 (75,22)	90/111 (81,08)	
Nalgas/pies	27/113 (23,89)	16/111 (14,41)	
Transversa	1/113 (0,88)	5/111 (4,50)	
Riesgo de pérdida de bienestar fetal	28/114 (24,56)	13/114 (11,40)	<0,05
Comienzo de parto			<0,01
Espontáneo	26/114 (22,81)	71/114 (62,28)	
Inducción	61/114 (53,51)	30/114 (26,31)	
Sin trabajo de parto	27/114 (23,68)	13/114 (11,40)	
Finalización de parto			<0,05
Eutócico	38/114 (33,33)	55/114 (48,24)	
Cesárea	58/114 (50,87)	37/114 (32,45)	
Otros	18/114 (15,79)	22/114 (19,30)	
Episiotomía	45/56 (80,36)	49/77 (63,63)	<0,05
Tipo de líquido			NS
Claro	99/104 (95,19)	94/104 (90,38)	
Teñido	3/104 (2,88)	2/104 (1,92)	
Sanguinolento	2/104 (1,92)	8/104 (7,70)	

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%); y para las variables cuantitativas: media (desviación estándar). NS: no significativo.

Tabla: Morbilidad hemodinámica entre ambos grupos en ≥ 32 semanas de gestación.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
DAP			
Sí	3/114 (2,63)	2/114 (1,75)	NS
Tratamiento			
- Ibuprofeno	3/3 (100,00)	2/2 (100,00)	NS
- Cirugía	0/114 (0,00)	0/114 (0,00)	NS
Soporte inotrópico	2/114 (1,75)	2/114 (1,75)	NS

Las cifras para las variables cualitativas significan: número de sujetos (%). DAP: ductus arterioso permeable. NS: no significativo.

10 BIBLIOGRAFÍA

- (1) ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013 Nov;122(5):1139-1140.
- (2) Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003 Apr;110 Suppl 20:30-33.
- (3) 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 Jan;88(1):31-38.
- (4) March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.
- (5) 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 Jun 9;379(9832):2162-2172.
- (6) Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012 Jun;17(3):120-125.
- (7) Guasch XD, Torrent FR, Martinez-Nadal S, Ceren CV, Saco MJ, Castellvi PS. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr (Barc)* 2009 Oct;71(4):291-298.
- (8) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
- (9) Srinivasjois RM, Shah S, Shah PS, Knowledge Synthesis Group on Determinants Of Preterm/LBW Births. Biracial couples and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012 Oct;91(10):1134-1146.
- (10) Bhattacharya S, Raja EA, Mirazo ER, Campbell DM, Lee AJ, Norman JE, et al. Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2010 Jun;115(6):1125-1133.
- (11) Esplin MS, O'Brien E, Fraser A, Kerber RA, Clark E, Simonsen SE, et al. Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2008 Sep;112(3):516-523.
- (12) Dunietz GL, Holzman C, McKane P, Li C, Boulet SL, Todem D, et al. Assisted reproductive technology and the risk of preterm birth among primiparas. *Fertil Steril* 2015 Apr;103(4):974-979.e1.
- (13) McDonald SD, Han Z, Mulla S, Ohlsson A, Beyene J, Murphy KE, et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 Feb;148(2):105-113.
- (14) Gouyon JB, Iacobelli S, Ferdynus C, Bonsante F. Neonatal problems of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012 Jun;17(3):146-152.
- (15) Rellán S, García C, Aragón MP. El recién nacido prematuro. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Neonatología*, SEN-AEP (eds). Madrid: Ergon, 2011. p 51-57.

- (16) Leibel S, Post M. Endogenous and Exogenous Stem/Progenitor Cells in the Lung and Their Role in the Pathogenesis and Treatment of Pediatric Lung Disease. *Front Pediatr* 2016 Apr 14;4:36.
- (17) Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Oct;205(4):374.e1-374.e9.
- (18) Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006 Sep;118(3):1207-1214.
- (19) Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Statement 1994 Feb 28-Mar 2;12(2):1-24.
- (20) Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA* 1995 Feb 1;273(5):413-418.
- (21) López de Heredia J, Valls i Soler A. Síndrome de dificultad respiratoria. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Neonatología, SEN-AEP* (eds). Madrid: Ergon, 2011. p 251-254.
- (22) Guzmán JM, del Prado N, Fernández C, Remesal A, Párraga MJ, Gonzalez C, et al. Estudio comparativo de morbimortalidad de los recién nacidos incluidos en la red SEN1500 durante el periodo (2006-2010). Available at: http://www.se-neonatal.es/Portals/0/SEN-1500/Morbi-Morta__2006_2010-sen1500.pdf.
- (23) Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006 Feb;30(1):34-43.
- (24) Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979 Nov;95:819-823.
- (25) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Jun;163(7):1723-1729.
- (26) Sanchez Luna M, Moreno J, Botet F, Fernandez JR, Herranz G, Rite S, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr (Barc)* 2013 Oct;79(4):262.e1-262.e6.
- (27) Dempsey EM, Barrington KJ, Marlow N, O'Donnell CP, Miletin J, Naulaers G, et al. Management of hypotension in preterm infants (The HIP Trial): a randomised controlled trial of hypotension management in extremely low gestational age newborns. *Neonatology* 2014;105(4):275-281.
- (28) Slaughter JL, Reagan PB, Newman TB, Klebanoff MA. Comparative Effectiveness of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Treatment vs No Treatment for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *JAMA Pediatr* 2017 Mar 6;171(3):e164354.
- (29) Cabañas F, Pellicer A. Lesión cerebral del recién nacido prematuro. En: *De guardia en Neonatología* (3ª edición), Moro M, Vento M (eds). Madrid: Editorial médica Panamericana, 2016. p 561-569.

- (30) de Vries LS, Eken P, Groenendaal F, van Haastert IC, Meiners LC. Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1993 Oct;24(5):263-268.
- (31) 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 Apr;92(4):529-534.
- (32) Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011 Jan 20;364(3):255-264.
- (33) Soto C, Villar G. Enterocolitis necrosante. En: *De guardia en Neonatología (3ª edición)*, Moro M, Vento M (eds). Madrid: Editorial médica Panamericana, 2016. p 287-292.
- (34) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005 Jul;123(7):991-999.
- (35) Perez G, Navarro M. Displasia broncopulmonar y prematuridad. Evolución respiratoria a corto y a largo plazo. *An Pediatr (Barc)* 2010 Jan;72(1):79.e1-79.16.
- (36) Perez G, Navarro M, Romero MM, Saenz C, Pons A, Polo J. Morbilidad respiratoria tras el alta hospitalaria en prematuros (< o = de 32 semanas) con displasia broncopulmonar. *An Pediatr (Barc)* 2004 Feb;60(2):117-124.
- (37) Perez S, Rueda S, Alfonso J, Barrio MI, Callejon A, Cortell I, et al. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar. *An Pediatr (Barc)* 2016 Jan;84(1):61.e1-61.e9.
- (38) Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, Raisanen S, Gissler M, Heinonen S. The burden of childhood asthma and late preterm and early term births. *J Pediatr* 2014 Feb;164(2):295-9.e1
- (39) Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol* 2003 Aug;27(4):302-310.
- (40) Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001 Feb;107(2):270-273.
- (41) Navarrete CT, Wrage LA, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Growth Outcomes of Preterm Infants Exposed to Different Oxygen Saturation Target Ranges from Birth. *J Pediatr* 2016 Sep;176:62-68.e4.
- (42) Young L, Embleton ND, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Dec 13;12:CD004696.
- (43) Samara M, Johnson S, Lamberts K, Marlow N, Wolke D. Eating problems at age 6 years in a whole population sample of extremely preterm children. *Dev Med Child Neurol* 2010 Feb;52(2):e16-22.
- (44) Crapnell TL, Rogers CE, Neil JJ, Inder TE, Woodward LJ, Pineda RG. Factors associated with feeding difficulties in the very preterm infant. *Acta Paediatr* 2013 Dec;102(12):e539-45.

Bibliografía

- (45) Johnson S, Matthews R, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, Marlow N, et al. Eating difficulties in children born late and moderately preterm at 2 y of age: a prospective population-based cohort study. *Am J Clin Nutr* 2016 Feb;103(2):406-414.
- (46) 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 Jan;109(1):12-18.
- (47) García P, San Feliciano L, Benito F, García R, Guzmán J, Salas S, et al. Evolución a los 2 años de edad corregida de una cohorte de recién nacidos con peso inferior o igual a 1.500g de los hospitales pertenecientes a la red neonatal SEN1500. *An Pediatr (Barc)* 2013;79(5):279-287.
- (48) Tau GZ, Peterson BS. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology* 2010 Jan;35(1):147-168.
- (49) Giedd J. Brain development, IX: human brain growth. *Am J Psychiatry* 1999 Jan;156(1):4.
- (50) Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev* 2010 Dec;20(4):327-348.
- (51) Knickmeyer RC, Gouttard S, Kang C, Evans D, Wilber K, Smith JK, et al. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *J Neurosci* 2008 Nov 19;28(47):12176-12182.
- (52) Martinez-Morga M, Martinez S. Neuroplasticity: synaptogenesis during normal development and its implication in intellectual disability. *Rev Neurol* 2017 Feb 24;64(s01):S45-50.
- (53) Fernandez Alvarez E, Póo P. Desarrollo psicomotor. En: *Neurología Pediátrica (3ª edición)*, Fejerman N, Fernandez Alvarez E (eds). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2007. p. 25-31.
- (54) García-Alix A, Quero J. La evaluación neurológica clínica en el periodo neonatal. En: *Evaluación neurológica del recién nacido*, García-Alix A, Quero J (eds). España: Ediciones Díaz Santos, 2010. p 1-40.
- (55) Bayley N. Bayley scales of infant development. San Antonio, Texas (EEUU): Psychological Corporation. 1969.
- (56) Bayley N. Bayley scales of infant development. 2nd ed. San Antonio, Texas (EEUU): Psychological Corporation. 1993.
- (57) Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development. 3rd ed. San Antonio, Texas (EEUU): Psychological Corporation. 2006.
- (58) Picciolini O, Squarza C, Fontana C, Gianni ML, Cortinovis I, Gangi S, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants at 24 months corrected age: a comparison between Griffiths and Bayley Scales. *BMC Pediatr* 2015 Sep 30;15:139.
- (59) Vohr BR, Stephens BE, Higgins RD, Bann CM, Hintz SR, Das A, et al. Are outcomes of extremely preterm infants improving? Impact of Bayley assessment on outcomes. *J Pediatr* 2012 Aug;161(2):222-8.e3.

- (60) Anderson PJ, De Luca CR, Hutchinson E, Roberts G, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Group. Underestimation of developmental delay by the new Bayley-III Scale. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010 Apr;164(4):352-356.
- (61) Duncan AF, Bann C, Boatman C, Hintz SR, Vaucher YE, Vohr BR, et al. Do currently recommended Bayley-III cutoffs overestimate motor impairment in infants born <27 weeks gestation? *J Perinatol* 2015 Jul;35(7):516-521.
- (62) Moore T, Johnson S, Haider S, Hennessy E, Marlow N. Relationship between test scores using the second and third editions of the Bayley Scales in extremely preterm children. *J Pediatr* 2012 Apr;160(4):553-558.
- (63) Rogers EE, Hintz SR. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Semin Perinatol* 2016 Dec;40(8):497-509.
- (64) Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF, Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology* 2010 Jun;97(4):329-338.
- (65) Woodward LJ, Clark CA, Bora S, Inder TE. Neonatal white matter abnormalities an important predictor of neurocognitive outcome for very preterm children. *PLoS One* 2012;7(12):e51879.
- (66) Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 2012 Feb 4;379(9814):445-452.
- (67) Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002 Aug 14;288(6):728-737.
- (68) Velikos K, Soubasi V, Michalettou I, Sarafidis K, Nakas C, Papadopoulou V, et al. Bayley-III scales at 12 months of corrected age in preterm infants: Patterns of developmental performance and correlations to environmental and biological influences. *Res Dev Disabil* 2015 Oct-Nov;45-46:110-119.
- (69) Vohr BR. Neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Clin Perinatol* 2014 Mar;41(1):241-255.
- (70) Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics* 2009 Aug;124(2):717-728.
- (71) Serenius F, Kallen K, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Holmstrom G, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2013 May 1;309(17):1810-1820.
- (72) Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Fellman V, Hafstrom M, Hellgren K, et al. Neurodevelopmental Outcomes Among Extremely Preterm Infants 6.5 Years After Active Perinatal Care in Sweden. *JAMA Pediatr* 2016 Oct 1;170(10):954-963.
- (73) Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol* 2006 Apr;30(2):81-88.

Bibliografía

(74) Natarajan G, Shankaran S. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. *Am J Perinatol* 2016 Feb;33(3):305-317.

(75) American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2014.

(76) Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord* 2003 Aug;33(4):365-382.

(77) Plata R, Guerra G. El niño con trastorno del desarrollo de la coordinación ¿Un desconocido en nuestra comunidad? *Norte de Salud Mental* 2009;33:18-30.

(78) Autism: recognition, referral and diagnosis of children and young people on the autism spectrum. NICE clinical guideline. 2011; Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg128/evidence/full-guideline-183228445>.

(79) Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)*. *Dev Med Child Neurol* 2000 Dec;42(12):816-824.

(80) Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol* 2008 May;50(5):334-340.

(81) Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Pierrat V, Marret S, Matis J, et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2010 Jun;52(6):e119-25.

(82) Himpens E, Oostra A, Franki I, Vansteelandt S, Vanhaesebrouck P, den Broeck CV. Predictability of cerebral palsy in a high-risk NICU population. *Early Hum Dev* 2010 Jul;86(7):413-417.

(83) 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 Apr;39(4):214-223.

(84) Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic Factors for Poor Cognitive Development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* 2015 Dec;169(12):1162-1172.

(85) Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic factors for cerebral palsy and motor impairment in children born very preterm or very low birthweight: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2016 Jun;58(6):554-569.

(86) Linsell L, Malouf R, Johnson S, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic Factors for Behavioral Problems and Psychiatric Disorders in Children Born Very Preterm or Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *J Dev Behav Pediatr* 2016 Jan;37(1):88-102.

(87) Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Fischer CB, Kosta S, Butler SC, et al. Is the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) effective for preterm infants with intrauterine growth restriction? *J Perinatol* 2011 Feb;31(2):130-136.

- (88) Als H, Duffy FH, McAnulty G, Butler SC, Lightbody L, Kosta S, et al. NIDCAP improves brain function and structure in preterm infants with severe intrauterine growth restriction. *J Perinatol* 2012 Oct;32(10):797-803.
- (89) McAnulty G, Duffy FH, Kosta S, Weisenfeld NI, Warfield SK, Butler SC, et al. School-age effects of the newborn individualized developmental care and assessment program for preterm infants with intrauterine growth restriction: preliminary findings. *BMC Pediatr* 2013 Feb 19;13:25.
- (90) Federación Estatal de Asociaciones de Profesionales de Atención Temprana. Definición de Atención Temprana. Libro Blanco de la Atención Temprana. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad. Documentos 55/2005: 12-14.
- (91) Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Nov 24;(11):CD005495.
- (92) Alonso T. Crecimiento fetal retrasado o restringido. En: Valoración neonatal del crecimiento fetal, Alonso T (eds). Madrid: Argraf, 2002. p. 237-296.
- (93) Gómez MD, García-Algar O. Crecimiento intrauterino restringido: ¿problema de definición o de contenido? *An Pediatr (Barc)* 2011;75(3):157-160.
- (94) Paisán L, Sota I, Muga O, Imaz M. El recién nacido de bajo peso. En: Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Neonatología, SEN-AEP (eds). Madrid: Ergon, 2011. p 59-63.
- (95) Díez I, de Arriba A, Bosch J, Cabanas P, Gallego E, Martínez-Aedo MJ, et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatr (Barc)* 2012 2;76(2):104.e1-104.e7.
- (96) Qiu X, Lodha A, Shah PS, Sankaran K, Seshia MM, Yee W, et al. Neonatal outcomes of small for gestational age preterm infants in Canada. *Am J Perinatol* 2012 Feb;29(2):87-94.
- (97) Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics* 2003 Jun;111:1273-1277.
- (98) Hung TH, Hsieh TT, Lo LM, Chiu TH, Hsieh CC, Hsu JJ. Risk factors and perinatal outcomes associated with idiopathic small for gestational age Taiwanese newborns. *Int J Gynaecol Obstet* 2013 Sep;122(3):212-215.
- (99) De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, Li L, Das A, Bell EF, et al. Outcomes of small for gestational age infants born at <27 weeks' gestation. *J Pediatr* 2013 Jul;163(1):55-60.e1-3.
- (100) Bardin C, Zekowitz P, Papageorgiou A. Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants born before 27 weeks of gestation. *Pediatrics* 1997 Aug;100(2):E4.
- (101) Giapros V, Drougia A, Krallis N, Theocharis P, Andronikou S. Morbidity and mortality patterns in small-for-gestational age infants born preterm. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 Feb;25(2):153-157.

Bibliografía

- (102) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2013 May;121(5):1122-1133.
- (103) von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2013 Feb;208(2):130.e1-130.e6.
- (104) Martin LJ, Sjors G, Reichman B, Darlow BA, Morisaki N, Modi N, et al. Country-Specific vs. Common Birthweight-for-Gestational Age References to Identify Small for Gestational Age Infants Born at 24-28 weeks: An International Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2016 Sep;30(5):450-461.
- (105) Marrs CC, Mendez-Figueroa H, Hammad IA, Chauhan SP. Differential Morbidity in Preterm Small versus Appropriate for Gestational Age: Perhaps Unverifiable. *Am J Perinatol* 2015 Nov;32(13):1251-1256.
- (106) Rosenberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol* 2008 Jun;32(3):219-224.
- (107) Ayerza A, Rodríguez G, Samper MP, Ventura P. Nacer pequeño para la edad gestacional puede depender de la curva de crecimiento utilizada. *Nutr Hosp* 2011 Jul-Aug;26(4):752-758.
- (108) Carberry AE, Gordon A, Bond DM, Hyett J, Raynes-Greenow CH, Jeffery HE. Customised versus population-based growth charts as a screening tool for detecting small for gestational age infants in low-risk pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 May 16;(5):CD008549.
- (109) Rao SC, Tompkins J, World Health Organization. Growth curves for preterm infants. *Early Hum Dev* 2007 Oct;83(10):643-651.
- (110) Sanchez E, Carrascosa A, Fernandez JM, Ferrandez A, Lopez D, Lopez-Siguero JP. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatr (Barc)* 2011 Mar;74(3):193.e1-193.e16.
- (111) Lubchenco L, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963 Nov;32:793-800.
- (112) Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966 Mar;37(3):403-408.
- (113) Delgado P, Melchor JC, Rodriguez-Alarcon J, Linares A, Fernandez-Llebreg L, Barbazan MJ, et al. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). I. Peso. *An Pediatr (Barc)* 1996 Jan;44(1):50-54.
- (114) Delgado P, Melchor JC, Rodriguez-Alarcon J, Linares A, Fernandez-Llebreg L, Barbazan MJ, et al. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). II. Longitud, perímetro cefálico e índice ponderal. *An Pediatr (Barc)* 1996 Jan;44(1):55-59.
- (115) Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinye M. Patrones antropométricos de los recién nacidos pretermino y a término (24-42 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona) (1997-2002). *An Pediatr (Barc)* 2004 May;60(5):406-416.

- (116) Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)* 2008;68(6):544-551.
- (117) Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003 Dec 16;3:13.
- (118) Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013 Apr 20;13:59.
- (119) Babson S, Benda G. Growth graphs for the clinical assessment of infants of varying gestational age. *J.Pediatr.* 1976;89:814-820.
- (120) Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics* 2010 Feb;125(2):e214-24.
- (121) Cheikh Ismail L, Knight HE, Ohuma EO, Hoch L, Chumlea WC, International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. Anthropometric standardisation and quality control protocols for the construction of new, international, fetal and newborn growth standards: the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG* 2013 Sep;120 Suppl 2:48-55.
- (122) WHO multicentre growth reference study group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta paediatrica Suppl* 2006;Suppl 450:76-85.
- (123) Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014 Sep 6;384(9946):869-879.
- (124) Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health* 2015 Nov;3(11):e681-91.
- (125) Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet* 2014 Sep 6;384(9946):857-868.
- (126) García-Muñoz F, García-Alix A, Figueras J, Saavedra P, y grupo español SEN 1500. Nuevas curvas poblacionales de crecimiento en recién nacidos extremadamente prematuros españoles. *An Pediatr (Barc)* 2014;81(2):107-114.
- (127) Carberry AE, Raynes-Greenow CH, Turner RM, Jeffery HE. Customized versus population-based birth weight charts for the detection of neonatal growth and perinatal morbidity in a cross-sectional study of term neonates. *Am J Epidemiol* 2013 Oct 15;178(8):1301-1308.
- (128) Moon M, Baek MJ, Ahn E, Odibo AO. Association between small for gestational age and intrauterine fetal death: comparing a customized South Korean growth standard versus a population-based fetal growth chart. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016 Mar;29(6):872-874.

Bibliografía

- (129) Hernandez M, Castellet J, Narvaiza J, Rincón J, Ruiz I, Sanchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento (0-18 años). Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. 1988; Available at: http://www.fundacionorbegozo.com/wp-content/uploads/pdf/estudios_1988.pdf.
- (130) Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernandez-Ramos C, Lizarraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Estudio longitudinal y transversal. 2004; Available at: http://www.fundacionorbegozo.com/wp-content/uploads/pdf/estudios_2004.pdf.
- (131) Fernández C, Lorenzo H, Vrotsou K, Aresti U, Rica I, Sanchez E. Estudio de crecimiento de Bilbao. Curvas y tablas de crecimiento (estudio transversal). 2011; Available at: http://www.fundacionorbegozo.com/wp-content/uploads/pdf/estudios_2011.pdf.
- (132) Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sanchez E, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)* 2008 Jun;68(6):552-569.
- (133) Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez, E. y Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011;2 (Supl):59-62.
- (134) Ferrández A, Carrascosa A, Sánchez E. Estudio longitudinal español de crecimiento 1978/2000. 2010; Available at: <https://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-longitudinal.html>.
- (135) Olsen IE, Lawson ML, Ferguson AN, Cantrell R, Grabich SC, Zemel BS, et al. BMI curves for preterm infants. *Pediatrics* 2015 Mar;135(3):e572-81.
- (136) Carrascosa A, Fernández J, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero J, Sánchez E, et al. Estudios españoles de crecimiento 2008. Nuevos patrones antropométricos. *Endocrinología y Nutrición* 2008;55(10):484-506.
- (137) Steward DK. Growth Outcomes of Preterm Infants in the Neonatal Intensive Care Unit: Long-term Considerations. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2012;12(4):214-220.
- (138) Corpeleijn WE, Kouwenhoven SM, van Goudoever JB. Optimal growth of preterm infants. *World Rev Nutr Diet* 2013;106:149-155.
- (139) Roggero P, Gianni ML, Liotto N, Taroni F, Morniroli D, Mosca F. Small for gestational age preterm infants: nutritional strategies and quality of growth after discharge. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011 Oct;24 Suppl 1:144-146.
- (140) de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007 Sep;85(9):660-667.
- (141) Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med* 2008;36(4):277-281.
- (142) Divon MY. Fetal growth restriction: Diagnosis. 2015; Available at: <http://www.uptodate.com/contents/fetal-growth-restriction-diagnosis>.

- (143) Carrascosa A. Crecimiento intrauterino: factores reguladores. Retraso de crecimiento intrauterino. *An Pediatr (Barc)* 2003;58(S2):55-73.
- (144) Gluckman PD, Liggins GC. Regulation of Fetal Growth. En: *Fetal Physiology and Medicine: The Basis of Perinatology*, (second edition), Beard RW, Nathanielsz PW (eds). London: Marcel Dekker, 1984. p. 511-558.
- (145) Kramer MS. Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics* 1987 Oct;80(4):502-511.
- (146) Albu AR, Anca AF, Horhoianu VV, Horhoianu IA. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *Journal of Medicine and Life* 2014 Jun; 7(2):165-171.
- (147) Wallenstein MB, Harper LM, Odibo AO, Roehl KA, Longman RE, Macones GA, et al. Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 Jun;25(6):662-665.
- (148) Gaudineau A. Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013 Dec;42(8):895-910.
- (149) Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol* 2006 Jul;23(5):325-328.
- (150) Fall CH, Sachdev HS, Osmond C, Restrepo-Mendez MC, Victora C, Martorell R, et al. Association between maternal age at childbirth and child and adult outcomes in the offspring: a prospective study in five low-income and middle-income countries (COHORTS collaboration). *Lancet Glob Health* 2015 Jul;3(7):e366-77.
- (151) Hinkle SN, Albert PS, Mendola P, Sjaarda LA, Boghossian NS, Yeung E, et al. Differences in risk factors for incident and recurrent small-for-gestational-age birthweight: a hospital-based cohort study. *BJOG* 2014 Aug;121(9):1080-1089.
- (152) Alexander GR, Wingate MS, Mor J, Boulet S. Birth outcomes of Asian-Indian-Americans. *Int J Gynaecol Obstet* 2007 Jun;97(3):215-220.
- (153) Goedhart G, van Eijsden M, van der Wal MF, Bonsel GJ. Ethnic differences in term birthweight: the role of constitutional and environmental factors. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008 Jul;22(4):360-368.
- (154) Ball SJ, Jacoby P, Zubrick SR. Socioeconomic status accounts for rapidly increasing geographic variation in the incidence of poor fetal growth. *Int J Environ Res Public Health* 2013 Jun 25;10(7):2606-2620.
- (155) Langridge AT, Li J, Nassar N, Stanley FJ. Community-level socioeconomic inequalities in infants with poor fetal growth in Western Australia, 1984 to 2006. *Ann Epidemiol* 2011 Jul;21(7):473-480.
- (156) Soria R, Julian CG, Vargas E, Moore LG, Giussani DA. Graduated effects of high-altitude hypoxia and highland ancestry on birth size. *Pediatr Res* 2013 Dec;74(6):633-638.

Bibliografia

(157) Lewis AJ, Austin E, Knapp R, Vaiano T, Galbally M. Perinatal Maternal Mental Health, Fetal Programming and Child Development. *Healthcare (Basel)* 2015 Nov 26;3(4):1212-1227.

(158) Dunkel Schetter C. Psychological science on pregnancy: stress processes, biopsychosocial models, and emerging research issues. *Annu Rev Psychol* 2011;62:531-558.

(159) Shah PS, Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBW/PT births. Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010 Jul;89(7):862-875.

(160) Secher NJ, Kaern J, Hansen PK. Intrauterine growth in twin pregnancies: prediction of fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1985 Jul;66(1):63-68.

(161) Sherer DM, Divon MY. Fetal growth in multifetal gestation. *Clin Obstet Gynecol* 1997 Dec;40(4):764-770.

(162) Bagchi S, Salihi HM. Birth weight discordance in multiple gestations: occurrence and outcomes. *J Obstet Gynaecol* 2006 May;26(4):291-296.

(163) Schlembach D. Fetal growth in multiple pregnancy. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2007;47(2):57-63.

(164) Papageorgiou AT, Bakoulas V, Sebire NJ, Nicolaides KH. Intrauterine growth in multiple pregnancies in relation to fetal number, chorionicity and gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Dec;32(7):890-893.

(165) Chen I, Jhangri GS, Lacasse M, Kumar M, Chandra S. Relationship Between Interpregnancy Interval and Adverse Perinatal and Neonatal Outcomes in Northern Alberta. *J Obstet Gynaecol Can* 2015 Jul;37(7):598-605.

(166) Voskamp BJ, Kazemier BM, Ravelli AC, Schaaf J, Mol BW, Pajkrt E. Recurrence of small-for-gestational-age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in The Netherlands. *Am J Obstet Gynecol* 2013 May;208(5):374.e1-374.e6.

(167) Kramer MS. Socioeconomic determinants of intrauterine growth retardation. *Eur J Clin Nutr* 1998 Jan;52 Suppl 1:S29-33.

(168) Kruger HS. Maternal anthropometry and pregnancy outcomes: a proposal for the monitoring of pregnancy weight gain in outpatient clinics in South Africa. *Curationis* 2005 Nov;28(4):40-49.

(169) Shin D, Song WO. Prepregnancy body mass index is an independent risk factor for gestational hypertension, gestational diabetes, preterm labor, and small- and large-for-gestational-age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(14):1679-1686.

(170) Antonov AN. Children born during the siege of Leningrad in 1942. *J Pediatr* 1947 Mar;30(3):250-259.

(171) Smith CA. Effects of maternal under nutrition upon the newborn infant in Holland (1944-1945). *J Pediatr* 1947 Mar;30(3):229-243.

- (172) Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2012 Dec;120(6):1514-1521.
- (173) Fayyad AM, Harrington KF. Prediction and prevention of preeclampsia and IUGR. *Early Hum Dev* 2005 Nov;81(11):865-876.
- (174) Rodriguez A, Tuuli MG, Odibo AO. First-, Second-, and Third-Trimester Screening for Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Clin Lab Med* 2016 Jun;36(2):331-351.
- (175) Liu J, Wang XF, Wang Y, Wang HW, Liu Y. The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China. *Medicine (Baltimore)* 2014 Dec;93(27):e210.
- (176) Gunyeli I, Erdemoglu E, Ceylaner S, Zergeroglu S, Mungan T. Histopathological analysis of the placental lesions in pregnancies complicated with IUGR and stillbirths in comparison with noncomplicated pregnancies. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2011 Jun 1;12(2):75-79.
- (177) Harper LM, Odibo AO, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Effect of placenta previa on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Oct;203(4):330.e1-330.e5.
- (178) Weiner E, Miremberg H, Grinstein E, Mizrachi Y, Schreiber L, Bar J, et al. The effect of placenta previa on fetal growth and pregnancy outcome, in correlation with placental pathology. *J Perinatol* 2016 Dec;36(12):1073-1078.
- (179) Yeniel AO, Ergenoglu AM, Itil IM, Askar N, Meseri R. Effect of placenta previa on fetal growth restriction and stillbirth. *Arch Gynecol Obstet* 2012 Aug;286(2):295-298.
- (180) Rozance JP, Brown LD, Thorn SR, Sollosy Anderson M, Hay WW. Restricción del crecimiento intrauterino y el neonato pequeño para su edad de gestación. En: Avery. *Neonatología. Diagnóstico y tratamiento del recién nacido (7ª edición)*, MacDonald M, Shesya M (eds). Barcelona: Wolters Kluwer, 2017. p. 357-376.
- (181) Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007 Feb;7(2):93-104.
- (182) Hartman TK, Rogerson SJ, Fischer PR. The impact of maternal malaria on newborns. *Ann Trop Paediatr* 2010;30(4):271-282.
- (183) Xiao PL, Zhou YB, Chen Y, Yang MX, Song XX, Shi Y, et al. Association between maternal HIV infection and low birth weight and prematurity: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015 Oct 8;15:246.
- (184) Macdonald EM, Ng R, Bayoumi AM, Raboud J, Brophy J, Masinde KI, et al. Adverse Neonatal Outcomes Among Women Living With HIV: A Population-Based Study. *J Obstet Gynaecol Can* 2015 Apr;37(4):302-309.
- (185) Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST, van Zuylen WJ, Basha J, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016 Feb;56(1):9-18.

Bibliografía

- (186) Forray A, Foster D. Substance Use in the Perinatal Period. *Curr Psychiatry Rep* 2015 Nov;17(11):91.
- (187) Davitian C, Uzan M, Tigaizin A, Ducarme G, Dauphin H, Poncelet C. Maternal cannabis use and intra-uterine growth restriction. *Gynecol Obstet Fertil* 2006 Jul-Aug;34(7-8):632-637.
- (188) Espy KA, Fang H, Johnson C, Stopp C, Wiebe SA. Prenatal tobacco exposure: developmental outcomes in the neonatal period. *Dev Psychol* 2011 Jan;47(1):153-156.
- (189) Fergusson DM, Horwood LJ, Northstone K, ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Maternal use of cannabis and pregnancy outcome. *BJOG* 2002 Jan;109(1):21-27.
- (190) Gulland A. Drinking in first trimester is linked to premature birth and babies small for gestational age. *BMJ* 2014 Mar 10;348:g2058.
- (191) Gunn JK, Rosales CB, Center KE, Nunez A, Gibson SJ, Christ C, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016 Apr 5;6(4):e009986.
- (192) Niu Z, Xie C, Wen X, Tian F, Ding P, He Y, et al. Placenta mediates the association between maternal second-hand smoke exposure during pregnancy and small for gestational age. *Placenta* 2015 Aug;36(8):876-880.
- (193) Nykjaer C, Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NA, Hay AW, White KL, et al. Maternal alcohol intake prior to and during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: evidence from a British cohort. *J Epidemiol Community Health* 2014 Jun;68(6):542-549.
- (194) Richardson GA, Goldschmidt L, Willford J. The effects of prenatal cocaine use on infant development. *Neurotoxicol Teratol* 2008 Mar-Apr;30(2):96-106.
- (195) Richardson GA, Goldschmidt L, Larkby C, Day NL. Effects of prenatal cocaine exposure on adolescent development. *Neurotoxicol Teratol* 2015 May-Jun;49:41-48.
- (196) Ross EJ, Graham DL, Money KM, Stanwood GD. Developmental consequences of fetal exposure to drugs: what we know and what we still must learn. *Neuropsychopharmacology* 2015 Jan;40(1):61-87.
- (197) Wang N, Tikellis G, Sun C, Pezic A, Wang L, Wells JC, et al. The effect of maternal prenatal smoking and alcohol consumption on the placenta-to-birth weight ratio. *Placenta* 2014 Jul;35(7):437-441.
- (198) Warner TD, Roussos-Ross D, Behnke M. It's not your mother's marijuana: effects on maternal-fetal health and the developing child. *Clin Perinatol* 2014 Dec;41(4):877-894.
- (199) Bello LM, Saavedra P, Gutierrez LE, García JA, Serra L. Características sociodemográficas y sanitarias asociadas con bajo peso al nacer en Canarias. *Nutr Hosp* 2015 Oct 1;32(4):1541-1547.
- (200) Garrabou G, Hernandez AS, Catalan Garcia M, Moren C, Tobias E, Cordoba S, et al. Molecular basis of reduced birth weight in smoking pregnant women: mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Addict Biol* 2016 Jan;21(1):159-170.

- (201) Akkar OB, Yildiz C, Karakus S, Akkar I, Cetin A, Yanik A, et al. Antenatal counseling against passive smoking may improve birth weight for gestational age. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015;42(6):805-809.
- (202) Del Campo M, Jones KL. A review of the physical features of the fetal alcohol spectrum disorders. *Eur J Med Genet* 2017 Jan; 60 (1):55-64.
- (203) Gouin K, Murphy K, Shah PS, Knowledge Synthesis group on Determinants of Low Birth Weight and Preterm Births. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Apr;204(4):340.e1-340.12.
- (204) Jahanfar S, Jaafar SH. Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jun 9;(6):CD006965.
- (205) Rhee J, Kim R, Kim Y, Tam M, Lai Y, Keum N, et al. Maternal Caffeine Consumption during Pregnancy and Risk of Low Birth Weight: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One* 2015 Jul 20;10(7):e0132334.
- (206) Sinclair SM, Miller RK, Chambers C, Cooper EM. Medication Safety During Pregnancy: Improving Evidence-Based Practice. *J Midwifery Womens Health* 2016 Jan-Feb;61(1):52-67.
- (207) Nie Q, Su B, Wei J. Neurological teratogenic effects of antiepileptic drugs during pregnancy. *Exp Ther Med* 2016 Oct;12(4):2400-2404.
- (208) Robinson HP. Sonar measurement of fetal crown-rump length as means of assessing maturity in first trimester of pregnancy. *Br Med J* 1973 Oct 6;4(5883):28-31.
- (209) Crecimiento intrauterino restringido. Guía práctica de asistencia. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2009.
- (210) Usher R, McLean F, Scott KE. Judgment of fetal age. II. Clinical significance of gestational age and an objective method for its assessment. *Pediatr Clin North Am* 1966 Aug;13(3):835-62.
- (211) Farr V, Mitchell RG, Neligan GA, Parkin JM. The definition of some external characteristics used in the assessment of gestational age in the newborn infant. *Dev Med Child Neurol* 1966 Oct;8(5):507-511.
- (212) Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1970 Jul;77(1):1-10.
- (213) Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr* 1979 Nov;95:769-774.
- (214) Marin MA, Martin J, Lliteras G, Delgado S, Pallás CR, de la Cruz J, et al. Valoración del test de Ballard en la determinación de la edad gestacional. *An Pediatr (Barc)* 2006 Feb;64(2):140-145.
- (215). Carrera JM, Pérez-Ares C. Bases de la exploración de la hemodinamia perinatal. En: Doppler en obstetricia. Hemodinamia perinatal, Carrera JM et al (eds). Barcelona: Ediciones científicas y técnicas, 1992. p. 37-48.

- (216) Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 May;37(5):501-514.
- (217) Bond DM, Gordon A, Hyett J, de Vries B, Carberry AE, Morris J. Planned early delivery versus expectant management of the term suspected compromised baby for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Nov 24;(11):CD009433.
- (218) Stock SJ, Bricker L, Norman JE, West HM. Immediate versus deferred delivery of the preterm baby with suspected fetal compromise for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Jul 12;7:CD008968.
- (219) Anderson NH, Sadler LC, Stewart AW, Fyfe EM, McCowan LM. Independent risk factors for infants who are small for gestational age by customised birthweight centiles in a multi-ethnic New Zealand population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013 Apr;53(2):136-142.
- (220) Saleem T, Sajjad N, Fatima S, Habib N, Ali SR, Qadir M. Intrauterine growth retardation - small events, big consequences. *Ital J Pediatr* 2011 Sep;37:41.
- (221) Engineer N, Kumar S. Perinatal variables and neonatal outcomes in severely growth restricted preterm fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010 Sep;89(9):1174-1181.
- (222) Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, Pinnamaneni R, Foran A, Alderdice FA. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics* 2015 Jan;135(1):126-141.
- (223) Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Jun;188(6):1596-1601.
- (224) Damodaram M, Story L, Kulinskaya E, Rutherford M, Kumar S. Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011 Jun;51(3):204-209.
- (225) Flamant C, Gascoin G. Short-term outcome and small for gestational age newborn management. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013 Dec;42(8):985-995.
- (226) Ortigosa Rocha C, Bittar RE, Zugaib M. Neonatal Outcomes of Late-Preterm Birth Associated or Not with Intrauterine Growth Restriction. *Obstet Gynecol Int* 2010;2010:231842.
- (227) Humbert JR, Abelson H, Hathaway WE, Battaglia FC. Polycythemia in small for gestational age infants. *J Pediatr* 1969 Nov;75(5):812-819.
- (228) Christensen RD, Baer VL, Henry E, Snow GL, Butler A, Sola-Visner MC. Thrombocytopenia in Small-for-Gestational-Age Infants. *Pediatrics* 2015 Aug;136(2):e361-70.
- (229) Fustolo-Gunnink SF, Vlug RD, Smits-Wintjens VE, Heckman EJ, Te Pas AB, Fijnvandraat K, et al. Early-Onset Thrombocytopenia in Small-For-Gestational-Age Neonates: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One* 2016 May 13;11(5):e0154853.

- (230) Guellec I, Marret S, Baud O, Cambonie G, Lapillonne A, Roze JC, et al. Intrauterine Growth Restriction, Head Size at Birth, and Outcome in Very Preterm Infants. *J Pediatr* 2015 Nov;167(5):975-81.e2.
- (231) Soudee S, Vuillemin L, Alberti C, Mohamed D, Becquet O, Farnoux C, et al. Fetal growth restriction is worse than extreme prematurity for the developing lung. *Neonatology* 2014;106(4):304-310.
- (232) Christensen RD, Yoder BA, Baer VL, Snow GL, Butler A. Early-Onset Neutropenia in Small-for-Gestational-Age Infants. *Pediatrics* 2015 Nov;136(5):e1259-67.
- (233) Pulver LS, Guest-Warnick G, Stoddard GJ, Byington CL, Young PC. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. *Pediatrics* 2009 Jun;123(6):e1072-7.
- (234) Job JC, Chaussain JL, Job B, Ducret JP, Maes M, Olivier M, et al. Follow-up of three years of treatment with growth hormone and of one post-treatment year, in children with severe growth retardation of intrauterine onset. *Pediatr Res* 1996 Feb;39(2):354-359.
- (235) Feldman R, Eidelman AI. Neonatal state organization, neuromaturation, mother-infant interaction, and cognitive development in small-for-gestational-age premature infants. *Pediatrics* 2006 Sep;118(3):e869-78.
- (236) Kato T, Mandai T, Iwatani S, Koda T, Nagasaka M, Fujita K, et al. Extremely preterm infants small for gestational age are at risk for motor impairment at 3 years corrected age. *Brain Dev* 2016 Feb;38(2):188-195.
- (237) Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charlaluk ML, Roze JC, Marret S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics* 2011 Apr;127(4):e883-91.
- (238) Streimish IG, Ehrenkranz RA, Allred EN, O'Shea TM, Kuban KC, Paneth N, et al. Birth weight- and fetal weight-growth restriction: impact on neurodevelopment. *Early Hum Dev* 2012 Sep;88(9):765-771.
- (239) Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, Suominen A, Lehti V, Banerjee PN, et al. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *J Pediatr* 2012 Nov;161(5):830-836.
- (240) Leviton A, Fichorova RN, O'Shea TM, Kuban K, Paneth N, Dammann O, et al. Two-hit model of brain damage in the very preterm newborn: small for gestational age and postnatal systemic inflammation. *Pediatr Res* 2013 Mar;73(3):362-370.
- (241) Kan E, Roberts G, Anderson PJ, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. The association of growth impairment with neurodevelopmental outcome at eight years of age in very preterm children. *Early Hum Dev* 2008 Jun;84(6):409-416.
- (242) Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012 Sep;40(3):267-275.
- (243) Takeuchi A, Yorifuji T, Takahashi K, Nakamura M, Kageyama M, Kubo T, et al. Behavioral outcomes of school-aged full-term small-for-gestational-age infants: A nationwide Japanese population-based study. *Brain Dev* 2017 Feb;39(2):101-106.

- (244) Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993 Feb 13;306(6875):422-426.
- (245) Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993 Jan;36(1):62-67.
- (246) Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl* 2004 Dec;93(446):26-33.
- (247) Ramírez-Vélez R. Programación Fetal *in utero* y su impacto en la salud del adulto. *Endocrinología y Nutrición* 2012;59(6):383-393.
- (248) Cheikh Ismail L, Knight HE, Bhutta Z, Chumlea WC, International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. Anthropometric protocols for the construction of new international fetal and newborn growth standards: the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG* 2013 Sep;120 Suppl 2:42-7.
- (249) Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, Kukla L, Svancara J, Riitta-Jarvelin M, et al. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. *J Epidemiol Community Health* 2015 Sep;69(9):826-833.
- (250) Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, Hussain N. Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatr* 2004 Jun 8;4:9.
- (251) Guzmán JM, Fernandez C, Remesal A, del Prado N, Parrara MJ, Gonzalez C, et al. Morbimortalidad de los recién nacidos http://www.se-neonatal.es/Portals/0/SEN-1500/RN_PAEG_VERSUS_CIR-SEN1500%20.pdf.
- (252) Llurba E, Baschat AA, Turan OM, Harding J, McCowan LM. Childhood cognitive development after fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013 Apr;41(4):383-389.
- (253) Hayward CE, Lean S, Sibley CP, Jones RL, Wareing M, Greenwood SL, et al. Placental Adaptation: What Can We Learn from Birthweight:Placental Weight Ratio? *Front Physiol* 2016 Feb 5;7:28.
- (254) Wu D, Huang L, He Z, Huang X, Fang Q, Luo Y. Preeclampsia in twin pregnancies: association with selective intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(12):1967-1971.
- (255) Fox NS, Saltzman DH, Oppal S, Klauser CK, Gupta S, Rebarber A. The relationship between preeclampsia and intrauterine growth restriction in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2014 Oct;211(4):422.e1-422.e5.
- (256) Ota E, Ganchimeg T, Morisaki N, Vogel JP, Pileggi C, Ortiz-Panozo E, et al. Risk factors and adverse perinatal outcomes among term and preterm infants born small-for-gestational-age: secondary analyses of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health. *PLoS One* 2014 Aug 13;9(8):e105155.

- (257) Aucott SW, Donohue PK, Northington FJ. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. *J Perinatol* 2004 Jul;24(7):435-440.
- (258) Biosca M, Rodriguez G, Samper MP, Odriozola M, Cuadron L, Alvarez ML, et al. Aspectos perinatales, crecimiento y tipo de lactancia de los nacidos pequeños para su edad gestacional. *An Pediatr (Barc)* 2013 Jan;78(1):14-20.
- (259) Figueras F, Eixarch E, Meler E, Iraola A, Figueras J, Puerto B, et al. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 Jan;136(1):34-38.
- (260) Delgado YP, Rodriguez G, Samper MP, Caballero V, Cuadron L, Alvarez ML, et al. Características socioculturales, obstétricas y antropométricas de los recién nacidos hijos de madre fumadora. *An Pediatr (Barc)* 2012 Jan;76(1):4-9.
- (261) Pillas D, Marmot M, Naicker K, Goldblatt P, Morrison J, Pikhart H. Social inequalities in early childhood health and development: a European-wide systematic review. *Pediatr Res* 2014 Nov;76(5):418-424.
- (262) van den Berg G, van Eijsden M, Galindo-Garre F, Vrijkotte TG, Gemke RJ. Smoking overrules many other risk factors for small for gestational age birth in less educated mothers. *Early Hum Dev* 2013 Jul;89(7):497-501.
- (263) Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013 Oct;42(4):400-408.
- (264) Boers KE, van der Post JA, Mol BW, van Lith JM, Scherjon SA. Labour and neonatal outcome in small for gestational age babies delivered beyond 36+0 weeks: a retrospective cohort study. *J Pregnancy* 2011;2011:293516.
- (265) Gortner L, van Husen M, Thyen U, Gembruch U, Friedrich HJ, Landmann E. Outcome in preterm small for gestational age infants compared to appropriate for gestational age preterms at the age of 2 years: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 Sep 22;110 Suppl 1:S93-7.
- (266) Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashlach S, et al. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 2000;17(4):187-192.
- (267) Pau JC, Perapoch J, Castillo F, Sanchez O, Perez S, Llurba E. Neurodevelopment in preterm infants with and without placenta-related intrauterine growth restriction and its relation to perinatal and postnatal factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(14):2268-2274.
- (268) Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr* 2016 Jul 14;10:67-83.
- (269) Shah PS, Lui K, Sjors G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *J Pediatr* 2016 Oct;177:144-152.e6.

(270) Yoon JJ, Kohl S, Harper RG. The relationship between maternal hypertensive disease of pregnancy and the incidence of idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1980 Apr;65(4):735-739.

(271) Pike K, Jane Pillow J, Lucas JS. Long term respiratory consequences of intrauterine growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012 Apr;17(2):92-98.

(272) Gortner L, Reiss I, Hilgendorff A. Bronchopulmonary dysplasia and intrauterine growth restriction. *Lancet* 2006 Jul 1;368(9529):28.

(273) Rozance PJ, Seedorf GJ, Brown A, Roe G, O'Meara MC, Gien J, et al. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011 Dec;301(6):860-871.

(274) Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Kunzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr* 2010 Nov;157(5):733-9.e1.

(275) Che L, Thymann T, Bering SB, LE Huerou-Luron I, D'inca R, Zhang K, et al. IUGR does not predispose to necrotizing enterocolitis or compromise postnatal intestinal adaptation in preterm pigs. *Pediatr Res* 2010 Jan;67(1):54-59.

(276) Akre O, Lipworth L, Cnattingius S, Sparen P, Ekblom A. Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology* 1999 Jul;10(4):364-369.

(277) Hashimoto Y, Kawai M, Nagai S, Matsukura T, Niwa F, Hasegawa T, et al. Fetal growth restriction but not preterm birth is a risk factor for severe hypospadias. *Pediatr Int* 2016 Jul;58(7):573-577.

(278) Chen MJ, Macias CG, Gunn SK, Dietrich JE, Roth DR, Schlomer BJ, et al. Intrauterine growth restriction and hypospadias: is there a connection? *Int J Pediatr Endocrinol* 2014;2014(1):20.

(279) Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013. *Pediatrics* 2015 Jul;136(1):e84-92.

(280) Bertino E, Coscia A, Mombro M, Boni L, Rossetti G, Fabris C, et al. Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006 Sep;91(5):F349-356.

(281) García-Muñoz F, Figueras J, Saavedra P, García-Alix A. Crecimiento postnatal hasta el alta hospitalaria en recién nacidos extremadamente prematuros españoles. *An Pediatr (Barc)* 2016 Nov 29.

(282) Bocca-Tjeertes IF, Kerstjens JM, Reijneveld SA, de Winter AF, Bos AF. Growth and predictors of growth restraint in moderately preterm children aged 0 to 4 years. *Pediatrics* 2011 Nov;128(5):e1187-94.

(283) Olson G, Weiner SJ, Rouse DJ, Reddy UM, Mercer BM, Varner MW, et al. Relation between birth weight and weight and height at the age of 2 in children born preterm. *Am J Perinatol* 2015 May;32(6):591-598.

- (284) Campos M, Reyes G, Garcia L. Comparison of postdischarge growth in adequate for gestational age and small for gestational age very low birthweight infants. *Ethn Dis* 2008 Spring;18(S2):S118-122.
- (285) Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Mar;92(3):804-810.
- (286) Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Barros AJ, Victora CG, Barros FC. Late preterm birth is a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study. *BMC Pediatr* 2009 Nov 16;9:71.
- (287) Itabashi K, Mishina J, Tada H, Sakurai M, Nanri Y, Hirohata Y. Longitudinal follow-up of height up to five years of age in infants born preterm small for gestational age; comparison to full-term small for gestational age infants. *Early Hum Dev* 2007 May;83(5):327-333.
- (288) Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics* 2009 Jan;123(1):e101-9.
- (289) Liu X, Olsen J, Agerbo E, Yuan W, Cnattingius S, Gissler M, et al. Birth weight, gestational age, fetal growth and childhood asthma hospitalization. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014 Mar 6;10(1):13.
- (290) Rogers EE, Picuch RE. Neurodevelopmental Outcomes of Infants Who Experience Intrauterine Growth Restriction. *NeoReviews* 2009;10(3):e100-e112.
- (291) Tamaru S, Kikuchi A, Takagi K, Wakamatsu M, Ono K, Horikoshi T, et al. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight and extremely low birth weight infants at 18 months of corrected age associated with prenatal risk factors. *Early Hum Dev* 2011 Jan;87(1):55-59.
- (292) Padilla N, Perapoch J, Carrascosa A, Acosta-Rojas R, Botet F, Gratacos E. Twelve-month neurodevelopmental outcome in preterm infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr* 2010 Oct;99(10):1498-1503.
- (293) Vohr B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol* 2013 Dec;40(4):739-751.
- (294) McCowan LM, Pryor J, Harding JE. Perinatal predictors of neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age children at 18 months of age. *Am J Obstet Gynecol* 2002 May;186(5):1069-1075.
- (295) Spinillo A, Montanari L, Gardella B, Roccio M, Stronati M, Fazzi E. Infant sex, obstetric risk factors, and 2-year neurodevelopmental outcome among preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 2009 Jul;51(7):518-525.
- (296) Skiold B, Alexandrou G, Padilla N, Blennow M, Vollmer B, Aden U. Sex differences in outcome and associations with neonatal brain morphology in extremely preterm children. *J Pediatr* 2014 May;164(5):1012-1018.

