



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Prematuro Tardío: Desarrollo
Ponderoestatural y Psicomotor durante el
Primer Año de Vida. Morbimortalidad Neonatal y
en el Primer Año de Vida.**

D^a Elisabeth Gómez Santos

2017

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

PREMATURO TARDÍO: DESARROLLO
PONDEROESTATURAL Y PSICOMOTOR DURANTE EL
PRIMER AÑO DE VIDA. MORBIMORTALIDAD NEONATAL Y
EN EL PRIMER AÑO DE VIDA.

AUTOR

Elisabeth Gómez Santos

DIRECTORES:

Vicente María Bosch Giménez

Carmen Fuentes Gutiérrez

AGRADECIMIENTOS.

Mi especial agradecimiento a mis directores de tesis, Dra. Carmen Fuentes Gutiérrez y el Dr. Vicente María Bosch Giménez, por su accesibilidad, por aportarme tantos conocimientos de investigación, por su apoyo durante todo este trabajo del que tanto he aprendido, y por sus ánimos para continuar cuando los he necesitado. Siempre os estaré agradecida.

A todos mis compañeros que de una forma u otra han hecho este trabajo posible, en especial al Dr. Pedro Cortés, por enseñarme nutrición infantil y guiarme en todo lo referente a la misma en el estudio.

Al Dr. Eduardo García Soblechero, al Dr. Juan Vicente Rubio Sánchez y a Francisco José López Lorente, por la revisión externa tan valiosa de la tesis, mejorándola en concepto y forma.

A todo el personal del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Santa Lucía, que de una forma u otra ha colaborado en este trabajo para que salga adelante. En especial a los compañeros Neonatólogos y al personal de consultas. Gracias a Pepa, María José y Pedro, por colaborar en el seguimiento clínico de estos niños.

A todas las familias de niños prematuros tardíos y nacidos a término, que de forma altruista, han permitido conocer los problemas de salud con el ánimo de mejorar la asistencia sanitaria en estos pacientes.

A mi familia, que ha confiado siempre en mí y me ha apoyado en todos mis proyectos.

DEDICATORIA

A mis padres, que me lo dieron todo para poder llegar hasta aquí.
A mi hermano, por ser ejemplo de esfuerzo, trabajo y dedicación.

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AAP= Academia Americana de Pediatría
APP= amenaza de parto prematuro
ASQ-3= Cuestionario Ages and Stages
CD= coeficiente de desarrollo
CI= coeficiente intelectual
RCI o CIR= retraso del crecimiento intrauterino
DPM= desarrollo psicomotor
DS= desviación estándar
ECN= enterocolitis necrotizante
EG= edad gestacional
EGB= estreptococo del grupo B
EMH: enfermedad de membrana hialina
EHI= encefalopatía hipóxico-isquémica
FiO₂= Fracción inspiratoria de O₂
FUR= fecha última regla
HPPN= hipertensión pulmonar persistente neonatal
HIV= hemorragia intraventricular
IHAN= Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al Nacimiento y la lactancia
IMC= índice de masa corporal
ITU= infección del tracto urinario
LPV= leucomalacia periventricular
NCHS= Centro Nacional de Estadística en Salud
OMS= Organización Mundial de la Salud
PCI= parálisis cerebral infantil
PCR= proteína C reactiva
PEG= pequeño para la edad gestacional
RDPM= retraso de desarrollo psicomotor
RN= recién nacido
RNT= recién nacido a término
RNPT= recién nacido pretérmino
RNM= resonancia nuclear magnética
RR= riesgo relativo
SAM= síndrome de aspiración pulmonar
SEGO= Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SENeo= Sociedad Española de Neonatología
SMSL= síndrome de muerte súbita del lactante
SNC= sistema nervioso central
TCE= traumatismo craneoencefálico
TEA= trastorno del espectro autista
TTRN= taquipnea transitoria del recién nacido
UCI= Unidad de Cuidados Intensivos
VMI= ventilación mecánica invasiva
VNI= ventilación no invasiva
VRS= virus respiratorio sincitial

Etc= etcétera
g= gramos
Kg= kilogramos
Vs= versus

ÍNDICE

I. Introducción	11
1. Importancia de la prematuridad	13
2. Conceptos	13
3. Incidencia y factores de riesgo	15
4. Causas del parto pretérmino	17
5. Prevención de la prematuridad	19
6. Mortalidad neonatal e infantil por prematuridad	19
7. Morbilidad en el periodo neonatal	21
8. Morbimortalidad en el primer año de vida y edades posteriores	45
II. Justificación, hipótesis y objetivos.	69
III. Sujeto y método	73
1. Diseño	75
2. Población de estudio	75
3. Variables de estudio	77
4. Procedimiento y recogida de datos	84
5. Análisis estadístico de datos	87
IV. Resultados	89
1. Muestra	91
2. Descripción de la muestra	92
2.1 Variables sociodemográficas	92
2.2 Variables gestacionales	93
2.3 Variables perinatales	96
2.4 Variables neonatales inmediatas	97

3. Evaluación en el primer mes de vida	101
3.1 Morbimortalidad en el primer mes de vida	101
3.2 Valoración nutricional en el primer mes. Alimentación. Somatometría. Bioimpedanciometría	105
3.3 Desarrollo psicomotor al mes de vida	106
3.4 Resumen de los resultados en el primer mes de vida	107
4. Evaluación entre el primer y el sexto mes de vida	108
4.1 Morbilidad entre el primer y el sexto mes de vida	108
4.2 Valoración nutricional al sexto mes de vida. Alimentación. Somatometría. Bioimpedanciometría.	109
4.3 Desarrollo psicomotor al sexto mes de vida	110
4.4 Resumen de los resultados en el primer semestre de vida	111
5. Evaluación entre el sexto mes y el año de vida	112
5.1 Morbilidad entre el sexto mes y el año de vida	112
5.2 Valoración nutricional al año de vida. Alimentación. Somatometría. Bioimpedanciometría.	113
5.3 Desarrollo psicomotor al año de vida	114
5.4 Resumen de los resultados en el segundo semestre de vida	115
6. Análisis evolutivo del crecimiento durante el primer año	116
6.1 Bioimpedanciometría en los diferentes periodos de estudio	116
6.2 Evolución gráfica de las modificaciones de z-score	118
6.3 Visión global de las modificaciones de velocidad de incremento de peso	121
6.4 Resumen del análisis de crecimiento durante el primer año	122
7. Influencia del tipo de alimentación en el contenido graso al año de vida	123

8. Estudio de relación del contenido graso (en gramos de masa grasa y porcentaje) a los 12 meses con otras variables gestacionales y somatométricas	125
8.1 Contenido de masa grasa, en gramos y porcentaje, a los 12 meses y variables gestacionales y somatométricas al mes de vida	125
8.2 Contenido de masa grasa, en gramos y porcentaje, a los 12 meses y variables somatométricas a los 6 meses de vida	127
8.3 Contenido de masa grasa, en gramos y porcentaje, a los 12 meses y variables somatométricas en el segundo semestre de vida	128
8.4 Análisis multivariante de las variables asociadas a los valores de contenido de masa grasa a los 12 meses	129
8.5 Resumen de los resultados somatométricos y de composición corporal durante el primer año de vida	130
V. Discusión	131
1. Discusión del método	133
2. Discusión de los resultados y comparación con la bibliografía	135
VI. Conclusiones	145
VII. Bibliografía	149
VIII. Anexos	167

INTRODUCCIÓN

1. IMPORTANCIA DE LA PREMATURIDAD

La prematuridad es la primera causa de morbilidad neonatal e infantil, y constituye uno de los problemas de salud más importantes, especialmente en las sociedades más industrializadas (1).

Este incremento de la prematuridad se debe casi exclusivamente a los denominados prematuros tardíos (2). La tasa de prematuridad por debajo de 34 semanas casi no ha experimentado variación (3).

Los llamados prematuros tardíos o "casi a término" son los recién nacidos entre la 34 y la 36 semanas completas de edad gestacional (4). Son estos recién nacidos los causantes del aumento de la prematuridad, ocupando casi el 79% de estos nacimientos (1).

Los prematuros tardíos constituyen una población de riesgo infravalorada. Fueron los recién nacidos con los que aprendieron los neonatólogos hace 40 años en el inicio de los cuidados intensivos neonatales. Han sido durante muchos años los grandes olvidados.

Al haber un incremento de la prematuridad debido a ellos se descubre que no están exentos de riesgo, puesto que presentan una mayor morbilidad neonatal e infantil, junto a repercusiones a nivel neurológico y metabólico a lo largo de su vida (5).

2. CONCEPTOS

The National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) decidió, en una sesión de trabajo en 2005, recomendar que los niños nacidos entre las 34+0 y 36+6 semanas de gestación se llamaran "late preterm" o prematuros tardíos (6). El término "nearterm" o casi a término fue un término engañoso por lo que suponía su condición de similitud madurativa con los recién nacidos a término.

Clasificación de los recién nacidos por edad gestacional según la Organización Mundial de la Salud (OMS): (7)

- Prematuro: nacido por debajo de las 37 semanas.
 - Prematuro extremo: por debajo de las 28 semanas.
 - Gran prematuro: de la 28+0 a las 31+6 semanas.
 - Prematuro moderado: de 32+0 a 33+6 semanas.
 - Prematuro tardío: de 34+0 a 36+6 semanas.
- A término: de 37 a 41+6 semanas.
 - A término precoz: de 37 a 38+6 semanas.
 - A término completo: de 39 a 41+6 semanas.
- Post término: a partir de las 42+0 semanas.

Con respecto a los datos antropométricos, nos podemos encontrar con recién nacidos grandes para la edad gestacional si su peso y/o longitud están a más dos desviaciones estándar, recién nacidos de adecuado peso para la edad gestacional si su peso y/o longitud están por encima de menos dos y por debajo de más dos desviaciones estándar de la media poblacional.

El término "pequeño para la edad gestacional" (PEG), describe a un recién nacido cuyo peso y/o longitud se encuentran dos o más desviaciones estándar (DS) por debajo de la media establecida para su población de referencia, su sexo y su edad gestacional (8), aunque para otros autores como Lubchenco y Olsen, se considera PEG aquel recién nacido con peso y/o longitud menor al percentil 10 o por debajo de -1,3 DS de la media (141,142).

Es preciso conocer con exactitud la duración de la gestación, bien sea por la fecha de la última menstruación, o preferiblemente, por ecografía fetal. Esta dará una estimación correcta de la edad gestacional salvo que ya desde el primer trimestre exista algún trastorno del crecimiento (9). Es importante que las medidas de peso y longitud del recién nacido se

hagan con precisión, ya que, sobre todo en esta última, se cometen frecuentes errores. Si bien el término PEG comprende tanto a los recién nacidos de peso bajo como de longitud reducida, puede ser de utilidad diferenciar tres grupos dentro de los PEG: de peso reducido (índice ponderal bajo), de longitud reducida o de peso y longitud disminuidos (10). Esta clasificación permite orientar mejor el diagnóstico etiológico y el riesgo futuro de morbilidad cardiovascular.

3. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO.

La tasa de prematuridad varía en función del país (1,11), habiendo surgido un incremento en las últimas dos décadas, aumentando en EE.UU. un 36%, pasando de 9,4 a 12,3 por 100 nacidos vivos entre 1981 y 2008, y en Dinamarca aumentó un 22%, pasando de 5,2 a 6,3 por 100 nacidos vivos entre 1995 y 2004 (12,13). Este incremento de la prematuridad se debe casi exclusivamente a los prematuros tardíos (14).

En España, en el año 2012, según los datos obtenidos por el Grupo de Trabajo SEN 34-36 de la SENEo, la tasa de prematuridad fue del 9,1%, y de ellos el 71% eran prematuros tardíos, un 6,5% de la población total (15).

Aunque la razón del incremento de los prematuros tardíos y moderados en las dos últimas décadas no es bien conocida, se han postulado varias teorías. Entre ellas, se incluye la mejor evaluación de los riesgos (tanto maternos como fetales) y así la decisión del momento de inducciones electivas y cesáreas para reducir los resultados adversos en el feto, el incremento de la edad materna, y el incremento en la tasa de gestaciones múltiples. Existe una creciente preocupación sobre el tratamiento más invasivo y sin una clara indicación, ya sea por petición de paciente, o incluso por comodidad del obstetra o la familia (3).

Existen una serie de factores de riesgo asociados al parto prematuro tardío y moderado. Muchas de éstas variables no son modificables, pero es importante conocerlas para tener en cuenta aquellos casos con mayor riesgo (3). Entre estos factores se encuentran:

- Gestaciones múltiples.

Entre las gestaciones múltiples ha habido un incremento en la tasa de pretérmino tardíos y moderados con respecto a las gestaciones simples. Entre 1990 y 2008 la tasa de nacimientos simples de pretérmino tardíos se incrementó un 14,7% siendo este incremento alrededor del 27% en gestaciones múltiples (16). Gran parte de este incremento de la tasa se debe al retraso del parto más prematuro y a un incremento del uso de técnicas de reproducción asistida. La proporción de gestaciones múltiples por técnicas de reproducción asistida es bastante alta (aproximadamente un 48%) pero la contribución de las técnicas de reproducción asistida a la tasa de nacimientos prematuros es más limitada; sólo el 1% de los nacidos en EE.UU. en 2006 fueron a través de técnicas de reproducción asistida. Estas técnicas también se asocian con un riesgo incrementado de parto pretérmino en gestaciones simples, pero no se sabe con certeza si es la técnica de reproducción asistida o la causa de infertilidad subyacente lo que incrementa el nacimiento pretérmino (17).

- Malformaciones congénitas:

Se asocian con un incremento en la tasa de parto prematuro (3). Un estudio multiestatal en los EE.UU., desde 1995 a 2000, mostró que los nacidos entre 32 y 36 semanas de gestación tenían más del doble de riesgo de presentar malformaciones congénitas que los nacidos a término. El riesgo fue 5 veces más alto en aquellos con menor edad gestacional (18).

- Edad materna:

La distribución de la edad materna en el nacimiento prematuro tiene una morfología en U, siendo más frecuente la tasa de prematuros tardíos entre los menores de 20 años y los mayores de 35 años (3). El incremento del riesgo en madres mayores de 35 años parece debido a un aumento de la prevalencia de comorbilidades, tales como la diabetes e hipertensión, así como un aumento de gestaciones múltiples y el uso de técnicas de reproducción asistida. Entre las madres adolescentes, el riesgo incrementado de nacimiento pretérmino tardío parece ser debido a inmadurez biológica, a menor nivel socioeconómico y factores de riesgo conductuales tales como el consumo de tabaco. El incremento en la tasa de partos pretérmino desde 1990 ha ido más a favor de madres mayores y, en menor medida, de madres adolescentes (19).

- Raza y etnia:

En EE.UU. existe un incremento de la tasa de parto pretérmino tardío en madres de raza negra no hispánica (11,3%), seguido de indias americanas o nativos de Alaska (9,7%), hispánicos (8,8%), blancos no hispanicos (8,2%), asiáticos (7,9%), habiendo un patrón similar para los prematuros moderados. Las razones de esta disparidad no son bien conocidas, pero el acceso a la sanidad, la calidad de la misma, y otros determinantes tales como la pobreza, el medioambiente, las comorbilidades y los factores genéticos, tienen su influencia (3,20). A igualdad de ventajas socioeconómicas, existe un aumento del parto prematuro en mujeres de raza negra, no estando bien clara la causa y siendo un tema importante a investigar (21,22). En nuestro país, esta diferencia racial y/o étnica no está descrita.

4. CAUSAS DEL PARTO PRETÉRMINO

El parto prematuro es la vía final de una compleja y heterogénea colección de factores maternos y fetales. Aproximadamente dos tercios de todos los nacimientos simples prematuros ocurren de forma espontánea, a menudo sin causa conocida, y aproximadamente un tercio son el resultado de la intervención médica, con objeto de proteger la salud de la madre o del recién nacido.

Las complicaciones del embarazo que llevan al parto prematuro son múltiples, complejas y varían según la edad gestacional. Por ejemplo, la insuficiencia placentaria se vuelve cada vez más importante conforme avanza la gestación, debido a la mayor demanda de oxígeno y nutrientes durante un período crucial del crecimiento fetal. Los riesgos de algunas complicaciones maternas también aumentan más tarde en el embarazo, como la hipertensión, preeclampsia, diabetes y placenta previa.

Es de vital importancia diferenciar el parto prematuro tardío que ocurre de forma espontánea del que surge por indicación médica. La tasa de nacimiento prematuro tardío por indicación médica varía de un 32 a un 40% según las series (23,24), siendo hasta en un 56% de los casos no basados en la evidencia (24).

La morbilidad materna ha sido relacionada con el parto prematuro tardío, siendo principalmente responsables los problemas endocrinológicos (entre ellos, más frecuentes disfunciones tiroideas y diabetes), seguidos por los estados protrombóticos, no encontrándose diferencias entre los nacidos de forma espontánea y los nacidos por indicación médica.

El antecedente de nacimiento prematuro tardío y presentar malos antecedentes obstétricos (tres o más abortos, pérdida fetal en el segundo trimestre, malformación fetal mayor anterior, o anomalía cromosómica anterior), se ha asociado al nacimiento de hijo pretérmino tardío (23,25). Las mujeres con indicación de parto prematuro tardío fueron de edad más avanzada y nulíparas y esto, sumado al mayor número de embarazos múltiples y al progreso y proliferación de técnicas de reproducción asistida, se ha asociado al incremento de prematuros tardíos (3). Las complicaciones obstétricas más frecuentemente asociadas al parto pretérmino tardío han sido los estados hipertensivos del embarazo que, junto al retraso del crecimiento intrauterino, han sido responsables del 40% de los partos de pretérminos tardíos médicamente indicados (23).

El miedo al nacimiento vía vaginal por parte la mujer, la presunción errónea de la madurez fetal a las 34 semanas de gestación, la morbilidad materna relacionada con la gestación (preeclampsia, diabetes), la conveniencia de la madre y/o de la familia, son motivos asociados al aumento de la prematuridad tardía (6).

Un 30-40% de los nacimientos de prematuros tardíos son debidos a la intervención médica, excluyendo los partos prematuros espontáneos y por rotura de membranas y son llamados "prematuros iatrógenos" (26).

Son indicaciones con evidencia científica para finalizar la gestación: la eclampsia grave, la restricción del crecimiento intrauterino con signos de pérdida del bienestar fetal, el desprendimiento de placenta, las alteraciones persistentes de la frecuencia cardiaca fetal, la colestasis con valor de sales biliares superior a 40 micromol/L y la ruptura uterina (27). Otras situaciones menos graves o que se alejan de las anteriores deben revisarse si ante ellas se realiza el parto prematuro. Existe algún autor que apunta el beneficio en el descenso de los abortos con los partos prematuros "iatrogénicos", aunque los datos no respaldan la asociación (28).

La decisión obstétrica de finalizar el embarazo debe sopesar los riesgos de continuar con el embarazo en un ambiente uterino subóptimo con respecto a los riesgos del parto prematuro. Por tanto, comprender los riesgos del parto prematuro moderado y tardío es fundamental para tomar una decisión correcta (3,29).

5. PREVENCIÓN DE LA PREMATURIDAD.

El principal objetivo de la prevención es conseguir que la gestación llegue a término. El hecho de prolongar una semana más la gestación justifica los esfuerzos, ya que, por cada semana más de gestación, desciende proporcionalmente la morbilidad y mortalidad inicial.

La prevención se puede hacer a diferentes niveles:

- Prevención primaria. Con el desarrollo de campañas que revisen los protocolos obstétricos de indicaciones de parto prematuro, para así evitar los prematuros tardíos de conveniencia.
- Prevención secundaria. Identificar a las pacientes con alto riesgo de parto pretérmino tardío (comorbilidad, edades en extremos, antecedentes de hijo prematuro, malos antecedentes obstétricos, etc).
- Prevención terciaria: cuando el parto tiene lugar, administrar tocolíticos para frenar las contracciones uterinas. En caso de imposibilidad de frenar el parto, retrasarlo unas horas permite administrar corticoides a la gestante que producirán beneficio clínico en el recién nacido, entre otros, respiratorio.

6. MORTALIDAD NEONATAL E INFANTIL POR PREMATURIDAD.

La tasa de mortalidad estimada en varias cohortes y metaanálisis de las mismas es mayor en prematuros tardíos que en nacidos a término (RNT). El riesgo de muerte neonatal es 5,9 veces superior en prematuros tardíos que en RNT y el de muerte infantil de 3,7 veces superior (30). En el periodo neonatal inmediato (0-6 días de vida), en el periodo neonatal

tardío (7-27 días) y en el periodo postneonatal (28-364 días) es de 6, 3 y 2 veces mayor en los pretérminos tardíos que en los nacidos a término (30-38).

Esta mortalidad disminuye a medida que aumenta la edad gestacional, como así lo demuestra el estudio de McIntire et al., siendo la tasa de mortalidad por cada 1000 nacimientos del 1,1, 1,5, y 0,5 a las 34, 35 y 36 semanas comparados con 0,2 a las 39 semanas de gestación (32).

Un estudio longitudinal demostró que la tasa de mortalidad en estos niños es más alta que en los nacidos a término, desde la lactancia hasta la infancia tardía (6-12,9 años), presentando un RR (riesgo relativo) ajustado (IC 95%) 1,2 (0.89-1.6) para niños y del 1,5 (1.0-2.1) para niñas.

Esta mortalidad es independiente del peso al nacer, aunque los nacidos de bajo peso, presentan una mortalidad más alta, incluso tras la exclusión de anomalías congénitas (33). A pesar de que los recién nacidos grandes para la edad gestacional presentan un riesgo incrementado de mortalidad infantil a las 38 semanas de gestación, el ser pequeño para la edad gestacional, tiene mayor impacto. Así, después de excluir los recién nacidos con anomalías congénitas, los prematuros tardíos, tanto de sexo masculino como femenino, pequeños para su edad gestacional, tienen 14 y 6 veces más riesgo de morir en el primer año de vida que los nacidos a término (34).

Se ha descrito el doble de riesgo de muerte neonatal cuando el nacimiento del prematuro tardío y moderado es por indicación médica comparado con los nacidos de forma espontánea. Aquellos partos con complicaciones obstétricas (polihidramnios, oligohidramnios, incompetencia cervical, prolapso de cordón) tuvieron el doble de riesgo de muerte neonatal comparados con aquellos en los que no hubo registro de estas complicaciones (3).

Debido a la mayor prevalencia de nacimientos prematuros tardíos, este grupo contribuye de forma más significativa a la mortalidad general neonatal e infantil que los prematuros moderados (35).

Las causas más frecuentes de muerte neonatal son por orden de frecuencia: las malformaciones congénitas, inmadurez, sepsis, complicaciones maternas y el síndrome de muerte súbita del lactante.

En cuanto a las causas de mortalidad infantil, sigue estando en primer lugar las malformaciones congénitas, seguidas del síndrome de muerte súbita del lactante, los accidentes, enfermedades del sistema circulatorio, hipoxia intrauterina y asfixia al nacimiento (36).

7. MORBILIDAD EN EL PERIODO NEONATAL.

La tasa de morbilidad neonatal es 7 veces mayor en los pretérminos tardíos, comparados con los recién nacidos a término (22% frente al 3%), llegando en alguna cohorte hasta el 30% (37,38). Esta tasa se duplica en los bebés por cada semana de edad gestacional que baje de 38 semanas (39), siendo del 16,8% a las 36 semanas de gestación, del 38,2% a las 35 semanas y del 59,7% a las 34 semanas (38). Desde la sala de partos tienen mayor necesidad de reanimación, sobre todo con bolsa y mascarilla (40). El 44% de los casos presenta más de una condición patológica.

Está relacionada con el riesgo de hipotermia, hipoglucemia, dificultad respiratoria, apneas y necesidad de soporte respiratorio, dificultades en la alimentación, enterocolitis necrotizante, nutrición parenteral, hemorragia cerebral, ictericia con necesidad de fototerapia e infección (14,30,37).

Además de la edad gestacional, que es el factor principal, existen otros factores de riesgo a tener en cuenta que aumentan la morbilidad: ser PEG, gestación múltiple, ausencia de administración de corticoides prenatales, nacer por cesárea urgente y presentar hemorragia preparto. Otros con menos impacto en la morbilidad pero también relacionados son: los estados hipertensivos del embarazo, diabetes materna, enfermedad materna pulmonar, cardíaca o renal, asfixia perinatal (test Apgar menor de 7 a los 5 minutos), sexo masculino, minoría racial o étnica, bajo nivel educativo materno, primíparas o grandes multíparas y tabaquismo materno (3,38).

Los problemas más frecuentes en estos pacientes son: la hiperbilirrubinemia con necesidad de fototerapia (18% frente al 2,5% en RNT, $p < 0,001$) y la dificultad respiratoria (4,2% frente al 0,1%, $p < 0,001$) que incluye membrana hialina, taquipnea transitoria (TTRN), neumotórax, y neumonía. También presentan hipoglucemia (6,8% frente al 0,4%, $p < 0,001$), sepsis (0,4% frente al 0,04, $p < 0,001$), inestabilidad térmica, hemorragia intraventricular (0,2% frente al 0,02%, $p < 0,001$) y problemas de alimentación, con lenta ganancia ponderal, pérdida excesiva de peso y necesidad de suplementación con fórmula (41).

Morbilidad respiratoria.

La tasa de compromiso respiratorio por todas las causas, en un estudio publicado en 2011, fue del 10,5% en el prematuro tardío frente al 1,13% en los nacidos a término, presentando 17 veces más riesgo de dificultad respiratoria al nacer (42). La incidencia de síndrome de distrés respiratorio fue del 10,5% a las 34 semanas versus 0,3% a las 38; la de TTRN fue del 6,4% a las 34 semanas vs 0,4% a las 38; neumonía 1,5% vs 0,1% y la del fallo respiratorio fue del 1,6% vs 0,2% (43).

La vulnerabilidad respiratoria de los prematuros tardíos se asemeja más a la de los grandes prematuros, menores de 32 semanas, que a la de los nacidos a término (44). Esta morbilidad respiratoria está fuertemente relacionada con la edad gestacional, independiente del tipo de parto, mostrando los nacidos a las 34 semanas un incremento 10 veces mayor de la misma con respecto a los nacidos a término (45).

El nacimiento ocurre en la etapa sacular del desarrollo pulmonar, y aunque al nacimiento no presenten problemas respiratorios, sí tienen alterada la función pulmonar durante la infancia (46-48).

Enfermedad de la membrana hialina (EMH).

El riesgo de síndrome de distrés respiratorio o EMH está incrementado 40 veces en los nacidos a las 34 semanas de gestación y 22, 9 y 3 veces a las 35, 36 y 37 semanas, respectivamente (43). Se produce por déficit de surfactante pulmonar. Su incidencia es tanto mayor cuanto menor es la edad gestacional (superior al 60% en RN con edad gestacional inferior a 28 semanas, del 10 al 20% a las 34 semanas, e inferior al 5% a partir de las 36 semanas de edad gestacional). Además del déficit de surfactante, se han descrito alteraciones en la bomba de sodio en el epitelio nasal de pacientes con esta enfermedad, hecho que, si sucede lo mismo en el epitelio alveolar, podría estar implicado en su patogenia (49).

La dificultad respiratoria comienza en la misma sala de partos o en las primeras horas de vida y la radiografía de tórax muestra un patrón característico con pulmones poco aireados y bajo volumen pulmonar (atelectasia difusa), al que se añaden datos que se correlacionan bien con la gravedad. Radiológicamente, se distinguen cuatro grados o tipos de gravedad creciente siendo el tipo IV el "pulmón blanco" (50).

Además de posibles complicaciones pulmonares agudas (enfisema intersticial pulmonar, neumotórax), los RN más inmaduros con EMH grave, tienen más riesgo de ductus persistente sintomático, hemorragia intraventricular y enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad.

Su tratamiento se basa en la presión de distensión continua y, en casos de necesidades altas de oxígeno (30-40% de F_{iO_2}), administración de surfactante. Este se puede administrar vía intratraqueal, mediante intubación y conexión a ventilación mecánica invasiva, intubación y conexión a CPAP o ventilación espontánea (INSURE), o bien en los últimos años, mediante técnicas mínimamente invasivas (MIST), que consisten en introducir el surfactante a través de una sonda fina en la tráquea mediante unas pinzas de Magill, resultando ser una técnica segura que disminuye la necesidad de oxigenoterapia y de soporte respiratorio (51).

Taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN) o mala adaptación pulmonar (52).

Es la enfermedad que se encuentra con más frecuencia, aunque en algunas series ocupa un segundo lugar, tras el síndrome de distrés respiratorio. Así, según *Hibbard*, la incidencia de TTRN fue del 6,3% a las 34 semanas de gestación frente al 0,3% a las 39 semanas (43), aunque en el estudio de Demestre Guasch, esta fue del 9,5% frente al 0,95%, siendo el riesgo de TTRN 13 veces mayor para el pretérmino tardío con respecto al nacido a término (37). Se produce por retraso en la reabsorción del líquido pulmonar tras el nacimiento. También se denomina síndrome de pulmón húmedo o distrés tipo II (52). Afecta tanto a RN pretérmino como a término, frecuentemente con antecedentes de parto por cesárea, sedación materna, asfixia o aspiración de líquido amniótico claro (53).

En las primeras 4-6 horas de vida, el cuadro clínico puede ser indistinguible de una EMH, pero en la evolución se observa que las necesidades de oxígeno suplementario no continúan aumentando, raramente superan el 40% y a las 36-48 h suele estar resuelto o quedar una mínima polipnea residual. La afectación del estado general y la alteración hemodinámica son poco relevantes, y en la gasometría se observa, sobre todo, retención de CO₂ leve o moderada. En la radiografía de tórax aparecen pulmones bien aireados o ligeramente hiperinsuflados, con condensaciones perihiliares bilaterales prominentes que se extienden hacia la periferia del pulmón, asociado con frecuencia a líquido en cisuras o pequeños derrames pleurales (50,54). En las primeras 8-12 horas de vida la radiografía de tórax puede no ser concluyente para diferenciar EMH tipo I y TTRN. Los datos de laboratorio, hemograma, PCR, etc., no muestran alteraciones sugestivas de infección (55).

Distrés respiratorio leve.

En la clasificación de Hjalmarson, se incluye este cuadro caracterizado por signos clínicos de dificultad respiratoria durante las 3-6 primeras horas de vida sin que se observen alteraciones radiológicas ni gasométricas significativas y con una evolución autolimitada y uniformemente favorable. Las diferencias con las formas más leves de TTRN son muy tenues y destacan más por las alteraciones gasométricas y por la evolución cronológica de los síntomas (55).

Neumonía.

La incidencia a las 34 semanas de gestación es del 1,5% frente al 0,1% a las 39 semanas (43). Los factores que condicionan este incremento del riesgo de infección respiratoria son: desarrollo pulmonar interrumpido e incompleto, inmadurez del sistema inmunitario, y la infección fetal como causa subyacente en muchos casos del parto prematuro. También contribuye a la infección la ventilación mecánica invasiva (56).

La etiología bacteriana (*Streptococo agalactiae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, etc.) es la más habitual, pero ante un cuadro clínico compatible y cultivos habituales negativos o antecedentes epidemiológicos sugestivos también debe ser investigada la posibilidad de infección por especies de *Candida*, virus de diferentes tipos cada vez más frecuentemente reportados, u otras bacterias menos frecuentes tales como: *Mycoplasma*, *Chlamydia* o *Ureaplasma urealyticum* (57-60). Los síntomas respiratorios pueden ser inicialmente predominantes e indistinguibles de una EMH o TTRN, pero muy tempranamente, ya desde las primeras horas de vida, en los casos graves aparecen signos y síntomas de sepsis y shock con acidosis metabólica, mala perfusión periférica, gradiente térmico central periférico aumentado y tendencia a presentar pausas de apnea. La hipertensión pulmonar persistente neonatal con cortocircuito derecha-izquierda a través del ductus arterioso y/o el foramen oval puede complicar aún más el cuadro en los casos más graves. La existencia de antecedentes de infección o fiebre materna, de rotura prematura de membranas y/o de corioamnionitis, puede orientar el diagnóstico. La radiografía de tórax es inespecífica y muestra patrones similares a la EMH, TTRN, condensaciones bronconeumónicas de distribución irregular o incluso un patrón miliar. El recuento y la fórmula leucocitarias con un cociente neutrófilos inmaduros/totales aumentado y un incremento de PCR, procalcitonina u otros marcadores de infección, permiten orientar el diagnóstico e iniciar tempranamente un tratamiento antibiótico empírico hasta recibir los resultados de los cultivos (55).

Apneas.

Se define, como todo aquel episodio de ausencia de flujo respiratorio superior a 20 segundos de duración, independientemente de la repercusión clínica que presente, o bien, episodios de menor duración pero acompañados de bradicardia y/o desaturación. Los prematuros tardíos presentan con más frecuencia apneas de la prematuridad (del 1,6% a las 34 semanas frente al 0,02% a las 39) (43), pero esta tasa puede subir según los autores hasta el 2,3% en los prematuros tardíos (34 hasta las 36 semanas completas) frente al 0,05% en los nacidos a término, suponiendo un riesgo 14 veces mayor para el prematuro tardío (37).

Estos episodios se deben a un control de la respiración inmaduro, debido a que durante las últimas seis semanas de gestación hay cambios en el desarrollo del tronco del encéfalo con respecto al origen y proliferación neuronal, vías de migración neuronal, arborización dendrítica, sinaptogénesis, crecimiento axonal y mielinización. Estos cambios se traducen en la madurez para controlar la vía aérea superior y del volumen pulmonar, los reflejos laríngeos y los mecanismos de control químico de la respiración y el sueño. Con frecuencia también presentan dificultad en la coordinación entre respiración y alimentación (61).

Hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN).

Se caracteriza por una presión arterial pulmonar elevada tras el nacimiento que condiciona un cortocircuito derecha-izquierda a través del conducto arterioso y/o el foramen oval. Aunque pueden existir diversos factores etiológicos, la HPPN se observa sobre todo asociada a otros procesos pulmonares como el síndrome de aspiración meconial (SAM), sepsis, hipoplasia pulmonar o EMH (55). Es más probable en los nacidos entre las 34 y 37 semanas de gestación que desarrollan dificultad respiratoria que en los mismos a las 32 semanas. Esto es debido a un mayor desarrollo del músculo liso en la pared de los vasos sanguíneos pulmonares (62). La incidencia de hipertensión pulmonar persistente fue del 0,38% en los prematuros tardíos frente al 0,08% en los nacidos a término (43).

La sospecha clínica se basa en la existencia de una patología pulmonar de base con hipoxemia grave que no responde al tratamiento. Algunos casos idiopáticos, en los que no se observa patología pulmonar significativa en la radiografía, podrían ser debidos a mal

alineamiento de los capilares pulmonares, tratamiento prenatal con antiinflamatorios no esteroideos u otros factores. El grado de hipertensión pulmonar, la localización de los cortocircuitos y el diagnóstico diferencial con una cardiopatía congénita se establecen mediante ecocardiografía. La existencia de *shunt* ductal se confirma si existe diferencia entre PaO₂ (> 15 mmHg) o SatO₂ (> 4%) preductal y posductal (55).

Escapes aéreos.

Se produce con más frecuencia en el período neonatal que en cualquier otra época de la vida y aparece relacionado con diferentes características del desarrollo pulmonar. Las formas más frecuentes son el neumotórax, el neumomediastino y el enfisema intersticial pulmonar.

La incidencia de escape aéreo es de 0,8% para los neumotórax a las 34 semanas, frente al 0,07% a las 40 semanas (43). El neumopericardio, el enfisema subcutáneo, el neumoperitoneo y el aire intravascular de origen pulmonar, son hallazgos menos frecuentes y que suelen asociarse a alguna de las formas inicialmente citadas de aire extraalveolar y a patología pulmonar de base grave. La patogenia más aceptada es una rotura alveolar y posterior disección de las vainas perivasculares con emigración del gas a alguna de las diferentes cavidades (55).

El neumotórax puede producirse de modo espontáneo, tras maniobras de reanimación, tras aspiración meconial o asociados a episodios de aspiración de alimento. Su frecuencia aumenta en RN que precisan ventilación asistida, especialmente inmaduros o con enfermedad pulmonar grave cuando se requieren presiones inspiratorias elevadas (63). La sospecha clínica se basa en hipoventilación del lado afecto y desplazamiento de los tonos cardíacos hacia el lado sano, y la radiografía de tórax permite estimar la cantidad y distribución (anterior, lateral, subpulmonar) del aire en la cavidad pleural. El neumomediastino se caracteriza clínicamente por la auscultación de tonos cardíacos muy débiles y alejados, en ocasiones más audibles en la región epigástrica o subxifoidea. La radiografía de tórax muestra un halo de aire adyacente o sobre la silueta cardíaca. En la proyección lateral se observa hiperlucencia retrosternal y la forma de vela de la silueta tímica. El neumopericardio produce clínicamente una disminución de intensidad de los

tonos cardíacos, acompañada de compromiso hemodinámico en los casos graves. La radiografía de tórax muestra una cámara de aire que delimita la silueta cardíaca, separada de la membrana pericárdica (55).

Necesidad de apoyo ventilatorio.

La gravedad de la enfermedad respiratoria depende de la edad gestacional, por tanto, el prematuro tardío, tiene mayor susceptibilidad a sufrir enfermedades respiratorias graves o de peor pronóstico que los nacidos a término, y de esta gravedad, dependerá la actitud y el tratamiento necesario. El 29% precisan cuidados intensivos neonatales y el 13% presenta fallo respiratorio grave (64). Estos niños presentan más necesidad de ventilación mecánica invasiva e intubación endotraqueal (RR 4,9, IC 95%: 2,8-8,6), de presión positiva continua en las vías aéreas (RR 9,8, IC 95%: 5,1-18,8), mayor necesidad de oxígeno en cánulas nasales (RR 24,4, IC 95%: 5,1-116,1), y de surfactante (RR 16,6, IC 95%: 14,7-18,8) (42).

Morbilidad metabólica.

Es la más frecuente en estos niños, ocupando el primer puesto la hiperbilirrubinemia con necesidad de fototerapia (41).

Hipotermia.

La temperatura corporal central normal de un recién nacido es de 36,5-37,5°C. Se define hipotermia como la temperatura corporal por debajo de 36,5°C, independientemente de la edad gestacional. De acuerdo a su severidad, es leve cuando la temperatura corporal está entre 36-36,5°C, moderada si está entre 32-35,9°C y grave si se encuentra por debajo de 32°C (65).

Los prematuros tardíos son especialmente vulnerables al estrés por frío debido a su pobre barrera epidérmica, a una mayor relación entre la superficie y el peso al nacer que los nacidos a término, y a la mayor frecuencia de intervenciones en la sala de partos sobre estos

neonatos. Tienen menor capacidad para generar calor a partir del tejido adiposo pardo, menor depósito de tejido adiposo blanco para aislarse del frío, junto a inmadurez de la función hipotalámica termorreguladora (14). Otros factores que promueven la pérdida de calor son: el amplio gradiente de temperatura entre el recién nacido y la temperatura ambiente de la sala de partos; las pérdidas por evaporación desde la superficie mojada del neonato y las pérdidas por conducción hacia superficies frías sobre las que se coloca el bebé (65).

El riesgo de presentar hipotermia es casi 11 veces superior en los prematuros tardíos que en los RNT (42). La inestabilidad térmica en los prematuros tardíos puede extenderse desde el nacimiento hasta las primeras horas y días de vida. Las intervenciones en la sala de partos para minimizar la pérdida de calor se deben adaptar a la edad gestacional y a las necesidades de asistencia después de nacer. Así, en la sala de partos, se recomienda la misma protección que en los nacidos a término: secar rápidamente la superficie corporal mojada con toallas precalentadas, tapar la cabeza con un gorro, contacto piel con piel (en pecho o abdomen de la madre) para así favorecer el inicio precoz de la lactancia materna. Existen factores de riesgo perinatales que pueden aumentar el riesgo de pérdida de calor y el estrés por frío, como son: menor edad gestacional, test de Apgar bajo, y la necesidad de reanimación. De esta forma, si el prematuro tardío requiere mayor asistencia durante la transición, debemos de intervenir de forma más activa, secándolo completamente y colocarlo vestido y con gorro en la cuna térmica (66).

En todos los prematuros tardíos se aconseja evaluar la temperatura axilar en los primeros 30 minutos de vida. Se seguirá controlando cada 30 minutos durante las dos primeras horas de vida, y después cada 4 horas hasta las 24 horas. Pasado el primer día de vida, se controlará cada 6 horas hasta el alta. Debemos evaluar los signos y síntomas de estrés por frío en el recién nacido: taquipnea, apnea, bradicardia, cianosis o palidez, cutis reticulado, letargia... garantizar un ambiente térmico neutro y evitar las pérdida de calor. Si el prematuro tardío no consigue termorregularse, se encuentra predispuesto a otros problemas como la hipoglucemia y, tanto la hipotermia como la hipoglucemia, se asocian con empeoramiento del distrés respiratorio. En muchas ocasiones, la clínica inducida por el estrés por frío puede

malinterpretarse como signos de sepsis, lo cual obliga al ingreso del recién nacido y despistaje de infección (14,66).

Hipoglucemia e hipocalcemia.

El riesgo de hipoglucemia es 3 veces mayor en los prematuros tardíos que en los a término, y la incidencia aumenta con la disminución de la edad gestacional, aunque existen estudios donde se demuestra un riesgo 7 veces mayor para los prematuros tardíos comparados con los nacidos a término (67,42). Este riesgo se debe a escasas reservas de glucógeno, retraso en la actividad de la glucosa 6-fosfatasa (enzima que cataliza la etapa terminal de la glucogenolisis y la gluconeogénesis), aporte enteral limitado (pobre coordinación succión/deglución, alimentación oral retrasada o inefectiva), y patologías asociadas que aumentan las demandas energéticas (estrés por frío, sepsis, hipoxia...) (14).

Tras el nacimiento, se produce un cese brusco del suministro materno de glucosa. Durante la transición a la vida postnatal, la glucemia en el recién nacido desciende, produciéndose un aumento de las hormonas contrarreguladoras y un descenso de la insulina, que comporta movilización de glucógeno y ácidos grasos. La concentración de glucosa en plasma alcanza su punto más bajo a la hora de vida y se recupera a las 2-4 horas de vida postnatal. En el recién nacido humano, se cree que la glucosa suministra el 70% de la energía que necesita el cerebro, de forma que las necesidades energéticas del cerebro están parcialmente cubiertas con sustratos alternativos. La hipoglucemia sintomática ocurre cuando hay un desequilibrio entre el suministro y la demanda de glucosa y sustratos alternativos, de forma que la concentración plasmática de glucosa en la que los recién nacidos presentan clínica es muy variable (68). Tenemos que tener presente que los mecanismos de compensación responsables de proteger al cerebro de episodios de hipoglucemia, todavía no están totalmente desarrollados, pudiendo representar resultados adversos en el neurodesarrollo.

Debemos identificar las circunstancias perinatales que incrementan el riesgo de hipoglucemia en el prematuro tardío, tanto las maternas (hipertensión, diabetes, obesidad, fármacos tocolíticos, administración de glucosa intravenosa antes y durante el expulsivo, parto prolongado o dificultoso) como las fetales y neonatales (signos de pérdida del

bienestar fetal, crecimiento intrauterino retardado, gestación múltiple, Apgar a los 5 minutos menor a 7, inestabilidad térmica, sepsis, distrés respiratorio, policitemia/hiperviscosidad) (69,14).

Para la prevención de la misma se recomienda establecer precozmente la lactancia materna y ser alimentado en la primera hora de vida y, como se considera grupo de alto riesgo de hipoglucemia neonatal, se aconseja el cribado en todos los prematuros tardíos asintomáticos tras la primera toma. En caso de que nos encontremos ante un prematuro tardío asintomático, el objetivo glucémico debe ser $\geq 40\text{mg/dl}$ durante las primeras 4 horas de vida. Si la glucemia es $< 25\text{ mg/dl}$, debemos iniciar glucosa intravenosa, mientras que si se encuentra entre $25\text{-}40\text{ mg/dl}$, debemos volver a alimentar y comprobar glucemia a la hora; si tras realimentación persiste baja, debemos aportar glucosa intravenosa. Entre las 4 y 24 horas de vida, el objetivo glucémico en el prematuro tardío será $\geq 45\text{mg/dl}$, debemos alimentarlo cada 2-3 horas y controlar la glucemia pre-toma. Si la glucemia cae por debajo de 35 mg/dl , se debe iniciar glucosa intravenosa, mientras que si se encuentra entre $35\text{-}45\text{ mg/dl}$, debemos realimentar y comprobarla en una hora; si entonces persiste baja, iniciaremos glucosa intravenosa. En caso de que el prematuro tardío se encuentre sintomático y la glucemia sea $< 40\text{mg/dl}$, debemos iniciar aporte de glucosa intravenosa ya que comporta alto riesgo neurológico (69).

Con respecto a la hipocalcemia, los prematuros tardíos presentan 13 veces más riesgo que los nacidos a término (70). La definición de hipocalcemia en el periodo neonatal varía en función de la EG, de forma que en los RNT o RNPT con peso al nacer $>1500\text{ g}$, presentan hipocalcemia cuando el calcio total sérico está por debajo de 8 mg/dl o el calcio iónico por debajo de $4,4\text{ mg/dl}$. Para los RNPT de muy bajo peso al nacer, se define hipocalcemia un valor de calcio sérico por debajo de 7 mg/dl o calcio iónico por debajo de 4 mg/dl . Este desorden metabólico se define precoz cuando ocurre antes de las 72 horas de vida, o tardío si ocurre pasado este tiempo. En los pretérmino tardíos suele manifestarse de forma precoz, como en el resto de prematuros. Así, un tercio de los prematuros y la mayoría de los $<1500\text{ g}$ al nacer, tienen concentraciones bajas de calcio sérico durante los dos primeros días de vida. Los factores que contribuyen a esta caída incluyen: hipoalbuminemia (disminuye solo calcio sérico), reducción de la ingesta debido al bajo consumo de leche, la posible respuesta

alterada a la PTH, el aumento de los niveles de calcitonina y el aumento de las pérdidas urinarias que acompañan a la excreción renal de sodio (disminuyen calcio sérico e iónico). La mayoría de estos niños están asintomáticos, porque suele ser mayor el descenso de calcio sérico que el iónico y muchos de ellos presentan acidosis metabólica leve que tiende a elevar el calcio iónico. Los pretérmino tardíos con retraso del crecimiento intrauterino (RCI) tienen mayor riesgo de hipocalcemia debido en parte a la disminución de la transferencia de calcio a través de la placenta. Si la gestación cursa con diabetes o sufren asfixia perinatal, aumenta el riesgo de hipocalcemia (71).

Dificultades en la alimentación

Junto a la hiperbilirrubinemia, son los problemas más comunes en los prematuros tardíos, según la revisión de Teune et al. El riesgo de dificultades en la alimentación fue 6,5 veces superior en estos niños con respecto a los RNT (42). Aunque el tracto digestivo continúa desarrollándose durante toda la gestación, los prematuros tardíos se adaptan rápidamente a la alimentación enteral, pero la coordinación orobucal, los mecanismos de deglución, la función peristáltica y los controles de los esfínteres (esófago, estómago e intestino) son inmaduros. Esta inmadurez puede conducir a dificultades en la coordinación succión-deglución, dificultad para establecer una lactancia exitosa, inadecuada ganancia ponderal y favorecimiento de una deshidratación durante la primera semana de vida, pudiendo precisar infusión endovenosa de líquidos (68,72).

Las recomendaciones para una lactancia materna exitosa se basan en:

- Conocer las intenciones de la madre respecto a la lactancia materna, así como su experiencia y nivel de conocimientos.
- Asesoramiento e información sobre las ventajas de la lactancia materna. Especial atención y apoyo a primíparas y a madres con experiencia previa desfavorable de lactancia materna.
- Facilitar contacto piel con piel precoz e ininterrumpido tras el nacimiento, preferiblemente hasta la primera toma (73).

- Ofrecer 10-12 tomas diarias.
- Monitorización diaria de signos vitales, diuresis y deposiciones.
- Apoyo al inicio de la lactancia.
- Valoración diaria de al menos una toma de leche materna:
 - Por un profesional adiestrado (consultor en lactancia preferiblemente).
 - Coordinación de succión, deglución y respiración.
 - Ingesta de leche y vaciado de mamas.
- Pezoneras de silicona, si succión ineficaz o escasa transferencia de leche (74).
- Solucionar dudas y ansiedades maternas.
- Control diario de peso.
- Evitar pérdida excesiva de peso, que no debe superar el 3% el primer día de vida o el 7% en los 3 primeros días (75).
- Suplementos bajo prescripción médica. Preferiblemente de leche de la propia madre, leche materna donada o fórmula artificial, individualizando en cada caso. Utilizar sonda en el pecho, vasito, técnica de *fingerfeeding* o biberón, dependiendo de las habilidades maternas e intenciones en el tipo de alimentación del recién nacido (76).
- Iniciar extracción periódica de leche materna, preferiblemente en las primeras 12 horas de vida, si madre e hijo son separados. Hasta conseguir lactancia adecuada, recomendar vaciado completo de los pechos tras cada toma.
- Asesoramiento en técnicas de extracción.
- Establecer una política en el Centro respecto a lactancia materna, conocida por todos los profesionales. Los neonatos nacidos en los hospitales que se adhieren a los *Diez pasos para una feliz lactancia materna* tienen una mayor posibilidad de la

lactancia materna exclusiva. Para este fin, el personal sanitario debe conocer dicho documento (77) y promover la adhesión del centro a los 10 pasos de la IHAN (78).

- Formación de los profesionales implicados en el asesoramiento a las madres en particular y de todo el personal sanitario.
- Soporte y apoyo para las madres que no consiguen una adecuada lactancia o no optan por la misma. Adiestramiento en la preparación de fórmulas.
- Seguimiento estrecho de dificultades con la lactancia en los primeros 10 días de vida por personal cualificado, o hasta haberse establecido satisfactoriamente una lactancia eficaz con ganancia de peso adecuada.

Ictericia e hiperbilirrubinemia.

La ictericia es un concepto clínico aplicado al color amarillento de la piel y mucosas ocasionado por el depósito de bilirrubina. La hiperbilirrubinemia es un concepto bioquímico que indica una cifra de bilirrubina plasmática superior a la normalidad. Clínicamente se observa en el recién nacido cuando el valor sobrepasa la cifra de 5 mg/dl (79).

Los prematuros tardíos tienen el doble de riesgo de desarrollar ictericia que los nacidos a término. Presentan concentraciones de bilirrubina sérica más altas, ictericia más prolongada y con un pico más tardío (entre el quinto y el séptimo día). Todo ello se debe a la inmadurez y al retraso en el desarrollo de las vías de conjugación de la bilirrubina, que, sumado a las dificultades de alimentación, puede conducir a un retraso en la resolución de la recirculación enterohepática de la bilirrubina (14). El porcentaje de ictericia que requirió fototerapia es de un 14-18% en pretérmino tardíos frente a un 1,4-2,5% en los nacidos a término, siendo el riesgo desde 3 a 5 veces mayor en los prematuros tardíos en función de la cohorte estudiada (42,37,30).

Es la primera causa de reingreso hospitalario en la primera semana de vida, seguida de las dificultades en la alimentación, representando del 68 al 84% de los reingresos en el periodo neonatal (80,81). Así, ante la misma cifra de bilirrubina, el riesgo de daño cerebral inducido

(encefalopatía aguda por bilirrubina y Kernicterus) es mayor en el prematuro tardío debido a la relativa inmadurez de la barrera hematoencefálica, a concentraciones más bajas de la proteína transportadora de la bilirrubina y al riesgo aumentado de enfermedad concurrente. Por el contrario, la clínica de la encefalopatía por bilirrubina en los prematuros tardíos es más sutil que en los nacidos a término (82,83).

Definimos kernicterus o ictericia nuclear, al hallazgo patológico de tinción amarilla intensa de las neuronas y la necrosis neuronal de los núcleos de los ganglios basales y el tronco cerebral. La encefalopatía aguda por bilirrubina es un síndrome clínico en presencia de hiperbilirrubinemia grave, de letargo, hipotonía y succión débil que puede progresar a hipertonia (con opistótonos y retrocolis) con llanto agudo y fiebre y, finalmente, evolución a convulsiones y coma. La encefalopatía crónica por bilirrubina es el resultado de las secuelas clínicas de la encefalopatía aguda, que se presenta con parálisis cerebral atetoide con o sin convulsiones, retraso en el desarrollo, déficit auditivo, trastornos oculomotores, displasia dental y retraso mental.

Hablamos de hiperbilirrubinemia grave, cuando nos encontramos un nivel de bilirrubina sérica total superior a 340 mmol/L (19,8 mg/dl) en cualquier momento, durante los primeros 28 días de vida. Es crítica cuando esta concentración supera los 425 mmol/L (24,5 mg/dl) (84). Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia severa en el recién nacido (tabla 1)(84,85). Tienen en común un riesgo atribuible por separado muy bajo, pero son útiles cuando se combina con el análisis de bilirrubina sérica.

Tabla 1. Factores de riesgo de hiperbilirrubinemia severa.

Factor de riesgo	OR en comparación con el resto de población
Ictericia con menos de 24 horas	No claro
Ictericia antes del alta	No claro
Menor gestación (menos de 38 semanas)	Para 36 semanas, 1,9 a 7,7
Hermano previo con hiperbilirrubinemia severa	4,8
Hematomas visibles	2,6
Cefalohematoma	3,6
Sexo masculino	1,3 a 1,7
Edad materna mayor de 25 años	2,6
Asiático o Europeo	5,2 o 1,2, respectivamente
Deshidratación	Depende de la severidad
LM exclusiva y parcial	Muy variable

Se puede predecir la hiperbilirrubinemia severa siguiendo el normograma de Bhutani (86). En aquellos niños a término y prematuros tardíos con test de coombs directo negativo, la concentración de bilirrubina al alta (entre 18 horas y 3 días de vida), puede predecir una medida de bilirrubina mayor al percentil 95 (el percentil 95 corresponde a 17,5 mg/dl después de 96 horas de vida) . Según el estudio realizado por Bhutani et al., cuando la concentración de bilirrubina se encuentra por debajo del percentil 40 en el momento de la medición, sin otros factores de riesgo de hiperbilirrubinemia, no hubo casos de

concentración posterior mayor al percentil 95. Cuando se encuentra entre el percentil 40 y 75, sólo el 2,2% de los niños desarrolló una concentración mayor al percentil 95, y cuando la concentración es superior al percentil 75, el 12,9% de los recién nacidos posteriormente supera el percentil 95 (87).

Al incluir la edad gestacional, se mejora la predicción de hiperbilirrubinemia severa, de forma que, aquellos nacidos con menos de 38 semanas de gestación, con niveles de bilirrubina sérica por encima de percentil 75, así como los nacidos a término con concentraciones por encima de percentil 95, contienen un riesgo superior al 10% de desarrollarla (88).

Se recomienda tener conocimiento del grupo sanguíneo, Rh materno y test de Coombs de la madre y recién nacido, ya que, si es positivo, aumenta la probabilidad de hemólisis e ictericia isoimmune. Es aconsejable realizar medición de bilirrubina sérica o transcutánea a todos los recién nacidos en las primeras 72 horas de vida; si esto no ha tenido lugar, es recomendable realizar la medición coincidiendo con la prueba del talón para el screening metabólico. Si el niño no requiere tratamiento, es aconsejable trazar los resultados de bilirrubina y el momento en que se tomó en un normograma (para seguimiento por su pediatra). Si es dado de alta antes de las 24 horas de vida, se aconseja revisión a las 24 horas por pediatra o enfermero con experiencia en cuidados neonatales, aunque si presenta ictericia en las primeras 24 horas de vida debemos determinar la bilirrubina sérica.

El bilirrubinómetro transcutáneo es un método aceptable para determinar la bilirrubina, teniendo en cuenta que subestima unos 2-2,5 mg/dl la bilirrubina sérica por encima de 12mg/dl. Debemos tener en cuenta que el pico de bilirrubina máxima ocurre entre el quinto y el séptimo día en los prematuros tardíos y debemos informar a los padres tanto de la ictericia como de la pérdida excesiva de peso para que acudan a su pediatra para valoración. No debemos interrumpir la lactancia materna con la fototerapia, aunque hay estudios que demuestran que los bebés lactados al pecho necesitan fototerapia durante más tiempo, y debemos suplementar con líquidos (oral o intravenoso) aquellos niños que, recibiendo fototerapia, se encuentren en un elevado riesgo de precisar exanguinotransfusión. Se iniciará el tratamiento si los niveles de bilirrubina sérica superan el límite superior, según horas de vida y factores de riesgo siguiendo los gráficos de Maisels y Bhutani (84,85,88-90).

Enterocolitis necrotizante (ECN).

La ECN es un desorden inflamatorio grave del intestino neonatal. La incidencia varía del 0,3 al 2,4 por cada 1000 nacidos vivos y afecta del 3-11% de los menores de 1.500 gramos al nacer. La tasa de mortalidad varía del 15 al 30% y es mayor en recién nacidos de bajo peso, grandes prematuros y aquellos que precisan tratamiento quirúrgico (91).

La tasa de ECN es del 0,4% en prematuros tardíos comparada con el 0,1% en los nacidos a término (41), siendo el riesgo 7,5 veces superior que en los a término. Por edad gestacional, el riesgo fue de 23,7 y 2,5 veces superior a las 34, 35 y 36 semanas de edad gestacional (42).

Puede presentarse con signos gastrointestinales y sistémicos y tiene un curso clínico que va de benigno a fulminante. Es clasificada en estadio I (sospecha), II (definitiva), y III (avanzada), en función de los signos sistémicos, intestinales y radiológicos, basados en los criterios de Bell y modificados por Walsh and Kliegman (91).

La fisiopatología de la ECN en el RNT y pretérmino tardío es diferente a la presentada en los grandes inmaduros. En el neonato a término supone menos del 10% del total de casos de ECN. Habitualmente aparece en el contexto de otras patologías, como problemas congénitos (enfermedad de Hirschsprung, gastrosquisis), isquemia intestinal (regional o en el contexto de cuadro asfíctico), cardiopatías congénitas o infecciones gastrointestinales (rotavirus, etc) y otras condiciones que generan isquemia intestinal (91). Se ha asociado a sepsis con cultivo positivo, a nacer PEG, a cardiopatía congénita y a encefalopatía hipóxico-isquémica. La presencia en estos pacientes de hipotensión, acidosis metabólica, trombocitopenia y neumoperitoneo, se asocia a mal pronóstico, a cirugía y a mayor tasa de mortalidad (92). Las primeras manifestaciones clínicas tienen lugar, habitualmente, en la primera semana de vida y frecuentemente en los primeros dos días de vida. En ocasiones, a diferencia de lo que ocurre en la enterocolitis necrosante del pretérmino, no se ha introducido la nutrición enteral. La mortalidad también es menor que en la enterocolitis necrosante del pretérmino (0-13% según las series) (93). El efecto protector de la leche materna ha sido demostrado en numerosos estudios. Se atribuye a sus componentes antiinflamatorios (IL-10, factor de activación plaquetaria), factores de crecimiento, eritropoyetina, lisozima, inmunoglobulinas así como, pre y probióticos que modulan la composición de microflora intestinal (91).

Necesidad de nutrición parenteral.

La nutrición parenteral ha sido más utilizada en el grupo de pretérmino tardíos por múltiples motivos (bajo peso, reposo digestivo, sospecha de ECN, trastornos electrolíticos, etc), siendo el riesgo 18 veces mayor en estos niños que en los a término, disminuyendo a medida que la edad gestacional avanza (34,91).

Morbilidad infecciosa: sepsis, meningitis y neumonía.

Existe mayor riesgo de infección y sepsis de transmisión vertical en este grupo de niños.

Los anticuerpos maternos no se transfieren totalmente antes de la semana 37 de gestación y el sistema inmunitario completa su desarrollo a lo largo del tercer trimestre y durante los primeros años de vida (14).

La presencia de otras enfermedades en las primeras horas de vida y la sintomatología inespecífica en estos pacientes, hace que sean sometidos a pruebas diagnósticas y reciban tratamiento antibiótico en ausencia de infección. Por otro lado, para identificar a recién nacidos con sospecha de infección, es necesario tener en cuenta los factores de riesgo infeccioso, la historia clínica y los resultados de las pruebas compatibles (94,95).

Los pretérmino tardíos, tienen un riesgo de sepsis 5 veces mayor en el periodo neonatal, con respecto a los nacidos a término (del 0,6 frente al 0,04-0,2%) (96,41,42).

El riesgo de sepsis clínica es 4 veces superior y el de sepsis con cultivo positivo, de 5,6 veces superior en los pretérmino tardíos que en los a término (42), habiendo un descenso en la tasa de sepsis (tanto clínica como con cultivo positivo) con el aumento de la edad gestacional en la mayoría de las publicaciones (32).

Con respecto a la sepsis de debut temprano, la incidencia es de 4,4 episodios por 1000 ingresos en UCI neonatal. Los microorganismos más frecuentes son los Gram positivos (66%), seguidos de los Gram negativos (27%) y, por último, las levaduras (0,7%). Los más

frecuentemente encontrados fueron: estreptococo de grupo B (EGB), *Escherichia coli* y *staphylococcus aureus*, siendo la mortalidad mayor en el grupo causado por Gram negativos.

En cuanto a la sepsis de debut tardío, la incidencia acumulada es de 6,3 episodios por 1000 ingresos en UCI neonatal. Se ha relacionado con pretérmino tardíos de madres jóvenes (menores de 20 años) y con test Apgar menor de 3 al nacer. La mayoría se debe a Gram positivos (59%), seguidos de Gram negativos (30%) y levaduras. Los microorganismos más frecuentemente observados son: estafilococo coagulasa negativo, *staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Como en la sepsis de debut temprano, los casos por Gram negativos, se asociaron a mayor mortalidad (56).

El riesgo de neumonía y de meningitis también es mayor en estos niños, de 3,5 y de 21 veces mayor, respectivamente (96,42,41).

Por todo este riesgo infeccioso, mayor en el periodo neonatal, son necesarias medidas preventivas. En primer lugar, se debe asegurar una profilaxis intraparto antibiótica adecuada para minimizar el riesgo de infección por EGB (tener en cuenta la disponibilidad del resultado del exudado rectovaginal materno y otros factores de riesgo como tiempo de bolsa rota y fiebre en el parto). En segundo lugar, debemos continuar con política de seguridad antibiótica, identificando los pacientes con sospecha de infección para iniciar la antibioterapia, pero retirando estos antibióticos si los cultivos son negativos y el cuadro clínico se explica por otra causa. Por último, debemos establecer protocolos de prevención de infección relacionada con la asistencia sanitaria, haciendo hincapié en la higiene de manos y no demorar la retirada de catéteres centrales y ventilación mecánica si el paciente lo permite.

Morbilidad neurológica.

La última mitad de gestación es conocida como un periodo crítico de crecimiento y desarrollo cerebral. La maduración de la sustancia blanca es incompleta en el pretérmino tardío y por ello, más susceptible a lesiones como leucomalacia periventricular.

Debemos conocer que el volumen cerebral aumenta a una frecuencia de 15 ml (1,4%) a la semana, entre la 29 y 41 semanas de gestación. A las 28 semanas, el cerebro tiene el 13% del volumen del cerebro a término y, a las 34 semanas, supone el 65% de este. La sustancia blanca se ve incrementada 5 veces entre las 35 y las 41 semanas. Más de la tercera parte del volumen cerebral del recién nacido a término se produce durante las últimas 6-8 semanas, al igual que sucede con el cerebelo. La maduración en esta última etapa de la gestación, incluye aumento de la conexiones neuronales, arborización y conexión dendrítica, aumentando las sinapsis, además de la maduración de los procesos neuroquímicos y enzimáticos que intervienen en el aumento y maduración cerebral (97).

El hecho de que la ecografía transfontanelar en esta población no se realice de forma sistemática, que estos pacientes sean candidatos de altas precoces y debido al pobre seguimiento a largo plazo, la prevalencia de otras patologías cerebrales en esta población permanece desconocida. Pero, tras valorar autopsias cerebrales de niños intervenidos de cardiopatías congénitas que presentaron hasta un 61% leucomalacia periventricular, podemos asegurar que, aunque es raro, el pretérmino tardío y el nacido a término, siguen siendo vulnerables a lesiones de la sustancia blanca. Así, es muy importante tener presente el periodo de vulnerabilidad del cerebro del pretérmino tardío que, aún siendo más maduro que el de los grandes prematuros, sigue siendo inmaduro y susceptible de daño ante condiciones adversas (97). No existe una lesión cerebral específica de este grupo de edad gestacional, pudiendo sufrir tanto lesiones que afectan a los más inmaduros, tales como la hemorragia intraventricular, y lesiones que afectan más típicamente a los nacidos a término, como la asfixia y el infarto cerebral. No existe un punto de referencia específico en la maduración cerebral, aunque procesos como la involución de la matriz germinal y maduración de la mielina ocurren en este periodo. Las neuronas de la subplaca finalizan su conectividad en este periodo y el volumen cerebral se incrementa significativamente durante el mismo (98).

Hemorragias intraventriculares (HIV).

Las HIV son una importante causa de lesión cerebral en el prematuro. Dicha lesión, está generada tanto por la HIV como por sus complicaciones más frecuentes: la hidrocefalia

posthemorrágica y la leucomalacia periventricular. Por lo general, ocurren en el prematuro y su incidencia tiene una relación inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacer. A finales de los 70, la incidencia de la hemorragia intraventricular se situaba entre el 40 y 50%, pero con el desarrollo de la neonatología y su especialización, se fue reduciendo hasta el 20-25% en la actualidad.

La clasificación más extendida es la realizada inicialmente por Papile en 1978 y modificada por Volpe:

- Grado I: hemorragia sólo en la matriz germinal.
- Grado II: hemorragia intraventricular relleno el 10-50% del ventrículo.
- Grado III: hemorragia intraventricular relleno más del 50% del ventrículo.
- Grado IV: afectación parenquimatosa que requiere por parte del ecografista una descripción de la zona y el tamaño del parénquima afecto.

Las hemorragias intraventriculares, son debidas a la fragilidad de la matriz germinal de los recién nacidos prematuros junto a la inestabilidad y a la mala autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. Entre los factores de riesgo prenatales está la corioamnionitis, la no administración de corticoides antenatales y la asfixia prenatal. Dentro de los neonatales y postnatales, están la prematuridad, las alteraciones de la coagulación, el distrés respiratorio, la hipotensión, la hipoxia y la hipercapnia.

Se suelen presentar de forma asintomática generalmente, siendo diagnosticadas por screening ecográfico pero, en algunas ocasiones, puede presentarse de forma intermitente o de inicio brusco y catastrófico.

Aunque menos frecuente, hay estudios que describen una incidencia de hemorragias intraventriculares entre 3,3 y 6,3% en el grupo de pretérmino de 30-34 semanas. Aún así, no existen recomendaciones clínicas específicas para realizar cribaje ecográfico en este rango de edad. Por ello, se debe mantener vigilancia intensiva y descartar hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuros a partir de las 30 semanas de gestación, ante

cambios en el estado neurológico o respiratorio, o que presenten condiciones asociadas a hemorragia intraventricular (99).

Leucomalacia periventricular (LPV).

La LPV es la lesión neuroanatomopatológica subyacente de una gran parte de alteraciones y discapacidades cognitivas, motoras y sensoriales que se observan en niños prematuros. Se define morfológicamente por dos componentes histopatológicos: un componente necrótico focal en la región periventricular de la sustancia blanca cerebral, y un componente difuso caracterizado por gliosis reactiva alrededor de la sustancia blanca. Cada componente tiene diferentes resultados histopatológicos: los focos necróticos evolucionan a quistes que, normalmente terminan colapsándose y finalmente forman cicatrices focales, correlacionándose bien con la parálisis cerebral (déficit motor); la lesión difusa está constituida por astrocitos hipertróficos, seguida de una pérdida de oligodendrocitos y de una disminución global del volumen de la mielina de la sustancia blanca, y se correlaciona con anomalías del comportamiento y cognitivas observadas en la LPV. En estudios cuantitativos de RNM craneal, se confirma que la LPV comporta una lesión con destrucción mucho más difusa y lenta para el cerebro en desarrollo, con daños neuronales y en la sustancia blanca (97).

Estos niños también pueden sufrir *infartos cerebrales* arteriales en relación con émbolos placentarios o bien, debido a burbujas de aire que cruzan el foramen oval, tras la canalización de vena umbilical.

En cuanto a la *asfixia*, en estos niños difiere de la ocurrida en los RNT. La lesión predominante en la asfixia de los RNT, es la necrosis neuronal selectiva de ganglios basales, tálamo, brazo posterior de cápsula interna, pudiéndose extender a sustancia blanca intervascular, afectando más o menos corteza blanca o gris. Por otro lado, en la asfixia de los grandes inmaduros existe una detención en el paso de pre-oligodendrocitos a oligodendrocitos, por su aumentada sensibilidad a la isquemia, dando lugar a una mielinización cerebral reducida afectando sobre todo a la sustancia periventricular

(leucomalacia periventricular). Si el daño es más extenso, se afectan también los oligodendrocitos, glía, axones, dando como resultado quistes, que se asocia, aunque poco, con necrosis neuronal en tálamo, ganglios de la base y núcleo dentado cerebelar. La lesiones de la sustancia gris implicadas en la lesión difusa de la sustancia blanca, ha llevado a la expresión "encefalopatía de la prematuridad" por Volpe. Existe poco conocimiento de la lesión neuropatológica en la asfixia de los pretérmino tardíos y moderados, pudiendo tratarse de una necrosis neuronal o de una detención en la maduración de pre-oligodendrocitos, o bien, tratarse de una combinación de ambos procesos. Los datos publicados hasta la fecha son escasos. En la pequeña cohorte de Haynes et al, se demostró que los prematuros tardíos, presentaron necrosis periventricular focal y gliosis reactiva difusa con activación microglial en la sustancia blanca circundante. Las lesiones de la sustancia gris ocurrieron en aproximadamente un tercio de los lactantes con LPV y fueron más frecuentes en el tálamo, globo pálido y núcleo dentado del cerebelo (100). La incidencia de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) moderada o severa en pretérmino tardíos es de 5 casos por cada 1000 recién nacidos vivos (101). La hipotermia moderada terapéutica se podría aplicar en casos seleccionados de asfixia en pretérminos moderados y tardíos (102).

Con respecto a la morbilidad neurológica, se ha descrito un aumento del riesgo de esta en el periodo neonatal, concretamente de hemorragia cerebral (grado I y II) y convulsiones. En los resultados publicados por Melamed et al, donde compara pretérmino tardíos (de embarazos simples y parto espontáneo) con nacidos a término, la media de convulsiones en el periodo neonatal fue de 0,4 en los pretérmino y de 0,1 en los a término (41). El estudio de cohortes de McIntire and Leveno coincide en el aumento de la hemorragia intraventricular grado I y II, siendo de 0,5, 0,2, 0,06 y 0,01 a las 34, 35, 36 y 39 semanas de gestación, encontrando significación estadística, no existiendo tal significación para los grados mayores de hemorragia (32). En la revisión sistemática de Teune et al, el riesgo relativo de HIV grado I-IV fue de 4,9 y de HIV grado I-II del 8,4. Igualmente, para las HIV de mayor grado y para las convulsiones no hubo diferencias significativas (42). En la cohorte realizada en Taiwan por Tsai et al, se describe un porcentaje de leucomalacia periventricular del 0,2% en pretérmino tardíos frente al 0,02% en nacidos a término (96). Por ello, los estudios

diagnósticos de imagen como la ecografía transfontanelar se precisan más frecuentemente en estos niños que en los a término (103).

8. MORBIMORTALIDAD EN EL PRIMER AÑO DE VIDA Y EDADES POSTERIORES.

Mortalidad infantil.

La tasa de mortalidad infantil es 2-3 veces superior en niños nacidos entre 34-36 semanas de gestación comparada con los nacidos a término (3,42). Como se ha comentado anteriormente, este grupo etario contribuye más a la mortalidad infantil que los prematuros moderados (32-33 semanas), debido a la mayor prevalencia de nacimientos prematuros tardíos (35). Las causas más frecuentes de mortalidad infantil son: las malformaciones congénitas, el síndrome de muerte súbita del lactante, los accidentes, las enfermedades del sistema circulatorio, la hipoxia intrauterina y la asfixia neonatal (36).

Reingreso hospitalario.

Los pretérminos tardíos tienen mayor tasa de reingreso hospitalario, siendo 2 o 3 veces superior a los nacidos a término. En el periodo neonatal, el 80% de los reingresos, suceden en los primeros 5 días tras el alta hospitalaria y los factores de riesgo son: estancia hospitalaria menor a 4 días, lactancia materna, origen asiático y primogénito. Durante este periodo, las causas más frecuentes de reingreso son la hiperbilirrubinemia y los problemas de alimentación (representando el 68 y 84% de los reingresos neonatales, respectivamente). La tercera causa más frecuente de reingreso es la infección, seguida de los problemas respiratorios (80).

Durante el primer año de vida, el riesgo de hospitalización es superior al esperado entre las 35 y la 37 semanas de gestación (104), siendo del 15% en pretérmino tardíos frente al 8% en los a término. Las causas más frecuente son las enfermedades respiratorias (bronquiolitis y neumonía), seguidas de los problemas digestivos (105).

Con respecto a la morbilidad que presenta este grupo de niños, se ha descrito mayor prevalencia de fallo de medro, retraso ponderal, infecciones respiratorias, asma, y anomalías del desarrollo neurológico (106).

Morbilidad respiratoria durante el primer año de vida.

El prematuro tardío presenta mayor susceptibilidad a presentar infecciones respiratorias, incluida la infección grave por el virus respiratorio sincitial (VRS). Los factores que favorecen esta situación son, por una parte, la interrupción del desarrollo pulmonar que ocurre durante el tercer trimestre de gestación, y por otro lado, la inmadurez del sistema inmunitario (107).

Durante el tercer trimestre de gestación es cuando tiene lugar un mayor crecimiento y maduración pulmonar. Se produce un aumento en el número de bronquios, se forman los alveolos, los capilares rodean los espacios aéreos, se adelgaza el intersticio alveolar y los neumocitos tipo 2 producen surfactante, produciéndose un rápido aumento del volumen pulmonar y de la superficie alveolar. La interrupción del desarrollo antes de la 36 semanas de gestación da como resultado: menor capacidad pulmonar residual, distensibilidad pulmonar y disminución del flujo espiratorio forzado, con alteración del intercambio gaseoso, que se mantiene durante los dos primeros años de vida aunque no hayan tenido enfermedad respiratoria significativa. El menor diámetro de vía aérea de los pretérmino de 33 a 35 semanas con infección VRS se ve más reducido debido al acúmulo de tejido necrótico, aumento de la producción de moco y la formación de tapones de moco, que empeora el distrés respiratorio.

La tasa de ingresos debida a infección por VRS en niños mayores de 35 semanas de gestación, no es diferente que la de los nacidos a término, pero esta tasa es ligeramente superior (RR 1,8) en niños nacidos entre la 30 y las 35 semanas de gestación. Se ha demostrado protectora de infección por VRS, la lactancia materna, la higiene de manos, la inmunización frente al virus de la gripe en familiares, la no asistencia a guardería durante el primer año y evitar la exposición al humo del tabaco (108).

Tras la hospitalización por infección respiratoria por VRS, los niños nacidos entre la 32-36 semanas de gestación, presentan una tasa de rehospitalización dos veces mayor, estancias hospitalarias 3 veces más prolongada, y el doble de visitas ambulatorias, comparado con los niños de igual edad gestacional que no sufrieron infección por VRS (44).

Tras las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP), la Sociedad Española de Neonatología (SENeo), ha actualizado las recomendaciones para el uso del palivizumab como profilaxis en las infecciones graves por VRS, de forma que incluye a los prematuros de 32 a 34+6 semanas que reúnan dos criterios mayores: edad cronológica menor de 10 semanas al inicio de la estación (nacidos a partir del 6 Agosto inclusive) y con al menos un hermano que acude al colegio o guardería (108,109). A pesar de las recomendaciones anteriores donde se postula la SENeo, sigue existiendo controversia con respecto al uso del pavilizumab en los pretérminos por encima de las 29 semanas de gestación. Existen estudios donde se demuestra que en los nacidos entre las 29 y 32 semanas completas, sin patología crónica, disminuye la tasa de hospitalización por VRS pero aumenta la tasa de hospitalización por bronquiolitis VRS negativa, y en aquellos nacidos entre las 33 y 36 semanas no existen diferencias significativas (110).

La patología respiratoria supone la causa más frecuente de rehospitalización durante el primer año de vida (tras 15 días después del alta al nacer) en estos niños, comparada con los nacidos a término (15 frente al 7,9%) (105).

Se ha demostrado la relación entre la prematuridad tardía y el aumento del riesgo de asma persistente o sibilantes recurrentes (OR 1,3-1,7), uso de corticosteroides inhalados (OR 1,6) y del número de consultas por causas respiratorias agudas (111).

Síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL).

Se define como muerte súbita de un niño menor de un año, que ocurre aparentemente durante el sueño y que permanece sin explicación después de la realización de una minuciosa investigación *post mortem*, que incluye la práctica de la autopsia, el examen del lugar del fallecimiento y la revisión de la historia clínica (112). Los prematuros tardíos tienen

un riesgo dos veces mayor de sufrir muerte súbita comparado con los nacidos a término, siendo la tasa de muerte súbita de 1,37 muertes por 1000 recién nacidos vivos para los pretérmino de 33 a 36 semanas de EG, frente a 0,69 muertes por cada 1000 recién nacidos vivos para los de 37 o más semanas de EG (113).

La incidencia de episodios amenazantes para la vida es del 8-10% para los prematuros, frente al 1% o menos en los nacidos a término. Así, en el estudio Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation, el 86% de los niños que experimentaron estos episodios habían nacido entre las 34 y 37 semanas (114).

Los factores de riesgo de SMSL se diferencian en maternos, del niño y ambientales (tabla 2) (112).

Tabla 2. Factores de riesgo de Síndrome Muerte Súbita del Lactante.

Factores maternos	Hábito tabáquico en madre
	Edad materna menor a 20 años
	Consumo drogas durante la gestación
	Complicaciones obstétricas: anemia, desprendimiento de placenta, etc.
Factores dependientes del niño	Prematuridad y bajo peso al nacer
	Hermano de una víctima de SMSL
	Gemelaridad
	Antecedente de apnea
Factores ambientales	Posición en decúbito prono/de lado durante el sueño
	Dormir en superficie plana, colecho, etc.

Así, en los prematuros tardíos, se suman varios factores de riesgo como son: su propia prematuridad, la incidencia mayor de bajo peso para la EG, la gemelaridad y los antecedentes de apneas, comparados con los nacidos a término (112).

Problemas neurológicos: Retraso psicomotor (RDPM), parálisis cerebral infantil (PCI), retraso mental y otros problemas de conducta.

El término desarrollo psicomotor (DPM) se emplea para definir el progreso del niño en diferentes áreas (lenguaje, motor, manipulativo, social) durante los primeros 24-36 meses

de vida, por tanto, el retraso psicomotor (RDPM), es la adquisición lenta o anormal (cualitativamente alterada) de los primeros hitos del desarrollo. No es una enfermedad o trastorno en sí mismo, sino la manifestación clínica de patologías del SNC, debidas a trastornos genéticos y/o factores ambientales con especial incidencia en el desarrollo psicomotor del niño. Para tipificar el RDPM, debemos conocer el desarrollo psicomotor normal del niño, la edad media de alcance de los hitos del desarrollo señalados, su variación y los márgenes de normalidad.

El retraso madurativo neurológico o RDPM representa la expresión de una amplia variedad de situaciones, en las que se evidencia un retraso en la adquisición de habilidades cognitivas, motoras, sensitivas, conductuales, y casi siempre relacionadas con un retraso en el inicio del lenguaje.

Debemos diferenciarlo de la regresión psicomotriz, que tipifica un problema preocupante, en el que el niño ha mostrado un DPM normal y posteriormente aparece una pérdida evidente de adquisiciones ya alcanzadas, frecuentemente acompañada de nuevos signos neurológicos, deficitarios o anormales. Por otro lado, debemos diferenciar el RDPM global, que tipifica un DPM enlentecido o anormal en todas las áreas del desarrollo, del RDPM parcial, que apunta de forma particular a un área específica como la afectada. Su distinción puede dirigir el diagnóstico del problema de base. Estas separaciones a veces no son sencillas, ya que la información obtenida está sujeta a la subjetividad familiar, los procesos intercurrentes pueden alterar transitoriamente el propio desarrollo y la clínica puede variar a lo largo del tiempo con el desarrollo del niño. Además, en un RDPM global, existe siempre un área más afectada que otras, mientras que en un RDPM parcial, se suele asociar un cierto retraso en otras áreas (por ejemplo, en un retraso significativo del lenguaje se condiciona la adaptación social de niño que lo sufre).

Un RDPM no siempre es patológico o anormal, pero puede ser también la antesala de graves problemas del desarrollo físico y cognitivo del niño.

Por otro lado, debemos tener en cuenta a la hora de valorar el RDPM, las variantes de la normalidad que existen sin carácter patológico, como son: pinza entre el dedo pulgar y el medio, la marcha de pie sin pasar por la fase de gateo, el desplazamiento sentado sobre nalgas o apoyando una rodilla y el pie de la otra extremidad o rodar sobre sí mismo, la

marcha de puntillas las primeras semanas o meses tras el inicio de la deambulaci3n, la rotaci3n persistente de la cabeza, el retraso simple de la marcha con signo de "sentarse en el aire", tartamudeo fisiol3gico entre los 2 y 4 a1os y las dislalias fisiol3gicas hasta los 4-5 a1os.

Existen dos circunstancias especiales en la valoraci3n del DPM, que son, el ni1o hospitalizado durante estancias prolongadas en el primer y segundo a1o de vida y el reci3n nacido prematuro. En este 3ltimo, se alcanzar3n los hitos del DPM m3s tarde que en los nacidos a t3rmino; por ello, para valorar la normalidad del desarrollo psicomotor deber3 emplearse la edad corregida, sobre todo los primeros 24 meses de vida.

El diagn3stico de retraso madurativo es evolutivo y no debe ser usado para definir una situaci3n definitiva, ya que se asume una posibilidad de evoluci3n a la normalidad. Por lo tanto, los pacientes de riesgo como los reci3n nacidos prematuros tard3os sin lesiones neurol3gicas aparentes, deben ser seguidos para poder determinar aquellos con retrasos en la maduraci3n frente a aquellos con d3ficits definitivos (115,116).

Para evaluar el DPM, existen escalas de desarrollo que permiten al pediatra facilitar este seguimiento. La impresi3n subjetiva de un retraso en el desarrollo es insuficiente, por lo que es importante conocer y utilizar un test de cribado (Denver, Haizea-Llevant) y escalas del desarrollo (Bayley, Batelle, McCarthy...), que sistematizan la exploraci3n y evitan que se deje de valorar alg3n aspecto, aumentando la detecci3n de los trastornos del desarrollo antes de entrar al colegio. Como todo instrumento psicom3trico, son solo una herramienta auxiliar en la evaluaci3n junto con la exploraci3n neurol3gica y el examen f3sico completo del ni1o. Son 3tiles para tener una referencia objetiva del desarrollo en relaci3n a los est3ndares, diferencian bien a los sujetos con RDPM y suelen desglosar las diferentes 3reas (motriz, manipulativa, sociabilidad y lenguaje), destacando las disarmon3as entre ellas. Por otro lado, las escalas dan un cociente de desarrollo (CD) que alerta cuando no es satisfactorio, aunque su poder predictivo del coeficiente intelectual (CI) futuro es escaso, por tanto, no existe correlato fiable con el CI del ni1o mayor (116,117).

Las más frecuentemente utilizadas son:

- Escala de Desarrollo Infantil de Bayley (BSID): evalúa el desarrollo infantil desde el nacimiento hasta los 2,5 años. Aportan un índice de desarrollo mental. Existen otras versiones con mayor cobertura etaria pero no están baremadas en nuestro país. Se compone de tres subescalas: escala mental, que evalúa el desarrollo cognitivo y la capacidad comunicativa; escala de psicomotricidad, que pondera coordinación motora y motricidad fina de manos y dedos; y la escala comportamental, que mide la conducta del niño e interacción con su entorno.
- Test de Screening de Desarrollo de Denver (DDST): es la escala de evaluación del desarrollo infantil más empleada. Se trata de un registro o cuestionario que valora 4 áreas: motora-gruesa, motora-fina adaptativa, personal-social y lenguaje. Es útil para detectar RDPM, no para medir o cuantificar, ni para diagnosticar. Es aplicable de 0 a 6 años, pero tiene mayor rendimiento de 2 a 3. No aporta ningún índice. Se traza una línea vertical que marca la edad del niño y se evalúan todas aquellas tareas que son atravesadas por la línea o bien que estén ligeramente a la izquierda de ésta, si antes no se evaluaron. Se considera fallo cuando un ítem no se realiza a la edad en la que lo hace el 90% de los niños de la muestra de referencia. Se considera anormal cuando existen dos o más fallos en dos o más áreas, o dos fallos en un área y un fallo en otra y la línea de edad no cruza ninguno de los ítems aprobados. Es dudoso si existe fallo en varias áreas o dos en una sola. Es irrealizable cuando por otros factores como el miedo, sueño o enfermedad el resultado es dudoso o anormal porque el niño rechaza hacer la prueba. En estos casos (anormales, dudosos o irrealizables), se reevaluarán en 1 o 2 meses, y de persistir, se derivará al especialista en Neuropediatría. Esta escala posee una sensibilidad (S) del 56-83% y una especificidad (E) del 43-80% (116). La versión II del test de Denver ha mostrado validez, fiabilidad y consistencia interna, con una S del 89% y una E del 92%, siendo una prueba de detección adecuada para usarla en los niños españoles, como queda demostrado en el estudio de Beltrán et al. (118).

- Test de Haizea-Llevant. Similar al DDST en su sistema de evaluación y estimación de áreas comprometidas. Elaborada de forma específica en niños españoles hasta los 4 años (116).

En general, no se debe calificar como RDPM a un niño con una sola evaluación anormal, sino repetirlo en 1 o 2 meses y, una vez confirmado, derivar al especialista.

La historia clínica debe ser completa, recogiendo de forma detallada el DPM del paciente, los antecedentes personales de forma minuciosa, haciendo hincapié en los datos relacionados con el periodo neonatal (Apgar, peso al nacer, calidad de succión y llanto, resultados del screening metabólico, presencia de hipotonía o crisis en los primeros días de vida, problemas respiratorios y otros problemas), otras enfermedades posteriores como convulsiones (febriles/afebriles), meningoencefalitis, TCE severos, cardiopatías, etc. No olvidar tampoco los antecedentes familiares (déficits intelectuales, TEA, trastornos psiquiátricos, epilepsia). En la exploración física, debe realizarse un examen general que incluya: exploración de rasgos dismórficos, el perímetro cefálico, el desarrollo ponderoestatural, características de la piel, desarrollo óseo, visceromegalias y cualquier otro dato que llame la atención. La historia clínica y la exploración física completa y minuciosa serán las que orientarán el diagnóstico y la consecuente realización de exploraciones complementarias oportunas (116).

En general, los niños de cualquier EG, tienen riesgo potencial de presentar problemas en el neurodesarrollo. La prevalencia de RDPM varía en función del test utilizado y de la población de estudio. La Academia Americana de Pediatría (AAP) estimó que entre el 12 y el 16% de los niños americanos presentaron trastornos del desarrollo o del comportamiento (119). Se ha descrito una tasa de RDPM en población de Pelotas (Brasil) del 21,4% en 2004, en áreas pobres de China del 39% y en una población de Florida del 2,9% en recién nacidos a término sanos y del 4,2% en pretérminos tardíos sanos (120-122). La prevalencia de estas secuelas en los pretérmino tardíos se encuentra entre la de los grandes prematuros y la de los nacidos a término. Como el impacto de los nacimientos prematuros es muy grande y cada vez más a expensas de los pretérmino tardíos, podemos imaginar la gran repercusión que tiene sobre los problemas del neurodesarrollo. Sin embargo, es difícil llegar a una conclusión unánime sobre los problemas del neurodesarrollo, dificultades en aprendizaje y

problemas de comportamiento, debido a la gran heterogeneidad de los estudios de cohortes (con valoración a diferentes edades, seguimientos en distintos momentos, métodos de evaluación diferentes, ajuste de factores de confusión, definiciones y gravedad de los problemas escolares publicados). Los mecanismos subyacentes a estos problemas del neurodesarrollo son la inmadurez cerebral y el daño cerebral secundario inducido por los problemas en el periodo neonatal (123).

Si más de la tercera parte del volumen cerebral se produce durante las últimas 6-8 semanas, junto con el cerebelo, y se añaden los efectos adversos de las patologías del periodo neonatal (distrés respiratorio, hiperbilirrubinemia, hemorragia cerebral, sepsis, etc.), podemos comprender el riesgo potencial de alteraciones en el desarrollo neurológico a lo largo de la infancia que puede tener este grupo de pacientes. Se conoce que las últimas 6 semanas de gestación constituye el momento crítico para el crecimiento y desarrollo del cerebro. En particular, la mielinización activa persiste en periodo pretérmino tardío y continúa 24 semanas más tras el parto. Entre 34 y 40 semanas de EG, el crecimiento significativo se observa en las circunvoluciones, surcos, sinapsis, dendritas, axones, oligodendrocitos, astrocitos y microglía, que contribuye al 50% del aumento del volumen cortical y al 25% del aumento del desarrollo cerebeloso (123). Las áreas más afectadas son: el lenguaje, motricidad fina, cognitivo, relación social y aprendizaje, presentando mayor riesgo de problemas, comparado con los nacidos a término. Por ello, una intervención precoz con estimulación adecuada, minimiza las secuelas y por ello, es necesario un atento seguimiento neurológico para detectar las alteraciones y modificar favorablemente el futuro de los niños, mejorando su adaptación social y familiar (124).

Comparado con los nacidos a término, el grupo de 34-36 semanas, presenta un riesgo 3 veces mayor de parálisis cerebral (PCI), 1,5 veces superior de retraso mental (RM) y 1,5 veces mayor de trastornos psicológicos, de conducta y emoción. En el estudio de McGowan et al. no se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a si precisaron o no cuidados intensivos al nacer (125).

Según el estudio realizado por Schonhaut et al., el riesgo de retraso psicomotor a los 18 meses, fue de 2,58 veces mayor (por el cuestionario Ages and Stages (ASQ-3)) en los pretérmino tardíos, de 3.01 en los pretérmino moderados y de 1,56 en los a término

tempranos (126). En la cohorte de Kerstjens et al., el riesgo fue de 2,2 para los pretérmino tardío a los 43-49 meses de vida (127).

La prematuridad tardía se ha asociado a déficits de la coordinación visoespacial, visomotora y de la función ejecutiva. Aunque no se ha demostrado un aumento del autismo en este grupo, son más frecuentes los problemas relacionados con el desarrollo psicológico, del comportamiento y emocional (42). En algún estudio se ha demostrado que los prematuros tardíos no tienen déficits reales a medida que maduran (128), pero en otros sugieren que este grupo de niños sanos, comparados con los nacidos a término, presentan mayor riesgo de retraso del neurodesarrollo y problemas relacionados con la escolarización durante los primeros 5 años de vida. Aún sin complicaciones neonatales, tienen mayor tasa de dificultad en el aprendizaje comparado con los nacidos a término, precisando más educación especial. Suelen tener menor rendimiento en lectura y matemáticas y suelen completar menos los estudios secundarios y universitarios (42), y los que presentaron retraso psicomotor en la guardería requerían educación especial en la edad escolar (129,122).

Debido al gran impacto que tienen los prematuros tardíos en la sociedad, la OMS y la Academia Americana de Pediatría (AAP), recomiendan una evaluación, supervisión y seguimiento a largo plazo de esta población vulnerable (4).

Por ello, es conveniente usar un método fácil y aplicable de cribado por parte de los pediatras de atención primaria y médicos de familia. El más utilizado en todo el mundo es el ASQ-3, cuestionario adaptado a cada edad, que deben cumplimentar los padres y que, a través de preguntas simples, proporcionan una puntuación y valoración del desarrollo desde los 2 meses hasta los 5 años (130,126).

En el estudio de cohortes de Demestre et al., se demuestra una mayor prevalencia de riesgo de déficit de desarrollo psicomotor a los 48 meses en los prematuros tardíos, comparado con los nacidos a término (demostrado mediante el ASQ-3, con puntuaciones menores a 250) (131). Es necesario tener presente la edad en la que se evalúa y se pasan los test y escalas a este grupo de niños. Está demostrado que, cuando se usa la edad cronológica, presentan un riesgo mayor de retraso del neurodesarrollo comparados con los a término, riesgo que disminuye si se usa la edad corregida (132). No se ha estudiado aún si el bajo índice de desarrollo mental (IDM) a los 12 y 18 meses que presentan los prematuros

tardíos en la escala mental de Bayley-II, se correlaciona con aquellos niños que presentan dificultades cognitivas en la edad escolar (133); pero aquellos niños con retraso del neurodesarrollo (y scores más bajos en el cuestionario Ages and Stages (ASQ) and Child Behaviour Checklist (CBCL)), presentaron una tasa más alta de problemas de comportamiento y emoción a la edad de 4 años (134).

Desarrollo ponderoestatural durante el primer año de vida.

El retraso ponderoestatural se ha definido de distintas formas, sin tener una clara y consensuada definición en la actualidad. Tenemos que pensar en él, cuando el peso descende por debajo de 2 desviaciones estándar (DS) para la edad y sexo, cuando el peso descende más de 2 DS a lo largo del tiempo o cuando el peso para la talla está por debajo del 80% de la mediana. Como causas, diferenciamos las exógenas, siendo la desnutrición la causa más frecuente en países del tercer mundo, y por otro lado están las causas endógenas, donde entran las enfermedades prenatales (prematuridad, síndrome polimalformativos, PEG), infecciones, enfermedades crónicas y los problemas digestivos (vómitos, malabsorción, etc.) (135).

La ausencia de ganancia ponderal o la pérdida aguda de peso, produce una disminución del peso para la talla conocido como wasting (delgado, consumido). Cuando la situación se cronifica, acaba afectándose la talla, que se reduce para la edad, conociéndose como stunting (atrófico). El nacer prematuro o con retraso del crecimiento intrauterino, supone un riesgo para el retraso ponderoestatural, de forma que, un tercio de los prematuros, no se incorporarán a las curvas de peso de los nacidos a término hasta los 24 meses, a las de talla hasta los 40 meses y a las de perímetro cefálico hasta los 18 meses. El pronóstico de crecimiento en el retraso del crecimiento intrauterino (CIR) dependerá de la causa que lo originó, presentando mejor evolución con posibilidad de alcanzar un desarrollo normal el CIR asimétrico y mal pronóstico de talla el CIR simétrico (136).

La valoración del niño con retraso ponderoestatural debe iniciarse con la historia clínica completa, incluyendo antecedentes familiares con encuesta nutricional, antecedentes personales (prematuridad, pequeño para la edad gestacional, hospitalizaciones

prolongadas, enfermedades intercurrentes, sintomatología digestiva, respiratoria y/o neurológica). Debe seguirse de una exploración física por aparatos completa.

Como determinaciones analíticas, habitualmente, en el retraso ponderoestatural se precisa la determinación de hemograma y bioquímica con metabolismo del hierro, zinc, prealbúmina, albúmina, inmunoglobulinas y función hepática. La albúmina es muy buen índice del estado de la síntesis hepática pero con una vida media muy larga (21 días) y sus variaciones son lentas. La determinación de prealbúmina (vida media de 48 horas) resulta más eficaz para evaluar cambios rápidos debidos a desnutrición aguda y su respuesta al tratamiento. La determinación de factores de crecimiento, principalmente el factor de crecimiento similar a la insulina o IGF-1, a la vez que refleja precozmente los cambios nutricionales, informa sobre alteraciones del crecimiento.

Para determinar la composición corporal se disponen de diferentes métodos, como son: antropometría, bioimpedancia eléctrica (BIA), absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) y pletismografía por desplazamiento de aire (ADP) (136,137).

La valoración antropométrica permite valorar el tamaño (crecimiento) y la composición corporal del niño. Es muy útil siempre que se recojan bien las medidas y se interpreten adecuadamente (138). Las medidas básicas incluyen: peso, talla, perímetro cefálico, perímetro braquial y pliegue tricipital. La medición de los pliegues cutáneos, sirve para predecir la densidad corporal y calcular la masa grasa y la masa libre de grasa. Es uno de los métodos utilizados más comúnmente en la práctica clínica, para calcular las reservas energéticas de un individuo sano o enfermo. Tiene limitaciones inherentes a la técnica que incluyen la variabilidad interobservador, variaciones en la compresión del pliegue, cambios en la densidad corporal con la edad, y la incertidumbre de una adecuada relación entre grasa subcutánea y grasa interna. Cuando son realizadas por personal entrenado y se usa una ecuación específica, el error de la determinación de la grasa corporal se supone que no es mayor del 5% (137). Una vez recogidas las medidas del niño, para interpretarlas, es necesario contrastarla con la de sus progenitores y con el patrón de referencia (mediante percentiles o calculando puntuaciones Z). Para entender esta valoración antropométrica, debemos conocer la diferencia entre patrón de crecimiento y estándar de crecimiento.

Los estándares de crecimiento representan la distribución de una medida antropométrica en una población y reflejan su estado de nutrición. Constituyen una herramienta muy útil para el seguimiento longitudinal de niños y permiten detectar individuos y/o grupos de riesgo nutricional. Un patrón puede constituir la "norma" a alcanzar si se elabora de una población normonutrida, o puede ser solo una "referencia" del estado de salud de una población (OMS, 1983).

Los estudios locales realizados en los distintos países, son muy útiles para conocer la situación de ese entorno determinado; sin embargo, su uso como patrón comparativo no es deseable, pues los datos estadísticos obtenidos (percentiles, etc.), dependen de la situación nutricional de la población estudiada. Es lo que se conoce como patrones de referencia (comparas al paciente con su entorno, que puede ser sano o no). Así, en los países con gran prevalencia de desnutrición, ésta se infravaloraría y el sobrepeso se sobrevaloraría, y en los países con gran número de niños con sobrepeso y obesidad, ocurrirá lo contrario.

En nuestro país, entre otros, se han difundido en los últimos años las tablas del patrón de Orbegozo (2004) y más recientemente el estudio español 2008 de Carrascosa y cols, que pone en evidencia la grave tendencia hacia la obesidad de los niños españoles. Su información es muy valiosa, pero al referirse a una población sobrenutrida, no parece recomendable utilizarlos para realizar comparaciones. En Europa se ha elaborado un patrón multicéntrico pero solo para niños de 0-5 años (Euro-Growth 2000). Recientemente, la OMS ha desarrollado y propuesto unos nuevos estándares de referencia internacional, que incluyen las medidas de peso, longitud/estatura, perímetro craneal, perímetro del brazo y pliegues tricipital y subescapular y los cálculos de la relación peso/talla y del índice de masa corporal (IMC). Estos estándares de crecimiento son el resultado de un estudio intensivo que inició la OMS en 1997 para elaborar un nuevo patrón internacional para la evaluación del crecimiento físico, el estado nutricional y el desarrollo motor de los niños, desde su nacimiento hasta la edad de cinco años. El resultado ha sido el Estudio multicéntrico sobre el patrón de crecimiento (EMPC), un proyecto basado en el estudio de comunidades desarrollado durante más de quince años en múltiples países: Brasil, los Estados Unidos, Ghana, la India, Noruega y Omán.

Un aspecto fundamental del diseño del proyecto de investigación es que, los 8.440 niños incluidos en el estudio, se criaron en condiciones favorables para el crecimiento saludable, como la lactancia materna, una buena alimentación, y la prevención y control de infecciones. Además, sus madres cumplieron prácticas saludables, como no fumar durante ni después del embarazo y proporcionar una atención de salud adecuada a los niños. Este estado de salud de hijos y madres es lo que diferencia el estándar del patrón de crecimiento.

Los datos se presentan en tablas o en gráficos, tanto de percentiles como de puntuaciones Z. Para el resto de edades (5- 19 años) ha creado unas nuevas tablas, tomando como base los datos de NCHS de 1979, en las que la obesidad era muy poco prevalente y en las que se conoce que se ha alcanzado la talla máxima por el fenómeno de la aceleración secular del crecimiento (debido a las mejoras nutricionales y del medio ambiente). Incluyen peso, talla e IMC.

Adquiere importancia la velocidad de crecimiento del niño a lo largo del tiempo, pues permite evidenciar cuál es su canal de crecimiento y detectar cuándo desvía su percentil habitual. Esto aporta una información extraordinariamente importante para interpretar el crecimiento y estado de nutrición de un niño, de forma que niños constitucionalmente pequeños (en percentiles bajos), no deberían causar preocupación si su velocidad de crecimiento es adecuada. Así, de forma internacional, se suelen usar los estándares de crecimiento de la OMS, que son los válidos a nivel mundial. Estos estándares están publicados desde Abril 2006, y se pueden acceder a ellos a través de la web: <http://www.who.int/childgrowth/standards/es/> . Los indicadores de crecimiento que incluyen son: peso para la edad, talla para la edad, y peso para la talla. También dispone de un índice de masa corporal normalizado para los niños de hasta cinco años, así como de pautas de evolución relativas a los seis aspectos clave del desarrollo motor, entre ellos la capacidad de sentarse, mantenerse de pie y caminar (139,140).

Para la valoración de la somatometría al nacer, en función de la edad gestacional, se han utilizado en muchos centros las curvas de Lubchenco. Fueron realizadas en el año 1961, con una población de 5635 recién nacidos de raza caucásica (de Colorado) entre las 24 y 42 semanas, excluyendo a otros recién nacidos no caucásicos (141). En el año 2010 se publicaron las curvas de Olsen, basadas en una población mayor de niños ingresados en UCI

(257.855 recién nacidos entre la 22 y 42 semanas de gestación), de una muestra poblacional estadounidense más diversa racialmente y más contemporánea, encontrando diferencias importantes. Así, en las curvas de Olsen, el crecimiento medio fue mayor a edades gestacionales mayores, mientras que con Lubchenco, el porcentaje de PEG fue subestimado (salvo en niñas menores de 36 semanas de gestación donde se sobreestima) y el porcentaje de recién nacidos grandes para su EG, estuvo subestimado a edades gestacionales bajas y sobreestimado a edades gestacionales mayores (142).

Otro método para determinar la composición corporal es el análisis de la impedancia bioeléctrica (BIA). Se basa en la conducción de la corriente eléctrica a través de los tejidos biológicos. Mide la impedancia u oposición al flujo de la corriente a través de los tejidos corporales, que es baja en el tejido magro donde se encuentran los líquidos intracelulares y los electrolitos, y alta en el tejido graso, por lo que es inversamente proporcional al agua corporal total (143).

Para entender el funcionamiento del BIA debemos recordar algunos principios de electricidad. Así, un circuito eléctrico de corriente alterna, está definido por cuatro parámetros: intensidad, voltaje, impedancia y frecuencia de alternancia. La impedancia, expresa la oposición del circuito al paso de la corriente y su unidad de medida es el ohmio. La unidad de medida de la intensidad es el amperio, la del voltaje es el voltio y la de la frecuencia es el hercio (ciclos/segundo). La ley fundamental de electricidad que relaciona la impedancia con la intensidad y el voltaje, es la ley de Ohm: $\text{impedancia} = \text{voltaje} / \text{intensidad}$. Cuando la corriente eléctrica alterna circula por un medio, la impedancia depende en parte de la facilidad del medio para conducir la corriente, y es proporcional a la resistividad o mala conductividad del medio. Si el circuito eléctrico contiene además condensadores (sistemas constituidos por placas separadas por un medio aislante, en los que se acumula la carga eléctrica, que se libera cuando el sistema se satura), la impedancia también depende del número de condensadores que tenga que atravesar la corriente y de la facilidad de carga y descarga de éstos (capacidad). El componente de la impedancia (Z) debido a la mala conductividad del medio se denomina resistencia (R) y el componente debido a la acción de los condensadores recibe el nombre de reactancia capacitiva (X_c), o simplemente reactancia. La ecuación que las relaciona es: $(Z)^2 = (R)^2 + (X_c)^2$. El comportamiento de un circuito de corriente alterna está definido por dos ondas que tienen distinta amplitud pero la

misma frecuencia: la onda de intensidad y la onda de voltaje. Si coinciden los picos de ambas ondas, se dice que la intensidad está en fase con el voltaje. Cuando en el circuito hay condensadores, la carga y descarga de éstos, provoca un retraso de la onda del voltaje con respecto a la onda de intensidad, y se dice que la corriente está desfasada. Este desfase se expresa en forma de ángulo y se denomina ángulo de fase (ϕ). La tangente de ϕ es X_c/R . Por tanto, la bioimpedancia representa la oposición de un medio biológico al paso de una corriente alterna, y tiene los componentes de resistencia y reactancia. La resistencia está condicionada por la resistividad de los diferentes tejidos a la conducción de la corriente eléctrica: los tejidos graso y óseo son malos conductores y la corriente circula mejor por los fluidos intra y extracelulares, que son soluciones electrolíticas. La reactancia es debida al efecto aislante de las membranas celulares, que se comportan como condensadores que se cargan y descargan al paso de la corriente. El sistema de bioimpedancia más común es el de cuerpo entero con cuatro electrodos: dos colocados en la extremidad inferior (dorso del pie y tobillo) y los otros dos en la extremidad superior (dorso de la mano y muñeca). Entre los electrodos distales circula una corriente alterna estable cuya intensidad es muy baja (del orden de decenas o centenas de microamperios). Entre los electrodos proximales el monitor realiza la lectura del voltaje, maneja el voltaje y la intensidad de la corriente, y es capaz de detectar el desfase entre ambos (ángulo de fase). Con el voltaje y la intensidad calcula la impedancia (por la ley de Ohm). Con la impedancia y el ángulo de fase, el monitor calcula la resistencia y la reactancia (144).

Casi todos los monitores de BIA disponibles comercialmente (llamados impedanciómetros), utilizan la configuración de cuatro electrodos (tetrapolar). La mayoría trabaja en monofrecuencia (50 kHz) pero con diferente intensidad de corriente.

El estudio sobre composición corporal en niños más aceptado hasta la fecha es el estudio de Fomon. En 1982, Fomon et al. presentaron la primera estimación de composición corporal de niños desde el nacimiento hasta los 10 años, diferenciándolos por sexo. Para el cálculo de la composición corporal al nacer, fijó el peso del recién nacido varón en 3,5 kg y el del sexo femenino en 3,350 kg. Durante los 112 primeros días de vida, eligieron datos de peso y longitud de niños alimentados con fórmula artificial. De los 3 a los 12 años, usaron los datos del Centro Nacional de Estadística, y entre los 112 días y 3 años, interpolaron los valores con

el requisito de que se asemejaran en paralelo a la forma de la curva del centro Nacional de Estadística.

Usaron datos publicados en la literatura referentes al agua corporal total (TBW), potasio corporal total (TBK), y calcio corporal total (TBCa). El TBW se determinó a partir del volumen de distribución de deuterio y el TBK del recuento total de K_{40} corporal. El TBCa fue obtenido de los estudios de Christiansen et al., que calcularon el contenido en proteínas del cuerpo (nitrógeno $\times 6.25$), asumiendo que la relación de nitrógeno y potasio es la misma a los 9 años y en la vida adulta. Se asumió también, que a los 9 años, como en el adulto, el contenido de carbohidratos es del 0,5% del peso corporal. De esta forma, llegaron a la composición corporal de referencia para recién nacidos masculinos y femeninos, con respecto al peso corporal, grasa, masa libre de grasa (peso corporal menos grasa), agua corporal total, agua extracelular y agua celular, minerales, y proteínas.

Para la estimación de la composición corporal a los 6 meses, tomaron los pesos medios para ambos sexos del Centro Nacional de Estadística, los datos de agua corporal total y de potasio corporal total. Asumieron que la proporción de contenido mineral óseo en el contenido de masa libre de grasa (FFM) es constante desde el nacimiento a los 12 meses de vida. Así, la FFM fue calculada por la suma de peso de agua, proteínas, minerales, carbohidratos, y la masa grasa fue la diferencia de peso corporal menos la FFM. Observaron que en los varones, el porcentaje de grasa corporal y la suma de grosor de pliegues cutáneos del tronco, era similar a los 6 meses y 9 años de edad, mostrando una relación lineal. A partir de los datos de grosor del pliegue cutáneo del tronco, se calculó la grasa (porcentaje de peso corporal) para cada edad, desde el nacimiento hasta los 9 años y construyó una curva para el contenido de grasa del cuerpo.

Inicialmente se especificó la composición corporal a tres edades para cada sexo y luego se emplearon interpolaciones para obtener valores para otras edades. Las tres edades son: el nacimiento, 6 meses y 9 años para los niños (con extrapolación posterior a los 10 años de edad); y el nacimiento, 6 meses y 10 años para las niñas (tabla 3 y 4) (145).

Tabla 3. Composición corporal de referencia en niños.

Edad	Masa corporal grasa (%)	Masa libre de grasa (%)	Agua corporal total (%)	Agua extracelular (%)
Nacimiento	13,7	86,3	69,6	42,5
1 mes	15,1	84,9	68,4	41,1
2 meses	19,9	80,1	64,3	38
3 meses	23,2	76,8	61,4	35,7
4 meses	24,7	75,3	60,1	34,5
5 meses	25,3	74,7	59,6	33,8
6 meses	25,4	74,6	59,4	33,4
9 meses	24	76	60,3	33
12 meses	22,5	77,5	61,2	32,9
18 meses	20,8	79,2	62,2	32,3
24 meses	19,5	80,5	62,9	31,9
3 años	17,5	82,5	63,9	31,1
4 años	15,9	84,1	64,8	30,5
5 años	14,6	85,4	65,4	30
6 años	13,5	86,5	66	29,6
7 años	12,8	87,2	66,2	29,1
8 años	13	87	65,8	28,3
9 años	13,2	86,8	65,4	27,6
10 años	13,7	86,3	64,8	38

Tabla 4. Composición corporal de referencia en niñas.

Edad	Masa corporal grasa (%)	Masa libre de grasa (%)	Agua corporal total (%)	Agua extracelular (%)
Nacimiento	14,9	85,1	68,6	42
1 mes	16,2	83,8	67,5	40,5
2 meses	21,1	78,9	63,2	37,1
3 meses	23,8	76,2	60,9	35,1
4 meses	25,2	74,8	59,6	33,8
5 meses	26	74	58,8	33
6 meses	26,4	73,6	58,4	32,4
9 meses	25	75	59,3	32
12 meses	23,7	72,7	60,1	31,8
18 meses	21,8	78,2	61,3	31,5
24 meses	20,4	79,6	62,2	31,5
3 años	18,5	81,5	63,5	31,3
4 años	17,3	82,7	64,3	31,2
5 años	16,7	83,3	64,6	31
6 años	16,4	83,6	64,7	30,8
7 años	16,8	83,2	64,4	30,3
8 años	17,4	82,6	63,8	29,6
9 años	18,3	81,7	63	28,9
10 años	19,4	80,6	62	28,1

Los datos en composición corporal de referencia, tanto de Fomon como de Butte, demuestran que el incremento corporal en grasa es muy marcado durante los primeros 4 y 6 meses de vida, indicando que los requerimientos de energía para el crecimiento son una fracción muy importante del total de energía requerida. Por otro lado, se demuestra que el porcentaje de agua corporal total, disminuye a lo largo de la vida, mientras que el contenido mineral óseo y el porcentaje de proteínas, aumenta (146,145).

La bioimpedancia vectorial (BIVA), descrita y validada por Kushner en 1986, entre sus grandes ventajas, radican en que es una técnica no invasiva, económicamente rentable, validada y de fácil uso rutinario, comparada con las técnicas de referencia, como densitometría ósea (DEXA) o utilización de isótopos como el deuterio o K_40 . Es segura por utilizar una corriente alterna constante de 800 A y frecuencia de 50 kHz, que no son suficientes para estimular a los tejidos eléctricamente excitables (143).

El fundamento de la BIVA establece la composición corporal (CC) a través de vectores gráficos, derivados de la resistencia-reactancia (R/Xc) sin ecuaciones.

Así, la presentación de los resultados de la bioimpedancia, como volúmenes y masas corporales, se denomina bioimpedancia convencional. Otra forma de expresar los datos bioeléctricos es mediante la construcción de un vector de impedancia, con la resistencia y la reactancia obtenidas a la frecuencia de 50 kHz (bioimpedancia vectorial). De la comparación de este vector con el correspondiente a una población sana, se consigue información del estado de hidratación y nutrición. Podemos concluir que la intensidad, el voltaje y el ángulo de fase, son los tres parámetros eléctricos que el monitor maneja en primera instancia. Con ellos, el monitor calcula la impedancia y sus dos componentes de resistencia y reactancia. Con los parámetros eléctricos y con otros datos del paciente, se calcula el valor de diversos volúmenes y masas corporales con ecuaciones de predicción (144).

La absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA), se basa en el principio según el cual, cuando un haz de rayos X pasa a través del cuerpo, el haz queda atenuado en proporción al tamaño y la composición de cada uno de los tejidos corporales. Las partes blandas, como grasa, tejido no óseo y tejido libre de grasa, restringen el flujo de rayos X en menor medida que el hueso. Este método tiene el potencial de estimar la distribución regional de la grasa

corporal, tejidos magros y densidad mineral ósea. El valor de radiación es bajo, incluso menor que el de las radiografías convencionales (137).

Para interpretar la composición corporal, los datos obtenidos deben compararse con una población de referencia. Los estudios de Samuel Fomon y Nancy Butte nos han proporcionado los modelos de referencia de niños y lactantes "universalmente aceptados" en pediatría. Siempre que se compare un sujeto con una población de referencia, se debe utilizar la información solo de manera orientativa. Lo que tiene más utilidad, es medir los cambios producidos durante la evolución del sujeto, comparándolos con la medición basal, es decir, determinar la composición corporal es más útil durante el seguimiento a lo largo del tiempo porque, en este caso, se utiliza al sujeto como su propio control, cosa que no ocurre al compararlo con una población de referencia que tiene una utilidad de limitado valor epidemiológico. Por ese motivo, lo ideal es que cualquier método que se utilice para medir la composición corporal, se haga siempre bajo las mismas condiciones (cuidando no realizar modificaciones en el horario, el material, el operador y el sujeto en las distintas mediciones con el propósito de disminuir los posibles sesgos y la probabilidad de error) (137).

Se ha descrito una mayor prevalencia de bajo peso y retraso del crecimiento en los dos primeros años de vida de los prematuros tardíos con respecto a los nacidos a término. Aunque durante este periodo de tiempo, la velocidad de crecimiento en talla es más rápida en pretérmino tardíos que en nacidos a término, esto no consigue evitar que los primeros presenten mayor prevalencia de retraso del crecimiento a los 12 y 24 meses. Así, a pesar de la desventaja en peso y talla al nacer, estos niños realizan su catch-up gradual como los RNT, pero ocurre a lo largo de los primeros 23-47 meses, por tanto, muchos de ellos presentan aún, al año y a los dos años, retraso del crecimiento (147).

En la cohorte de niños prematuros tardíos evaluada por *Goyal* et al. se aprecia un aumento del riesgo de bajo peso a los 6 y 12 meses de vida, comparado con los nacidos a término. Esta asociación se mantiene a los 18 meses, pero sin significación estadística. También se ha asociado el bajo peso a los 6 y 12 meses con nacer PEG, siendo un fuerte factor de riesgo independiente del bajo peso a los 6, 12 y 18 meses (148). En el estudio realizado por *Santos* et al. en la región de Pelotas (Brasil), los prematuros tardíos presentaron un riesgo de bajo

peso (peso a más de -2 DS) de 2,57 veces mayor a los 12 meses y de 3,36 veces mayor a los 24 meses de vida, comparados con los nacidos a término. Con respecto al retraso del crecimiento (talla a más de -2 DS), el riesgo en esta cohorte fue de 2,35 y 2,30 a los 12 y 24 meses, respectivamente (147).

Existen estudios que sugieren que el fallo de medro se asocia a resultados neurocognitivos adversos (149). Esta afirmación debe ser tomada con cautela, debido a que la ganancia rápida de peso en los primeros años de vida, se asocia con mayor riesgo de obesidad en la infancia y en la vida adulta (148).

Se ha descrito en los prematuros tardíos (sean de peso adecuado a la edad gestacional o de bajo peso), una ganancia de peso postnatal debida preferentemente al depósito de masa grasa, que permite incrementar la adiposidad total a la edad de a término, siendo esta acreción mayor que la que hubieran ganado si hubieran permanecido *in utero*. Resalta de este estudio, los resultados similares en ganancia de masa grasa en prematuros tardíos de peso adecuado y de bajo peso, ya que se esperaba que los PEG presentaran mayor masa grasa. Se especula, que la falta de mayor acumulación de grasa en los recién nacidos prematuros tardíos PEG, podría ser porque la ingesta proteica recibida y el consumo de energía fueron similares a los de peso adecuado (150).

En función del tipo de alimentación en los primeros momentos de la vida, la composición corporal también varía. Así, en la revisión sistemática de Gale et al., donde se incluyen estudios de composición corporal en recién nacidos a término sanos, los alimentados con lactancia materna, presentaron mayor masa grasa que los alimentados con fórmula a los 4 y 6 meses de vida, pero a los 12 meses esta relación se invierte, presentando los niños alimentados al pecho menor masa grasa que aquellos de fórmula. Esto apoyaría la posibilidad de regulación del apetito y el metabolismo intermediario en la infancia temprana (151). Sin embargo, en la revisión sistemática y meta-análisis de Huang et al., los prematuros alimentados con fórmula, presentaron mayor masa grasa a las 32, 36 y 40 semanas de edad corregida. A los 3 meses de edad corregida existe menor diferencia con los alimentados al pecho y, a partir de este momento, la tendencia empieza a revertirse, presentando menor masa grasa que los alimentados al pecho a los 6 y 12 meses de edad corregida (152). En el estudio de Gianni, donde se estudia si la alimentación con leche

materna modula la composición corporal a las 40 semanas de edad corregida de los prematuros tardíos, se demuestra que el z-score de peso a las 40 semanas y la alimentación al alta con leche materna, se relaciona positivamente con el contenido de masa libre de grasa y negativamente con el depósito de grasa. Considerando que los recién nacidos prematuros tardíos presentan más riesgo de desarrollar adiposidad a las 40 semanas de edad corregida, lo que a su vez podría representar un factor de riesgo para desarrollar síndrome metabólico más adelante en la vida, podría especularse que la leche humana ejerce un efecto potencialmente protector en recién nacidos prematuros tardíos contra el riesgo de obesidad (153).

Así, como ocurre en el estudio de Liotto et al., cuando lo comparan con los grandes inmaduros y con los nacidos a término, los pretérmino tardíos presentan a las 40 semanas de edad corregida, una menor masa grasa que los grandes inmaduros, pero mayor que los nacidos a término. Al mes de edad corregida, el porcentaje de masa grasa se asemejó al de los grandes inmaduros, siendo en ambos grupos mayor que el del nacido a término, aunque la diferencia es menor. A partir del tercer mes de vida, este fenómeno no se encuentra, y los pretérmino tardíos presentan un crecimiento cuantitativo y cualitativo similar a los nacidos a término. Este catch-up se considera un mecanismo adaptativo a la vida postnatal, pudiendo ser un factor de riesgo adicional para el síndrome metabólico en la edad adulta (154,155). Este fenómeno no se describe en la cohorte de Santos et al., donde se sigue apreciando mayor prevalencia de bajo peso y talla a los 12 y 24 meses de vida, siendo explicado por el mayor riesgo de hospitalización y el menor nivel social (155).

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

Si bien es conocido el aumento de la morbimortalidad neonatal e infantil de los pretérmino tardíos comparada con los nacidos a término, son escasos los estudios sobre neurodesarrollo y composición corporal en estos niños a nivel nacional.

Se ha descrito un mayor riesgo de retraso psicomotor en los primeros años de vida, incluso valorando los hitos del neurodesarrollo por edad corregida. Todo esto es debido a la falta de maduración cerebral que ocurre en el nacimiento prematuro tardío junto a la morbilidad acompañante durante el periodo neonatal.

Existen estudios de composición corporal en prematuros tardíos hasta los 3 meses de edad corregida mediante diferentes métodos, no teniendo conocimiento del porcentaje de masa magra y grasa más allá de este tiempo de vida en esta población.

Hasta la fecha no existe ningún estudio de seguimiento clínico durante el primer año de vida de prematuros tardíos en la Región de Murcia, siendo escasos los publicados a nivel nacional sobre neurodesarrollo. Con respecto a composición corporal en estos niños a nivel nacional, no existe ningún estudio publicado.

HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Existe mayor riesgo de retraso del crecimiento y retraso psicomotor en el pretérmino tardío durante el primer año de vida con respecto al nacido a término.

La composición corporal durante el primer año de vida en el pretérmino tardío es diferente a la del nacido a término.

La prematuridad tardía se asocia a mayor morbimortalidad en el periodo neonatal y en el primer año de vida.

OBJETIVOS.

Objetivo principal:

Analizar la repercusión sobre el crecimiento, nutrición y neurodesarrollo de la prematuridad tardía, comparándola con el nacimiento a término.

Objetivos secundarios:

- 1) Describir la incidencia de nacimientos prematuros tardíos en el área de Salud II de Cartagena.
- 2) Describir la morbilidad neonatal e infantil estudiando la incidencia de patologías más frecuentes en este grupo.
- 3) Analizar las modificaciones en la composición corporal, mediante antropometría e impedanciometría bioeléctrica a los 6 y a los 12 meses de vida, de la cohorte expuesta a la prematuridad tardía y de la cohorte no expuesta (RNT).

SUJETOS Y METODO

1. DISEÑO DE ESTUDIO.

Se trata de un estudio observacional analítico de cohortes prospectivo realizado en el área de Salud II de Cartagena. Se compara la cohorte expuesta a la prematuridad tardía con la cohorte no expuesta a la misma.

El área de Salud II de Cartagena contempla las zonas básicas de Salud pertenecientes a Cartagena junto a Fuente Álamo, La Manga, la Unión, Mazarrón y Puerto de Mazarrón, además del Hospital Universitario Santa Lucía y Hospital Santa María de Rosell. El área de Obstetricia y Neonatología se encuentra en el Hospital Universitario Santa Lucía. El número aproximado de partos al año es de 2800, y el número de nacimientos prematuros varía entre el 6-7%. La sección de Neonatología dispone de 28 camas de hospitalización, tiene unos 500 ingresos al año y dispone de una unidad de Cuidados Intensivos Neonatales nivel III-A, con una media de 100 ingresos al año.

Este estudio se ha realizado con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Santa Lucía (código de registro TI 14/15) (anexo 1). Los procedimientos realizados no han supuesto perjuicio alguno para los pacientes, pues no se han realizado procedimientos invasivos, tan solo encuesta clínica y exploración física con bioimpedanciometría eléctrica. Estos procedimientos siguen los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, recogidas en la revisión de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 2008.

El acceso a los datos clínicos y asistenciales se ha realizado guardando la más estricta confidencialidad. Estos datos han sido recogidos por el investigador principal, sólo recogiendo los datos precisos para los objetivos del presente estudio.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Los sujetos del estudio se diferencian en dos grupos, el grupo de pretérmino tardío y el de nacido a término. Todos ellos nacidos en el Hospital Universitario Santa Lucía.

Así, la cohorte expuesta a la prematuridad, es la formada por el grupo de pretérmino tardío, que se compone de aquellos recién nacidos entre la semana 34+0 y la 36+6 de gestación.

La cohorte no expuesta, es la formada por el grupo de nacidos a término, que son aquellos nacidos entre la semana 37+0 y la 41+6 de gestación.

Para la selección de la muestra, se usó una técnica de muestreo no probabilístico, de forma que se ofreció el seguimiento a todos los prematuros tardíos nacidos entre el 1 de Agosto de 2014 al 31 de Agosto de 2015. Para el grupo no expuesto, se realizó un muestreo de conveniencia, nacidos a término entre el 1 de Agosto de 2014 y el 31 de Diciembre de 2015, que cumplieran los criterios de inclusión y firmaran el consentimiento informado de forma voluntaria sus padres o tutores legales (anexo 2 y 3).

Criterios de inclusión:

Se seleccionaron aquellos recién nacidos pretérmino entre Agosto de 2014 y Agosto de 2015, siempre y cuando sus padres o tutores legales dieran el consentimiento informado por escrito, tras ser informados verbalmente y por escrito del estudio. La información del estudio fue dada en la sección de Maternidad por el investigador principal o bien en la sección de Neonatología, si por algún motivo, el paciente estaba ingresado. La información en Neonatología fue proporcionada a los padres o tutores legales por el médico Neonatólogo responsable del niño o bien por el investigador principal.

Por otro lado, se seleccionaron recién nacidos a término, entre Agosto de 2014 y Diciembre de 2015, tras ser informados del estudio en la sección de Maternidad por el investigador principal y siempre que los padres o tutores legales dieran su consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión:

Fueron excluidos del presente estudio todos aquellos recién nacidos, que encontrándose en cualquiera de los dos grupos del estudio, nacieran con alguna malformación congénita mayor, o bien que sus padres o tutores legales, se negaran a participar en el estudio y no firmaran el consentimiento.

3. VARIABLES DE ESTUDIO

3.1. Variables sociodemográficas.

Estas variables fueron recogidas tras la entrevista clínica con la madre del niño y en caso de dudas tras preguntarle, mediante la búsqueda de los datos clínicos en el sistema informático Selene y/o Ágora Plus. Las visitas se realizaron al mes, a los 6 y a los 12 meses para el grupo de nacidos a término y al mes, a los 6 y a los 12 meses de edad corregida (EC) para el grupo de prematuros tardíos.

El nivel de estudios materno se definió en función de los estudios cursados y finalizados, diferenciándolo en primarios, para aquellas que habían terminado la E.G.B. o E.S.O., secundarios, para aquellas que habían finalizado estudios de Bachillerato o módulo de formación profesional de grado superior y terciarios para aquellas que habían realizado estudios universitarios.

La procedencia materna se diferenció entre España, resto de Europa, África, América del Sur y Asia.

El estado civil materno se ha diferenciado entre casada, convivencia en pareja o soltera.

La variable trabajo materno se contestó positivamente, si la madre estaba trabajando en la actualidad o trabajaba antes de la baja por maternidad.

La edad materna es definida en años completos cumplidos.

El peso materno y la talla materna, se expresó en kilogramos y metros, respectivamente.

El índice de masa corporal materno (IMC) se calculó tras conocer las variables previas.

La ganancia de peso durante la gestación, se definió como el número de kilogramos ganados durante el embarazo del niño.

3.2. Variables gestacionales y perinatales.

Las variables consumo de tabaco, alcohol y cannabis se contestaron positivamente si el consumo del tóxico había ocurrido en algún momento durante la gestación.

El tiempo de consumo de alcohol, se definió como la duración en meses de gestación de consumo de dicho tóxico.

El número de cigarrillos, se definió como el número máximo de ellos que había consumido alguna vez durante la gestación o en repetidas ocasiones.

En función del número de embarazos previos se diferenció en primigesta o multigesta.

Gestación múltiple es aquella en la que alguna vez durante la gestación hubiese habido más de un feto.

La edad gestacional a la que se realizó la primera visita médica, se definió al tiempo en semanas de gestación, en el que la madre acudió a un ginecólogo o matrona por primera vez.

Se definió buen control del embarazo a la gestante que, sin otros factores de riesgo, había realizado al menos 6 visitas médicas; parcial, si había realizado menos de 6 y no controlado, si no había recibido ninguna, como así lo recoge la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).

La administración de sulfato de magnesio se recogió cuando tuvo lugar en partos por debajo de las 32 semanas, como neuroprotector fetal en horas cercanas al parto, en caso de que las gestantes hubieran presentado amenaza de parto pretérmino antes de las 32 semanas de gestación.

La administración de corticoides prenatales se definió como completa, cuando se cumplió una tanda de betametasona (2 dosis separadas entre ellas 24 horas) y el parto ocurrió 24 horas después de la segunda dosis. Se consideró parcial, si se administró alguna dosis de corticoide y no se cumplieron los criterios anteriores, y fue no realizada cuando no hubo administración de betametasona.

La presencia de diabetes gestacional se recogió si estuvo presente o no. Incluimos a la diabetes pregestacional en ella.

La hipertensión arterial durante la gestación fue definida como casos de debut durante la gestación y casos ya diagnosticados que cursaran con empeoramiento clínico durante la gestación y/o inducción del parto.

La presencia de sangrado vaginal en el tercer trimestre, se consideró a todos aquellos sangrados vaginales durante este tiempo, incluyendo la hemorragia anteparto sin diferenciar la causa.

Se recogieron aquellos niños cuyo resultado materno del exudado vagino-rectal fue positivo o negativo para la detección del EGB.

Se definió amniorrexis prolongada a la presencia de bolsa rota 18 horas o más.

La variable necesidad de antibioterapia, se refiere, a si la gestante precisó antibioterapia por bolsa rota prolongada o por infección del tracto urinario (ITU).

La presencia de ITU durante la gestación fue considerada, si así lo refirió la madre o apareció en sus informes clínicos, y en los casos positivos, se describió el momento en semanas de gestación en que ocurre la ITU.

Se definió el inicio espontáneo del parto prematuro, cuando no hubo inducción o estímulo por parte del personal médico para el mismo antes de las 37 semanas de gestación. Cuando el parto no tiene lugar, se utiliza el término amenaza de parto prematuro (APP).

La ruptura prematura de membranas, se refiere a aquellas gestantes que refirieron pérdida de líquido por la vagina antes del inicio del parto.

La variable tipo de parto, se definió como espontáneo, inducido o estimulado, cuando así estaba recogido en historia obstétrica de la madre.

La finalización del parto, se refiere a si fue eutócico, instrumentado o nacido por cesárea.

La presentación del parto, se diferenció en cefálica y en otras, que incluyó nalgas y transversa.

3.3. Variables neonatales inmediatas.

Se recogió el valor del test de Apgar al minuto y a los 5 minutos, anotando aquellos que presentaron a los 5 minutos un valor por debajo de 7. Además se anotó si precisó reanimación en paritorio, diferenciándola entre necesidad de ventilación con presión positiva o ningún tipo de reanimación (solo los cuidados habituales).

La necesidad de hospitalización se refiere si al nacer, el recién nacido tuvo que ser separado de la madre y no poder continuar sus cuidados en la sala de Maternidad por algún motivo médico. Los días de estancia hospitalaria se anotaron en días completos.

El ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatales, se anotó en aquellos niños que, por su gravedad o la necesidad de soporte respiratorio/hemodinámico, requirió ingreso en dicha unidad. Los días de estancia en UCI también fueron anotados.

Se anotó si durante el primer día de vida recibió leche artificial o no, diferenciándolas en caso positivo, entre fórmula de inicio o fórmula de prematuros.

También fue anotado la presencia o no de anomalías congénitas menores.

3.4. Variables somatométricas al nacer.

La edad gestacional, se presentó en semanas completas de gestación, según la ecografía de la 12 semanas o bien la fecha de la última regla (FUR).

Se anotó la variable sexo del recién nacido, diferenciándolo entre hombre o mujer.

El peso al nacer se ha recogido en gramos (anotando los dos primeros decimales). Se recogió también el z-score del peso al nacer, según curvas Olsen.

Se midió la longitud del recién nacido, anotándola en centímetros y su z-score según las curvas Olsen. Se procedió de la misma forma con el perímetro cefálico.

Se consideró pequeño para la edad gestacional si se encontraba, según las tablas de crecimiento de Olsen para edad gestacional y sexo, por debajo de 1,3 desviaciones estándar de peso y/o longitud.

3.5. Variables tras el alta hospitalaria al nacer.

Se anotó el tipo de alimentación con el que se fue de alta hospitalaria. Se diferenció en lactancia materna, si solo le daba tomas al pecho o leche materna con otros métodos (jeringa, sonda o cuchara); mixta, si tomaba leche materna alternando con fórmula o bien fórmula artificial solo. La máxima pérdida ponderal en los primeros días de vida se refirió al valor del porcentaje máximo de pérdida de peso y el día en que ocurrió.

La variable reingreso en Neonatología, se consideró para aquellos neonatos que, una vez dados de alta de Maternidad, fueron ingresados en la sección de Neonatología, recogiendo también el día del reingreso y los días de estancia hospitalaria.

3.6. Variables clínicas en el periodo neonatal e infantil.

En la visita del primer mes de vida, realizada al mes +/- 5 días de vida, se anotaron datos de variables sociodemográficas, gestacionales, perinatales y neonatales inmediatas que describimos arriba. Además, se recogieron datos de morbimortalidad durante el primer mes de vida.

Las variables morbilidad al nacer respiratoria, cardiovascular, infecciosa, metabólica o neurológica se consideraron padecidas si habían presentado algún problema en el periodo neonatal de alguno de estos aparatos.

Posteriormente se desglosó por enfermedad o problemas de salud, recogiendo variables respiratorias como: enfermedad de membrana hialina, cuando tuvo un distrés respiratorio al nacer moderado o grave con patrón radiológico característico (pulmón poco ventilado, pacificación pulmonar o pulmón blanco) y evolución clínica compatible; taquipnea transitoria del recién nacido o maladaptación pulmonar cuando así se reflejaba en su

historial médico, considerando esta patología respiratoria al distrés respiratorio que se acompañaba de cuadro radiológico característico (pulmones bien aireados o ligeramente hiperinsuflados, cisuritis) con mejoría clínica a las 36-48 horas siguientes; neumonía congénita al distrés respiratorio con mal estado general y aspecto séptico, acidosis metabólica, aumento de reactantes de fase aguda; hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (valorada mediante ecocardiografía); escapes aéreos, incluyendo neumotórax, neumomediastino, neumopericardio, enfisema pulmonar y/o enfisema subcutáneo; la necesidad de ventilación mecánica no invasiva junto a la presión máxima, a la fracción inspiratoria de oxígeno precisadas y a las horas de ventilación no invasiva. La necesidad de ventilación invasiva fue recogida si el paciente requirió intubación endotraqueal y conexión a ventilación mecánica. Los días de ventilación mecánica invasiva y la máxima FiO₂ también fueron recogidos.

La morbilidad metabólica se anotó si de forma global fue presentada. Después se desglosó en la presencia o no de hipoglucemia. Se consideró hipoglucemia en el paciente sintomático, al valor de glucemia plasmática por debajo de 45mg/dl. En el paciente asintomático pero de riesgo, como en nuestra cohorte de prematuros, se consideró hipoglucemia, a la glucemia plasmática por debajo de 40mg/dl en las primeras 4 horas de vida, por debajo de 45 mg/dl entre las 4-24 horas de vida, por debajo de 50 mg/dl pasado este tiempo. Se anotó si tuvo hipotermia o inestabilidad térmica, considerando hipotermia a la t^a por debajo de 36,5°C e inestabilidad térmica a la clínica acompañante de apneas, mal estado general, tremulaciones, cianosis, etc.; hiperbilirrubinemia que precisara fototerapia, cuando el valor de la bilirrubina superaba el límite superior según curvas de Maisels y Buthani; hipocalcemia al valor de calcio iónico en mayores de 1500 gramos al nacer por debajo de 4,4mg/dl, y en menores de 1500 gramos por debajo de 4mg/dl, incluyendo sintomática y asintomática; la presencia de ECN, basándose en la clasificación de Bell y Walsh; dificultad en la alimentación, que incluyó a aquellos niños que presentasen incoordinación en la succión-deglución, la ausencia de lactancia exitosa y la necesidad de alimentación por SOG o aporte intravenoso de fluidos. La necesidad de nutrición parenteral durante su ingreso se consideró tal si el recién nacido precisó aporte intravenoso de solución glucosada y proteica, anotando el tiempo total en días de nutrición parenteral.

La morbilidad infecciosa se diferenci6 en las variables sepsis cl6nica, si el paciente present6 cl6nica y hallazgos anal6ticos compatibles, pero con hemocultivo negativo; sepsis con hemocultivo positivo y la presencia o no de meningitis.

En la morbilidad cardiaca, se recogió la presencia de ductus arterioso por grupos de estudio tras ser diagnosticado ecocardiogr6ficamente por Cardiólogo infantil del Servicio. La variable presencia de ductus arterioso, se consider6 tal, si durante su ingreso se evidenci6 ecocardiogr6ficamente esta cardiopatía, y en caso de ser así, se recogieron aquellos casos que precisaron de ligadura quirúrgica para su cierre.

Como variables neurol6gicas al nacer, se recogió la presencia de convulsiones neonatales, leucomalacia periventricular y hemorragia cerebral.

A nivel nutricional, se recogió somatometría (peso, longitud, IMC y perímetro cefálico) el día de la visita. Se anot6 el tipo de lactancia al mes de vida, diferenciándola en artificial, materna y mixta. Se realiz6 bioimpedanciometría, anotando el porcentaje de masa grasa y magra.

A nivel neurol6gico, se anotaron los ítems del neurodesarrollo al mes de vida según el test Denver-II.

En la visita de los 6 meses, realizada a los 6 meses +/- 5 días de vida, se recogieron las siguientes variables: ingresos hospitalarios entre el primer y el sexto mes de vida. Se recogió la variable ingreso por bronquiolitis debido al alto porcentaje de esta patología que lo motiv6. Se consider6 como tal al primer episodio de dificultad respiratoria en lactante menor de un año, siempre y cuando se descartaran otras causas de la misma (insuficiencia cardiaca, patología neuromuscular, etc.). Se recogió la tasa de bronquiolitis que no requiri6 ingreso hospitalario en ambos grupos, siempre y cuando el diagnóstico fuese dado por un médico.

La presencia o no de reflujo gastroesofágico que precisara tratamiento (postural o con inhibidores de bomba de protones) fue anotada, siempre y cuando este diagnóstico fuese dado por un médico y no sólo por la sintomatología que referían los padres.

Se anotó si habían padecido algún episodio aparentemente letal durante los 6 meses de vida.

A nivel nutricional, se recogió somatometría (peso, longitud, IMC y perímetro cefálico) el día de la visita. Se anotó la duración de la lactancia materna en meses. Se realizó bioimpedanciometría, anotando el porcentaje de masa grasa y magra.

A nivel neurológico, se anotaron los ítems del neurodesarrollo conseguido a los 6 meses de vida según el test Denver-II.

En la visita de los 12 meses de vida, realizada a los 12 meses +/- 5 días, se midieron las siguientes variables: la necesidad de ingreso durante el segundo semestre de vida y la presencia o no de bronquiolitis/bronquitis durante este periodo de tiempo.

A nivel nutricional, se recogió somatometría (peso, longitud, IMC y perímetro cefálico) el día de la visita. Se anotaron los meses de lactancia materna y se recogió el porcentaje de masa grasa y magra, tras la medida de composición corporal mediante bioimpedanciometría.

Se anotaron los ítems del neurodesarrollo conseguidos al año de vida siguiendo el test de Denver-II.

4. PROCEDIMIENTO Y RECOGIDA DE LOS DATOS

Los datos fueron recogidos en una tabla Excel, diferenciándolos por tipo (pretérmino tardío o nacido a término), al mes, a los 6 y a los 12 meses de vida, usando la edad corregida para el grupo pretérmino tardío. Se tomaron tras la entrevista con los padres del niño o bien mediante el documento historia clínica del niño o historia materna. Las enfermedades intercurrentes ocurridas fueron informadas por los padres.

Datos antropométricos.

Se tomaron con el paciente previamente desnudo.

El peso durante el primer año de vida, al nacimiento y en los tres periodos de evaluación (al mes, 6 y 12 meses), se tomó con la báscula homologada para lactantes y niños, marca SECA modelo 354, con capacidad de 20 kg y una fina graduación de 10 g. La longitud se tomó mediante cinta métrica flexible, con división de 1 mm, o bien, mediante un tallímetro SECA 207, con rango de medición de 0-99 cm y división de 1 mm, fijando la cabeza a un extremo y movilizándolo el otro extremo hasta el talón de ambos pies con ambas piernas estiradas. El perímetro cefálico se midió con la cinta métrica flexible.

Las medidas de peso se hicieron al nacer en gramos. Al mes, a los 6 y a los 12 meses, se hizo en kg, tomando 2 decimales. La longitud se midió en centímetros, tomando un decimal, al igual que el perímetro cefálico. Se siguieron las curvas de crecimiento de Olsen para la somatometría al nacer y de la OMS durante las siguientes visitas, incluyendo las tablas de z-score de velocidad de incremento de peso y de peso para la talla.

El z-score se calculó siguiendo el modelo LMS de Cole y Green mediante la siguiente fórmula:

$$Z = \frac{(X/M)^L - 1}{LS}$$

Donde X, representa el dato para cada sujeto de la variable que queremos calcular el z-score. M es la mediana, S el coeficiente de variación y L la potencia de Box-Cox, de las tablas de referencia.

Se consideró bajo peso o retraso ponderoestatural, cuando el peso descendía por debajo de 2 desviaciones estándar (DS) para la edad y sexo, cuando el peso desciende más de 2 DS a lo largo del tiempo, o cuando el peso y/o talla desciende por debajo de 2 DS para la edad y sexo, siguiendo las curvas de la OMS.

Bioimpedanciometría.

A aquellos padres que voluntariamente aceptaron realizarla, se les practicó una impedanciometría eléctrica, mediante el impedanciómetro BIA 101 de Akern. Es un analizador de composición corporal no invasivo. Dispone de dos cables principales y cada uno de ellos cuenta con dos pinzas de sujeción, una roja y otra negra, que se sujetan a las pestañas expuestas de los electrodos. Los electrodos fueron colocados dos en la mano y dos en el pie del mismo hemicuerpo, separados unos centímetros entre ellos. Previamente, se limpió la zona de la piel y se aseguró que la superficie de contacto con el electrodo se encontraba bien fija.

No fue necesario desnudar al paciente, pero sí retirar guantes y calcetines si llevaba. Se colocó al paciente en decúbito supino y se introdujeron las siguientes variables: sexo, edad, estatura y peso del paciente. A través del cuerpo mide la impedancia bioeléctrica a una frecuencia fija de 50 kHz, obteniendo los resultados de masa grasa y magra, en valor absoluto (gramos) y porcentaje.

Valoración del neurodesarrollo.

Se basan en el test de Denver-II como se ha explicado en la introducción (anexo 4).

Al mes de vida, en el área motora, se anotó la presencia de hipotonía, hipertonia o tono muscular adecuado a la exploración clínica, junto a la elevación de la cabeza en prono. Para la valoración motora fina adaptativa, se preguntó si seguía la mirada y fijaba la misma. En el aspecto de lo personal-social, se anotó si tenía sonrisa social o no. Por otro lado, se anotó la necesidad de valoración y/o seguimiento por el equipo de atención temprana.

La valoración madurativa a los 6 meses, se basó en la respuesta positiva o negativa a las siguientes variables: desaparición o no de los reflejos arcaicos; a nivel motor se anotó si la sedestación era estable con apoyo, sin apoyo o no estable con apoyo, junto al volteo de prono a supino. En el área fina-adaptativa, se anotaron variables como coger objetos con ambas manos; en el lenguaje, se anotó la presencia o no de balbuceo o silabeo y, en el área

de lo personal-social, se anotó si mostró variabilidad expresiva, contacto adecuado durante la exploración y si reconocía a familiares.

A los 12 meses, en el área motora gruesa, se recogieron las variables: bipedestación con apoyo y camina 5 pasos con apoyo. En el área motora fina adaptativa, se recogió la variable manipula objetos correctamente, realizando la presión de pulgar con otro dedo. En el área del lenguaje, se recogieron las variables presencia de bisílabos propositivos, e imitación de gestos y sonidos del habla. En el área personal social, se recogieron las variables: señala objetos que le gustan e intenta comer/beber solo. Se recogió la variable dificultad para calmarse, definiéndola como la dificultad para ser calmado por sus padres ante cualquier evento que el niño considera adverso.

Los datos fueron tomados durante la exploración física y, si durante esa visita no realizaba el ítem determinado, se preguntó a la familia si lo había presentado con anterioridad en su presencia.

Se consideró un test anormal, cuando presentó dos o más fallos en dos o más áreas, o 2 fallos en un área y un fallo en otra y la línea de edad no cruzó ninguno de los ítems aprobados.

Los niños con resultado anormal en el test, se volvieron a valorar un mes más tarde y, de persistir la anormalidad en el neurodesarrollo, se derivó a Neuropediatría.

5. ANÁLISIS DE LOS DATOS DEL ESTUDIO

El análisis de datos se inició recopilando los datos de las variables arriba descritas en una tabla Excel.

Posteriormente a esto, se realizó una depuración de los datos, intentando detectar valores no habituales o ilógicos y errores de transcripción o codificación, llevando a cabo un análisis individual de las variables junto a cruce de variables.

Estos datos se transfirieron a una base de datos informatizada y de forma anónima se analizaron mediante el programa SPSS versión 21.

Las variables categóricas se describen mediante su frecuencia y su porcentaje. La comparación de las variables categóricas se realizó mediante el test estadístico de chi cuadrado, y cuando el número de casos esperados fue menor de 5, el test de Fisher.

Se comprobó la distribución de las variables continuas mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas con distribución normal se expresaron mediante la media y desviación estándar, y las que presentaron una distribución no normal, mediante mediana y los cuartiles (25-75).

Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos, se utiliza la prueba de la T-Student o de la U de Mann Whitney, según la distribución de la variable sea normal o no, respectivamente. Para la comparación de variables cuantitativas entre tres o más grupos, se utiliza el Análisis de la varianza (ANOVA), cuando la distribución de la variable fue normal, o la prueba de Kruskal Wallis cuando no lo fue.

Para el estudio de relación lineal entre variables cuantitativas, se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman, dependiendo de si la distribución es normal o no.

Posteriormente, se realiza un análisis multivariante, utilizando una regresión lineal multivariante (por el método "Enter" del SPSS), porque la variable dependiente es cuantitativa y sigue una distribución normal.

En todo momento se ha considerado estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

RESULTADOS

1.-MUESTRA

Durante el periodo de tiempo estudiado (01/08/2014 a 31/08/2015), hubo 2901 nacimientos; de los cuales, 165 fueron menores de 37 semanas, es decir, prematuros (un 5,6%); 111 de ellos fueron prematuros tardíos (3,8%) y 54 menores de 34 semanas (1,8%).

Del total de nacidos durante este periodo, participaron en el estudio 97 pretérminos tardíos, con pérdidas de seguimiento a los 6 meses de un número de 5 y a los 12 meses de 9 pacientes.

De los nacidos a término, participaron 47 niños, con 3 pérdidas en la visita de los 6 meses y 4 pérdidas a los 12 meses de evaluación.

En los siguientes apartados queda reflejada la descripción de la muestra en función del grupo al que pertenece, o pretérmino tardío o nacido a término.

2.-DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

2.1.-Variables sociodemográficas

Tabla 5. Características sociodemográficas por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío		Nacido a término		p
	N	%	N	%	
Nivel estudio materno					
Sin estudios	1	1	1	2,1	0,617
Primarios	39	40,2	15	31,9	
Secundarios	28	28,9	18	38,3	
Universitarios	29	29,9	13	27,7	
Procedencia materna					
España	78	80,5	42	89,4	0,524
Resto Europa	1	1	0	0	
África	10	10,3	4	8,5	
América del sur	5	5,2	1	2,1	
Asia	3	3,1	0	0	
Estado civil materno					
Casada	60	62,5	33	70,2	0,601
Conviven en pareja	29	30,2	12	25,5	
Soltera	7	7,3	2	4,3	
Trabajo materno					
No	46	47,4	14	29,8	0,118
Sí	49	50,5	31	66	
Desconocido	2	2,1	2	4,3	
	Media	DS	Media	DS	p
Edad materna	31,2	6,7	32,8	5,8	0,148
Peso materno	67,08	15,52	69,38	14,66	0,397
Talla materna	1,63	0,06	1,64	0,05	0,488
Ganancia peso gestacional (Kg)					
	11,02	6,94	11,44	5,18	0,685
	Mediana	RIC (25-75)	Mediana	RIC (25-75)	p
IMC materno	23,6	21,3-27,85	24,4	21,8-27,3	0,391

Con respecto a las variables sociodemográficas arriba descritas no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Con respecto a la edad materna tampoco existen diferencias significativas entre ambos grupos. En nuestra muestra, la proporción de pretérminos tardíos en madres menores de 20 años fue del 6% y en mayores de 35 del 29%, siendo el 65% de ellos hijos de madres con edad comprendida entre 20 y 35 años. En nacidos a término no hubo ningún caso de madre con edad inferior a 20 años, en el 38% la edad materna fue mayor a 35 años y el 62% fueron hijos de madres con edad entre 20 y 35 años.

2.2.-Variables gestacionales.

Tabla 6. Hábitos tóxicos por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío		Nacido a término		p
	N	%	N	%	
Consumo alcohol					
No	95	97,9	46	97,9	0,979
Sí	2	2,1	1	2,1	
Tiempo consumo alcohol (meses)					
1	1	50	1	100	0,386
6	1	50	0	0	
Consumo tabaco					
No	86	88,7	41	87,2	0,804
Sí	11	11,3	6	12,8	
Nº cigarrillos/día					
<10	9	81,8	3	50	0,169
≥10	2	18,2	3	50	
Consumo cannabis					
No	96	99	46	97,9	0,598
Sí	1	1	1	2,1	

Tabla 7. Control gestacional por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío		Nacido a término		p
	N	%	N	%	
Gestaciones previas					
Primigesta	35	36,1	14	29,8	0,455
Multigesta	62	63,9	33	70,2	
1ª visita médica (semana)					
<10	85	87,6	45	95,7	0,123
≥10	12	12,4	2	4,3	
Control gestacional					
Parcial	4	4,1	0	0	0,158
Completo	93	95,9	47	100	
Gestación					
Simple	65	67	45	95,7	<0,001
Múltiple	32	33	2	4,3	
Administración Sulfato Mg					
No	90	92,8	47	100	0,059
Sí	7	7,2	0	0	
Administración corticoides					
No	65	67	47	100	<0,001
Sí	32	33	0	0	

Tabla 8. Patología gestacional por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío		Nacido a término		p
	N	%	N	%	
Diabetes gestacional					
No	89	91,8	43	91,5	0,957
Sí	8	8,2	4	8,5	
Hipertensión arterial					
No	76	78,4	44	93,6	0,021
Sí	21	21,6	3	6,4	
Infección urinaria					
No	52	53,6	30	63,8	0,245
Sí	45	46,4	17	36,2	
Sangrado vaginal tercer trimestre					
No	89	91,7	47	100	0,098
Sí	8	8,2	0	0	

Con respecto a los hábitos tóxicos y el control gestacional, no hubo diferencias entre los grupos. Sí hubo una proporción mayor de gestaciones múltiples en el grupo de pretérminos tardíos del estudio, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. También encontramos significación estadística, siendo mayor la proporción de hipertensión materna en los prematuros tardíos y la administración de corticoides prenatales.

2.3.-Variables perinatales

Tabla 9. Características perinatales por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío		Nacido a término		p
	N	%	N	%	
Cultivo EGB					
Negativo	27	77,1	37	82,2	0,573
Positivo	8	22,9	8	17,8	
Rotura prematura de membranas					
No	51	52,6	46	97,9	
Sí	46	47,4	1	2,1	<0,001
Amniorrexis prolongada					
No	80	82,5	46	97,9	0,009
Sí	17	17,5	1	2,1	
Antibióterapia materna					
No	53	54,6	38	80,9	0,002
Sí	44	45,4	9	19,1	
Inicio espontáneo parto prematuro o APP					
No	37	38,1	37	78,7	<0,001
Sí	60	61,9	10	21,3	
Tipo de parto					
Espontáneo	56	57,7	28	59,6	
Inducido	41	42,3	18	38,3	0,332
Estimulado	0	0	1	2,1	
Finalización parto					
Eutócico	48	49,5	38	80,9	
Instrumentado	2	2,1	1	2,1	0,001
Cesárea	47	48,5	8	17	
Presentación parto					
Cefálica	80	82,5	45	95,7	0,027
Otros (nalgas, transversa)	17	17,5	2	4,3	

Como podemos valorar, tras ver los resultados de la tabla 9, existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para las variables: amniorrexis prolongada, la administración de antibióterapia a la madre, el inicio espontáneo del parto prematuro, la rotura prematura de membranas, el nacimiento por cesárea y la presentación del parto

diferente a la cefálica (incrementados en el grupo pretérmino). En cuanto a la finalización de parto, tras realizar un análisis de residuos, existen diferencias significativas entre los grupos en el nacimiento eutócico, siendo más frecuente en los a término.

Con respecto al parto instrumentado, no se encontraron diferencias entre ambos grupos de estudio, ni tampoco en la proporción de partos inducidos.

2.4.-Variables neonatales inmediatas

Tabla 10. Somatometría al nacer por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío		Nacido a término		p
	Mediana	RIC (25-75)	Mediana	RIC (25-75)	
Edad gestacional (semanas)	35	34-36	40	39-41	<0,001
	N	%	N	%	p
Sexo					
Varón	59	60,8	22	46,8	0,112
Mujer	38	39,2	25	53,2	
	Media	DS	Media	DS	p
Peso al nacer	2384,55	440,69	3354,89	503,47	<0,001
z-score peso al nacer	-0,297	0,894	-0,2091	0,896	0,583
Longitud al nacer	45,69	2,349	49,77	1,756	<0,001
z-score longitud al nacer	-0,348	0,797	-0,449	0,536	0,369
Perímetro cefálico al nacer	32,15	1,37	34,34	1,44	<0,001
z-score PC al nacer	-0,063	0,766	-0,0507	0,814	0,930
	N	%	N	%	p
PEG (< -1,3 DS)					
No	81	83,5	41	87,2	0,56
Sí	16	16,5	6	12,8	

Tabla 11. Características neonatales inmediatas por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío		Nacido a término		p
	N	%	N	%	
Test Apgar <7 a 5 minutos					
No	96	99	47	100	0,485
Sí	1	1	0	0	
Reanimación al nacer					
No	89	91,8	46	97,9	0,155
VPP	8	8,2	1	2,1	
Hospitalización al nacer					
No	28	28,9	44	93,6	<0,001
Sí	69	71,1	3	6,4	
Hospitalización en UCI					
No	78	80,4	47	100	0,001
Sí	19	19,6	0	0	
Recibe leche artificial el primer día de vida					
No	36	37,1	29	61,7	
Fórmula inicio	56	57,7	18	38,3	0,011
Fórmula prematuro	5	5,2	0	0	

Tabla 12. Variables tras alta hospitalaria por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío		Nacido a término		p
	N	%	N	%	
Lactancia al alta hospitalaria					
Fórmula	44	45,4	32	68,1	0,001
Materna	26	26,8	14	29,8	
Mixta	27	27,8	1	2,1	
Reingreso en Neonatología					
No	90	92,8	44	93,6	0,854
Sí	7	7,2	3	6,4	
	Media	DS	Media	DS	p
Día de reingreso hospitalario	11	11,26	12,67	12,42	0,840
Duración del reingreso (días)	15,86	16,63	5,33	2,88	0,151
	Mediana	RIC (25-75)	Mediana	RIC (25-75)	p
Días estancia hospitalaria al nacer	7	0-13	0	0	<0,001
	Media	DS	Media	DS	p
Pérdida máxima de peso al nacer (%)	6,28	3,2	6,39	2,44	0,837
	Mediana	RIC (25-75)	Mediana	RIC (25-75)	p
Día de máxima pérdida ponderal	3	2-5	2	2-3	0,006

Con respecto a la edad gestacional, la mediana para el grupo de pretérmino tardío es de 35 semanas y para el grupo a término de 40 semanas.

Como podemos esperar, encontramos diferencias significativas con respecto al peso al nacer, siendo menor en los prematuros tardíos, junto a la longitud y al PC al nacer, perdiendo la significación estadística cuando comparamos estas variables con su z-score. El ingreso hospitalario en Neonatología fue más prolongado y el ingreso en UCIN necesario en el grupo de pretérminos tardíos.

Sólo hubo ingreso en UCIN en el grupo de pretérminos tardíos, con una media de 1,35 y una DS de 4,41.

No encontramos diferencias en nuestro estudio con respecto al sexo, la proporción de PEG en ambos grupos, el test de Apgar menor a 7 a los 5 minutos, la necesidad de reanimación en paritorio y la presencia de anomalías congénitas (solo hubo dos pacientes con anomalía congénita menor digestiva en el grupo de pretérmino tardío y uno con anomalía renal en el grupo a término).

En lo que respecta a la alimentación, hubo un mayor porcentaje de prematuros tardíos que recibieron lactancia artificial en las primeras 24 horas de vida, comparado con los nacidos a término, que fueron alimentados más con lactancia materna en el primer día de vida. Tras el análisis de residuos tipificados, esta diferencia se centra para la variable no recibe leche de fórmula en las primeras 24 horas de vida. Al alta hospitalaria, encontramos una mayor proporción, significativa, de lactancia mixta en los prematuros tardíos que en los a término, siendo en este aspecto significativa tras realizar el análisis de residuos. No encontramos significación con respecto al máximo porcentaje de pérdida ponderal al nacer, pero sí encontramos diferencias en el día de máxima pérdida, siendo más tardío en los pretérminos.

Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto al reingreso hospitalario durante el primer mes de vida. El motivo más frecuente de reingreso, en los pretérminos tardíos, fue metabólico (en su mayor porcentaje ictericia con necesidad de fototerapia), encontrando también un caso de bronquiolitis y otro de meningitis vírica. En el grupo de recién nacidos a término, hubo 3 reingresos (un caso de ictericia que requirió fototerapia, un catarro de vías altas y una bronquiolitis). La duración del reingreso fue de 15,8 días en los prematuros, debido a que tuvimos dos casos con días de reingreso prolongados (bronquiolitis con necesidad de ventilación mecánica y una desnutrición multifactorial), mientras que en los nacidos a término fue de 5,3 días.

3.-EVALUACIÓN EN EL PRIMER MES DE VIDA

3.1.-Morbimortalidad en el primer mes de vida

Durante el primer mes de vida no hubo durante el periodo de estudio ningún caso de mortalidad.

Morbilidad respiratoria.

Tabla 13. Morbilidad respiratoria por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío		Nacido a término		p
	N	%	N	%	
Morbilidad respiratoria global al nacer					
No					
Sí	74	76,3	47	100	<0,001
	23	23,7	0	0	
Distrés respiratorio o EMH					
No	93	95,9	47	100	0,158
Sí	4	4,1	0	0	
Taquipnea transitoria del RN					
No	79	81,4	47	100	0,002
Sí	18	18,6	0	0	
Hipertensión pulmonar					
No	96	99	47	100	0,485
Sí	1	1	0	0	
Fuga aérea					
No	96	99	47	100	0,485
Sí	1	1	0	0	
Neumonía					
No	94	96,9	47	100	0,223
Sí	3	3,1	0	0	
Ventilación no invasiva					
No	85	87,6	47	100	0,012
Sí	12	12,4	0	0	
Ventilación mecánica invasiva					
No					
Sí	93	95,9	47	100	0,158
	4	4,1	0	0	

La patología respiratoria al nacer global es mayor en el grupo de pretérminos tardíos (23,7% frente al 0%). En este grupo encontramos un 4% de EMH y un 18,6% de TTRN, siendo la diferencia estadísticamente significativa para esta última. De todos los casos, solo hubo uno con hipertensión pulmonar, diagnosticada mediante ecocardiografía, con buena evolución tras tratamiento, al igual que de fuga aérea (neumotórax a tensión). El porcentaje de neumonía fue de un 3% en los prematuros tardíos, sin resultados estadísticamente significativos al compararlo con los RNT. Sí precisaron más ventilación no invasiva por la patología respiratoria al nacer, siendo significativa la diferencia. La FiO₂ media en VNI fue del 36,5% con una DS de 20,7, y la duración media de 2,83 días con una DS de 2,24. Sólo 4 niños del grupo de pretérminos tardíos precisaron intubación y conexión a ventilación mecánica, no resultando esta diferencia significativa. La FiO₂ media en VMI fue del 47,75% con DS 35,6 y la duración media de la misma fue de 5 días con una DS de 3,55.

Morbilidad metabólico-nutricional

Tabla 14. Morbilidad metabólico-nutricional por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío		Nacido a término		p
	N	%	N	%	
Morbilidad metabólica					
No	37	38,1	45	95,7	<0,001
Sí	60	61,9	2	4,3	
Ictericia con fototerapia					
No	60	61,9	45	95,7	<0,001
Sí	37	38,1	2	4,3	
Hipoglucemia					
No	79	81,4	46	97,9	0,006
Sí	18	18,6	1	2,1	
Inestabilidad térmica					
No	96	99	47	100	0,485
Sí	1	1	0	0	
Hipocalcemia					
No	93	95,9	46	97,9	0,54
Sí	4	4,1	1	2,1	
Dificultad en la alimentación					
No	68	70,1	47	100	<0,001
Sí	29	29,9	0	0	
Nutrición parenteral					
No	86	88,7	47	100	0,016
Sí	11	11,3	0	0	

La morbilidad metabólica por todas las causas fue mayor en el grupo de pretérmino tardío. Encontramos diferencias estadísticamente significativas para la ictericia con necesidad de fototerapia, siendo del 38,1% en los prematuros tardíos y del 4,3% en los a término. También encontramos significación para la hipoglucemia neonatal, la dificultad en la alimentación y la necesidad de nutrición parenteral, siendo mayor en el grupo pretérmino. La media en días completos de nutrición parenteral fue de 8,7 con una DS de 8,3.

Encontramos tres casos de enterocolitis necrotizante en el grupo de pretérmino tardío y ninguno en el grupo a término. Sólo uno de ellos precisó cirugía.

Sólo hubo un caso de hipotermia en el grupo de pretérminos tardíos, 4 casos de hipocalcemia asintomática (frente a 1 en el grupo de a término), y 3 casos de ECN en el grupo de pretérminos tardíos, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos para estas variables.

Morbilidad infecciosa.

Tabla 15. Morbilidad infecciosa por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío		Nacido a término		p
	N	%	N	%	
Morbilidad infecciosa global					
No	76	79,2	47	100	0,001
Sí	20	20,8	0	0	
Sepsis clínica					
No	91	93,8	47	100	0,082
Sí	6	6,2	0	0	
Sepsis cultivo positivo					
No	94	96,9	47	100	0,223
Sí	3	3,1	0	0	
Meningitis					
No	96	99	47	100	0,485
Sí	1	1	0	0	

La morbilidad infecciosa por todas las causas, sí estuvo aumentada en el grupo de pretérmino tardío siendo estadísticamente significativa. Al desglosarla, aunque no encontramos significación estadística, sigue presentando mayor proporción en los pretérminos tardíos que en los a término.

Morbilidad cardiaca.

Nos parece importante destacar que el porcentaje de ductus arterioso fue del 3,1% en el grupo de pretérmino, no encontrando ningún caso en el grupo a término. En ningún caso fue necesario el tratamiento médico o quirúrgico, con cierre espontáneo en los siguientes controles ecocardiográficos.

3.2.-Valoración nutricional en el primer mes de vida: alimentación. Somatometría. Bioimpedanciometría.

Tabla 16. Valoración nutricional en el primer mes por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío (96)		Nacido a término (47)		p
	N	%	N	%	
Lactancia al mes de vida					
Artificial	37	38,1	16	34	0,365
Materna	28	28,9	19	40,4	
Mixta	32	33	12	25,5	
	Media	DS	Media	DS	p
Peso (kg)	4,55	0,661	4,36	0,649	0,096
Longitud (cm)	54,2	2,49	54,34	2,478	0,750
IMC	15,45	1,642	14,70	1,359	0,007
PC (cm)	37,73	1,25	37,64	1,393	0,687
	Media (28)	DS	Media (22)	DS	p
Masa grasa (%)	15,69	8,77	16,74	9,42	0,688
Masa magra (%)	84,3	8,77	83,25	9,42	0,688

Al mes de vida no encontramos diferencias significativas en lo que respecta a la alimentación, aunque la proporción de lactantes con LM exclusiva es menor en los pretérminos tardíos que en los a término, siendo la lactancia mixta mayor.

Se les realizó análisis de composición corporal, mediante bioimpedanciometría, a 28 prematuros tardíos y a 22 nacidos a término, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos, siendo el porcentaje de masa magra y grasa al mes de vida similar. En lo que respecta la somatometría, encontramos diferencias significativas en el IMC, siendo en los pretérminos tardíos más alto que en los a término.

3.3.-Desarrollo psicomotor al mes de vida.

Tabla 17. Desarrollo psicomotor al mes por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío		Nacido a término		p
	N	%	N	%	
Tono muscular					
Normal	94	96,9	47	100	0,476
Hipotonía	2	2,1	0	0	
Hipertonía	1	1	0	0	
Fija la mirada					
No	1	1	1	2,1	0,598
Sí	96	99	46	97,9	
Sonrisa social					
No	5	5,2	0	0	0,113
Sí	92	94,8	47	100	
Eleva cabeza en prono					
No	14	14,4	2	4,3	0,068
Sí	83	85,6	45	95,7	
Atención temprana					
No	94	96,9	46	97,9	0,741
Sí	3	3,1	1	2,1	

Con respecto al desarrollo psicomotor, al mes de vida, encontramos un caso de hipertonia transitoria y 2 casos de hipotonía leve en el grupo pretérmino. Casi el 15% del grupo de pretérmino tardío no elevó la cabeza en prono. En ninguno de los casos encontramos diferencias significativas entre ambos grupos.

3.4.-Resumen de los resultados en el primer mes de vida.

- Con respecto a la morbilidad en el periodo neonatal, fue mayor en el grupo de prematuros tardíos que en el grupo de nacidos a término, así como la necesidad de ingreso hospitalario.
- La morbilidad respiratoria es debida, sobre todo, a casos de taquipnea transitoria del recién nacido, siendo más frecuente el uso de ventilación no invasiva en este grupo.
- La morbilidad metabólica es también más frecuente en este grupo: ictericia con necesidad de fototerapia, la hipoglucemia, la dificultad en la alimentación y la necesidad de nutrición parenteral.
- Con respecto a la morbilidad infecciosa global, es mayor de forma significativa en el grupo de pretérmino tardío, pero al desglosar por problemas, la significación estadística desaparece.
- El grupo de pretérminos tardíos presentó un porcentaje mayor de ductus arterioso, pero sin asociarse de forma significativa.
- Al mes de vida, los prematuros tardíos fueron alimentados con lactancia mixta de forma más frecuente que los nacidos a término, sin llegar esta asociación a ser significativa.
- El IMC al mes de vida, es mayor en los pretérminos tardíos que en los a término, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En términos de composición corporal mediante bioimpedanciometría, no hubo diferencias entre ambos grupos.
- Aunque al mes de vida, en la valoración del desarrollo psicomotor mediante el test de Denver-II, los nacidos a término pasan en su mayoría los ítems y los pretérminos tardíos en menor porcentaje, esta diferencia no resulta estadísticamente significativa.

4.-EVALUACIÓN ENTRE EL PRIMER Y EL SEXTO MES DE VIDA

4.1.-Morbilidad entre el primer y el sexto mes de vida.

Tabla 18. Morbilidad entre el primer y el sexto mes por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío (92)		Nacido a término (44)		p
	N	%	N	%	
Ingreso hospitalario					
No	79	85,9	40	90,9	0,406
Sí	13	14,1	4	9,1	
Ingreso por bronquiolitis					
No	81	88	41	93,2	0,356
Sí	11	12	3	6,8	
Bronquiolitis sin ingreso					
No					
Sí	68	73,9	36	81,8	0,309
	24	26,1	8	18,2	
RGE con tratamiento					
No	81	88	44	100	0,017
Sí	11	12	0	0	
EAL					
No	91	98,9	44	100	0,488
Sí	1	1,1	0	0	

El 14% del grupo de pretérminos requirió ingreso hospitalario, frente al 9% en los RNT. El motivo más frecuente de ingreso hospitalario, entre el mes y los 6 meses de vida, fue la bronquiolitis (ingresó el 12% de pretérminos frente al 6,8% de los nacidos a términos). También la proporción de bronquiolitis que no requirieron ingreso hospitalario fue mayor en el grupo de pretérminos tardíos, no resultando esta asociación estadísticamente significativa.

Sí encontramos significación estadística para el reflujo gastroesofágico (que requiriese tratamiento médico), encontrando en nuestra cohorte de prematuros tardíos un porcentaje del 12%.

Sólo hubo un caso en el grupo de pretérminos tardíos que ingresó en el hospital por presentar un episodio aparentemente letal, tras resultados de pruebas realizadas negativos.

4.2.-Valoración nutricional al sexto mes de vida: alimentación. Somatometría. Bioimpedanciometría.

Tabla 19. Valoración nutricional al sexto mes de vida por grupos de estudio.

variable	Pretérmino tardío (92)		Nacido a término (44)		p
	Mediana	RIC (25-75)	Mediana	RIC (25-75)	
Duración de LM	3	0-7	2	1-6	0,59
	Media	DS	Media	DS	p
Peso (kg)	7,87	1,08	7,974	0,79	0,573
Longitud (cm)	67,8	2,7	67,94	2,45	0,766
IMC	17,06	1,58	17,27	1,49	0,464
	Mediana	RIC (25-75)	Mediana	RIC (25-75)	p
PC (cm)	43,5	42,7-44,5	43,5	42,6-44	0,835
	Media (N=67)	DS	Media (N=28)	DS	p
Composición corporal					
% masa grasa	26,21	8,4	25,82	8,8	0,842
% masa magra	73,78	8,4	74,17	8,8	0,842

En la evaluación de los 6 meses, el tiempo de alimentación con leche materna fue más prolongado en los prematuros tardíos que en los a término, sin que esta diferencia fuese estadísticamente significativa. Con respecto a las variables somatométricas, fueron similares entre ambos grupos en esta evaluación, no habiendo diferencias estadísticamente significativas, al igual que en la composición corporal de ambas cohortes.

4.3. Desarrollo psicomotor al sexto mes de vida.

Tabla 20. Desarrollo psicomotor al sexto mes de vida por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío (92)		Nacido a término (44)		p
	N	%	N	%	
Desaparición de reflejos arcaicos					
No	3	3,3	0	0	0,226
Sí	89	96,7	44	100	
Coge objetos con 2 manos					
No	1	1,1	0	0	0,488
Sí	91	98,9	44	100	
Volteo prono a supino					
No	7	7,6	6	13,6	0,263
Sí	85	92,4	38	86,4	
Sedestación					
No	20	21,7	10	22,7	
Con apoyo	27	29,3	19	43,2	0,204
Sin apoyo	45	48,9	15	34,1	
Contacto adecuado					
No	1	1,1	0	0	0,488
Sí	91	98,9	44	100	
Variabilidad expresiva					
No	2	2,2	0	0	0,324
Sí	90	97,8	44	100	
Reconoce a familiares					
No	1	1,1	0	0	0,488
Sí	91	98,9	44	100	
Balbuceo/silabeo					
No	12	13	0	0	0,012
Sí	80	87	44	100	

Al evaluar el desarrollo psicomotor mediante el test de Denver-II, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el ámbito motor, motor fino-adaptativo y social, pero sí fue significativo en el área del lenguaje, encontrándonos con un porcentaje mayor de niños en el grupo pretérmino tardío que no presentaron silabeo a los 6 meses de edad corregida.

4.4.- Resumen de los resultados entre el primer y el sexto mes de vida.

- Sólo encontramos asociación estadísticamente significativa en la morbilidad para el RGE con necesidad de tratamiento médico. Para el resto de morbilidades, fue más frecuente en los prematuros tardíos sin llegar a la significación estadística.
- En lo que respecta a la alimentación, la lactancia materna fue más duradera en los pretérminos, sin ser estadísticamente significativa esta diferencia. Con respecto a la somatometría y a la composición corporal no hubo diferencias significativas.
- En la valoración del desarrollo psicomotor hubo asociación significativa para el ítem “no silabeo” en el grupo de pretérmino tardío.

5.-EVALUACIÓN ENTRE EL SEXTO MES Y EL AÑO DE VIDA.

5.1.-Morbilidad entre el sexto mes y el año de vida.

Tabla 21. Morbilidad entre el sexto mes y el año por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío (88)		Nacido a término (43)		p
	N	%	N	%	
Ingreso previo					
No	84	95,5	43	100	0,156
Sí	4	4,5	0	0	
Bronquitis					
No	56	63,6	36	83,7	0,018
Sí	32	36,4	7	16,3	

En el segundo semestre de vida, un 4,5% de pretérminos tardíos requirió ingreso hospitalario. El motivo más frecuente de ingreso siguió siendo la bronquiolitis (2 casos). Hubo un caso de meningitis vírica y otro caso de convulsión febril atípica. Del grupo de RNT, no hubo ningún ingreso hospitalario en este periodo.

El 36,4% de los pretérminos, presentó bronquitis en el segundo semestre de vida, frente al 16,3% de los RNT, siendo significativa la diferencia.

La mayoría de ellos tuvo menos de 4 episodios en el primer año de vida, encontrando sólo 3 casos de pretérminos tardíos con 4 o más episodios y 1 caso en el grupo de a términos.

Con respecto a otras morbilidades que no requirieron ingreso (otitis media aguda, infecciones respiratorias diferentes a la bronquiolitis, infección urinaria, etc), no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

5.2.- Valoración nutricional al año de vida: alimentación. Somatometría. Bioimpedanciometría.

Tabla 22. Valoración nutricional al año de vida por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío (88)		Nacido a término (43)		p
	Mediana(N=88)	RIC (25-75)	Mediana(N=88)	RIC (25-75)	
Duración de LM (meses)	3,5	0-9	2	1-9	0,915
	Media (N=88)	DS	Media (N=43)	DS	p
Peso (kg)	9,71	1,35	9,93	1,06	0,368
Longitud (cm)	75,89	2,8	76,28	2,4	0,427
IMC	16,81	1,59	17,04	1,34	0,424
PC (cm)	46,2	1,42	46,24	1,52	0,867
	Mediana (N=69)	RIC (25-75)	Mediana (N=33)	RIC (25-75)	p
% masa grasa	25,3	20-30,15	23	18,9-26,2	0,254
% masa magra	74,7	69,8-79,9	77	73,8-81,1	0,254

La alimentación con leche materna a los 12 meses de vida fue más prolongada en el grupo de pretérminos tardíos, con una mediana de 3,5 meses frente a 2 en el grupo a término, no encontrando diferencia estadísticamente significativa. Con respecto a las medidas antropométricas, existe poca diferencia entre ambos grupos, tanto para el peso, la longitud y el perímetro cefálico, al igual que en lo que respecta a su composición corporal en porcentajes de masa magra y grasa.

5.3.- Desarrollo psicomotor al año de vida.

Tabla 23. Desarrollo psicomotor al año por grupos de estudio.

Variable	Pretérmino tardío (88)		Nacido a término (43)		Chi ²	p
	N	%	N	%		
Señala objetos que le gustan						
No	5	5,7	3	7	0,084	0,771
Sí	83	94,3	40	93		
Manipulación correcta objetos						
No	0	0	1	2,3	2,062	0,151
Sí	88	100	42	97,7		
Intenta comer solo						
No	2	2,3	0	0	0,992	0,319
Sí	86	97,7	43	100		
Bipedestación con apoyo						
No	1	1,1	0	0	0,492	0,483
Sí	87	98,9	43	100		
Camina 5 pasos con apoyo						
No	11	12,5	1	2,3	3,59	0,058
Sí	77	87,5	42	97,7		
Imita gestos						
No	4	4,5	3	7	0,338	0,561
Sí	84	95,5	40	93		
Bisílabos propositivos						
No	14	15,9	1	2,3	5,257	0,022
Sí	74	84,1	42	97,7		
Dificultad para calmarse						
No	85	96,6	42	97,7	0,115	0,735
Sí	3	3,4	1	2,3		

En la valoración psicomotora a las 12 meses de vida, observamos un mayor porcentaje de prematuros tardíos que no pasa el ítem deambulación 5 pasos con apoyo, comparada con el grupo de nacidos a término, aunque la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa, nos parece interesante comentarla.

Sí encontramos significación estadística en el área del lenguaje; así el 16% de pretérminos tardíos no presentaba bisílabos propositivos a los 12 meses de vida, frente al 2,3% de los a término, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Del porcentaje de niños del estudio que presentó 2 o más fallos en el test de Denver-II, no hubo ninguno que lo siguiese presentando en las siguientes valoraciones clínicas. Se citaron al mes siguiente en consulta y sólo dos de ellos se derivaron a consulta de Neuropediatría, no encontrando patología relevante en ese momento, con un desarrollo psicomotor adecuado a su edad.

5.4.-Resumen de los resultados en el segundo semestre de vida.

- Durante el segundo semestre de vida, el nacer prematuro tardío no se asoció de forma estadísticamente significativa con la necesidad de ingreso hospitalario. Sí se asocia de forma significativa el padecer de bronquitis (sin necesidad de ingreso) con el grupo de prematuros tardíos.
- Al igual que a los 6 meses, la lactancia materna sigue siendo más prolongada en el grupo de pretérminos tardíos, sin llegar esta diferencia a ser estadísticamente significativa.
- En lo que respecta a la somatometría al año de vida y a la composición corporal, no hubo diferencias entre ambos grupos.
- En la valoración del desarrollo psicomotor a los 12 meses, existe una asociación significativa entre ausencia de bisílabos propositivos y nacimiento prematuro, comparado con los nacidos a término.

6.-ANÁLISIS EVOLUTIVO DEL CRECIMIENTO DURANTE EL PRIMER AÑO

6.1. Bioimpedanciometría en diferentes periodos de estudio.

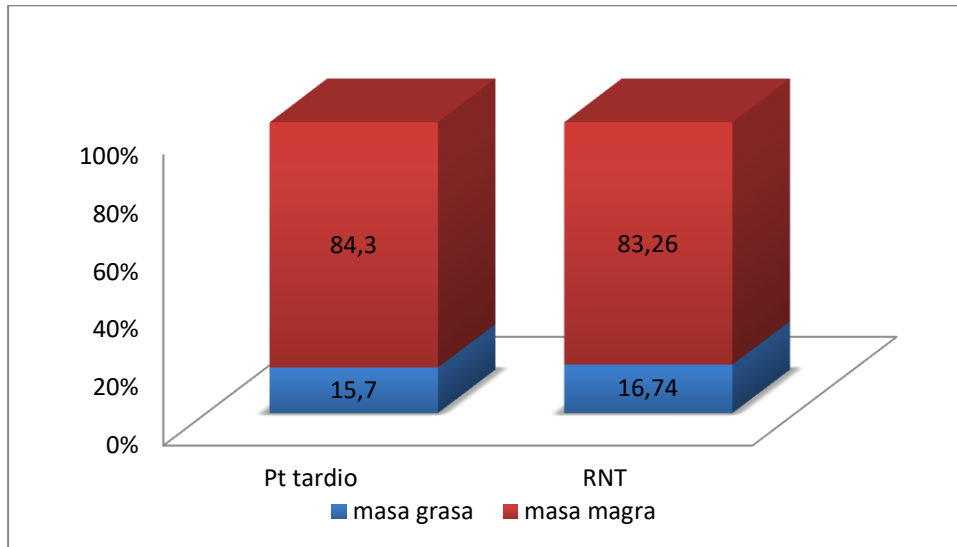


Figura 1. Bioimpedanciometría al mes de vida (N= 28 prematuros tardíos y 22 a término). El contenido medio en gramos de masa grasa fue de 714,35 g en prematuros tardíos y de 729,86 g en nacidos a término.

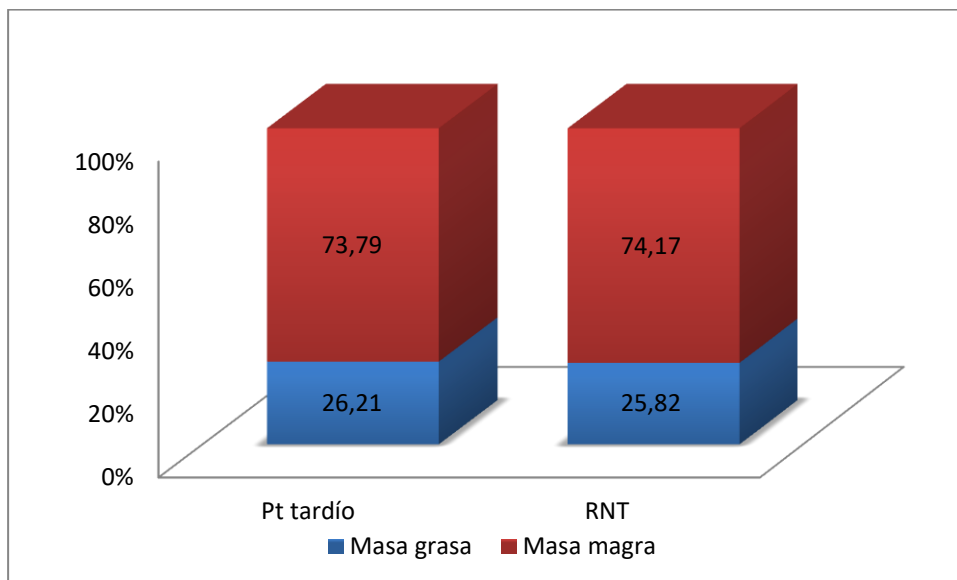


Figura 2. Bioimpedanciometría al sexto mes de vida (N=67 prematuros tardíos y 28 RNT). El contenido medio en gramos de masa grasa fue de 2062,7 g en prematuros tardíos y de 2058,8 g en nacidos a término.

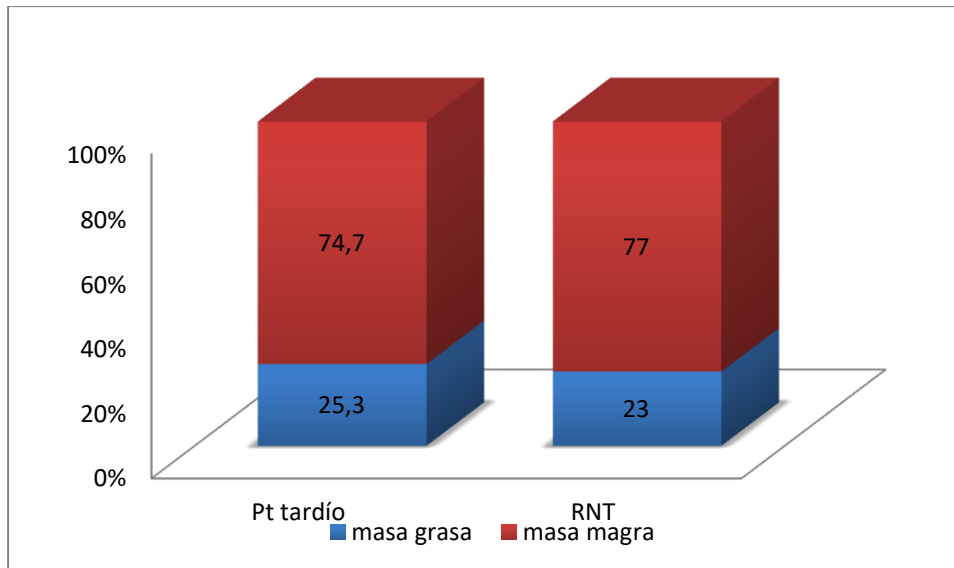


Figura 3. Bioimpedanciometría al año de vida (N=69 prematuros tardíos y 33 RNT). El contenido medio en gramos fue de 2456,63 g en pretérminos tardíos y de 2284 g en nacidos a término.

Con respecto al análisis de la composición corporal mediante bioimpedanciometría, no encontramos significación estadística entre ambos grupos, pudiendo ver que el contenido en porcentaje de masa grasa es similar en los tres periodos de estudio en ambos grupos.

6.2.-Evolución gráfica de las modificaciones de z-score.

En los siguientes gráficos se aprecian las modificaciones en los z-scores de las distintas variables en los diferentes periodos de estudio.

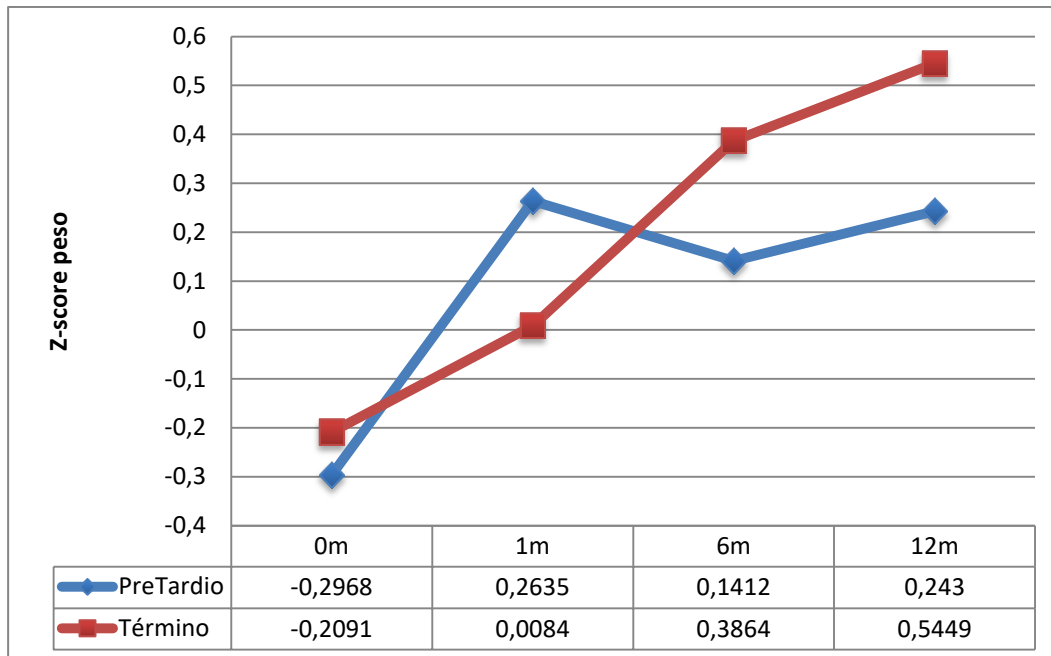


Figura 4. Evolución gráfica de z-score del peso a lo largo del periodo de estudio.

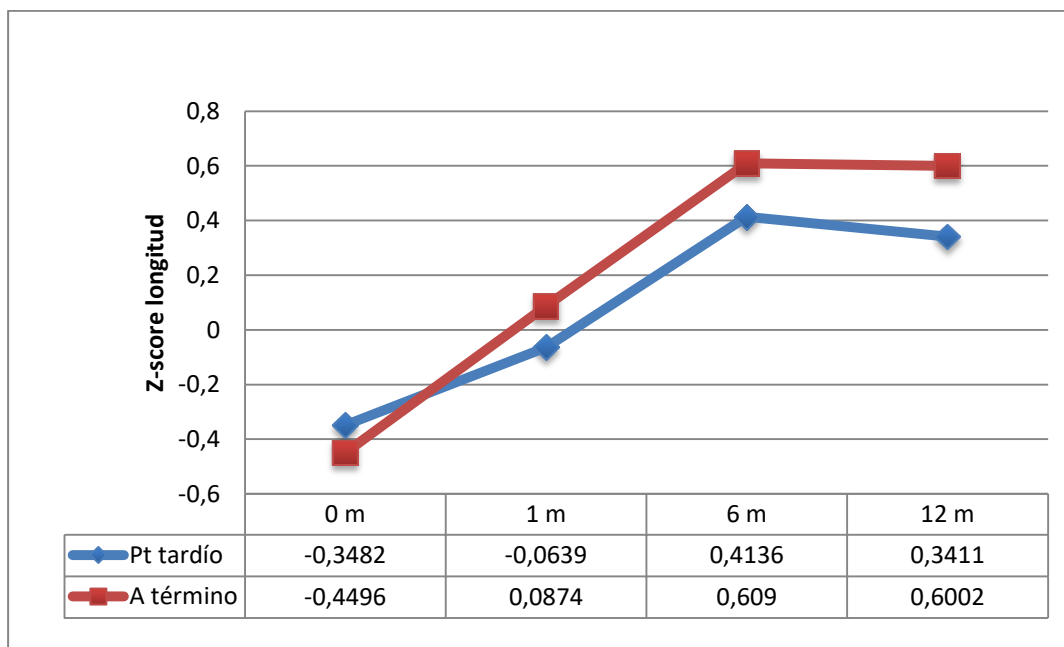


Figura 5. Evolución gráfica de z-score de longitud a lo largo del periodo de estudio.

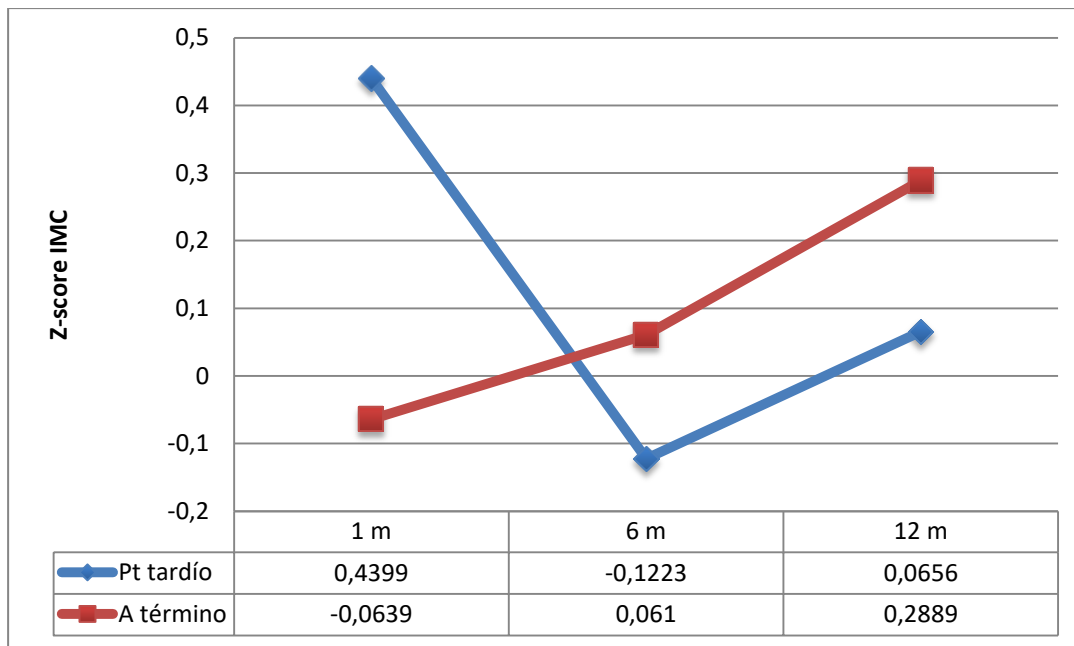


Figura 6. Evolución gráfica de z-score del IMC a lo largo del periodo de estudio.

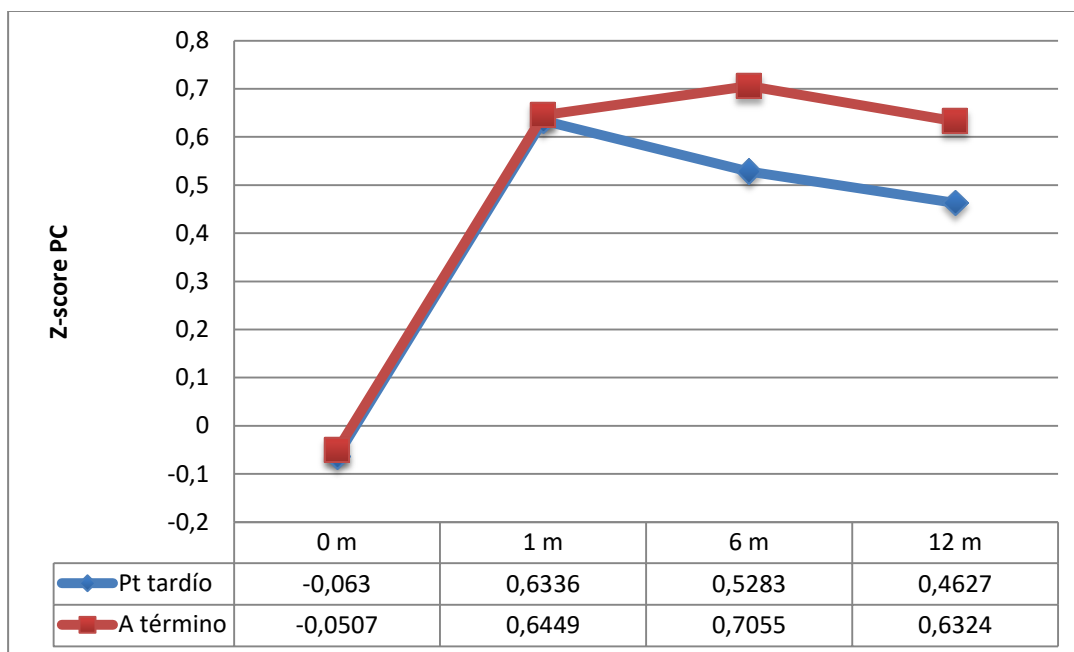


Figura 7. Evolución gráfica de z-score de PC a lo largo del periodo de estudio.

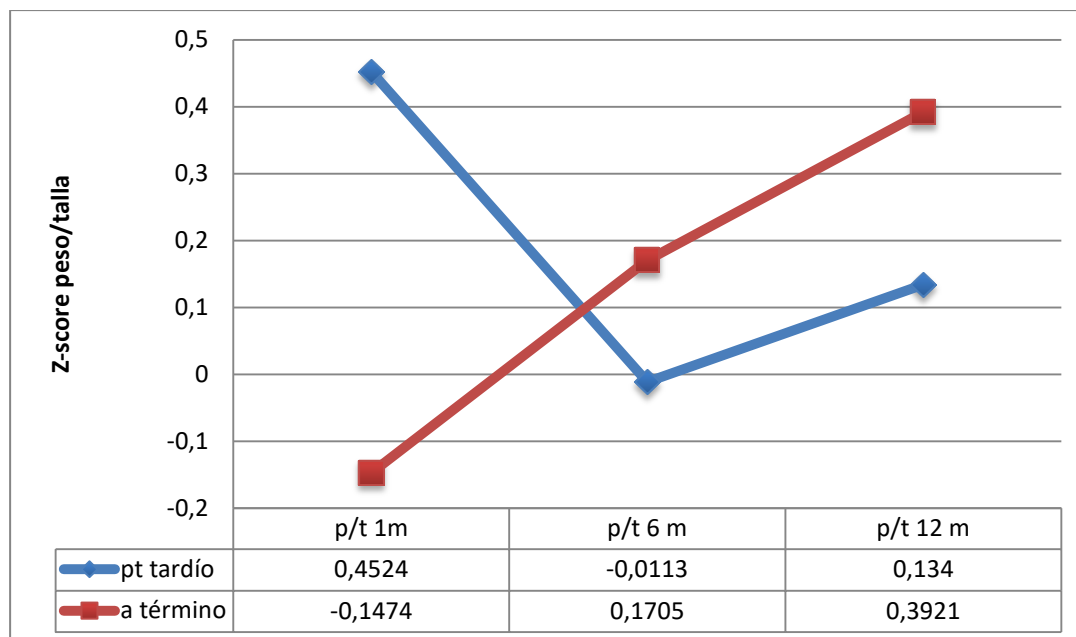


Figura 8. Evolución gráfica de z-score del peso para la talla a lo largo del periodo de estudio

Con respecto al peso, los pretérminos tardíos, presentan un z-score más positivo en el primer mes de vida comparado con los a término, bajando posteriormente a los 6 meses y manteniéndose en una línea similar. Es muy llamativa la curva de aumento de peso en el primer mes de vida de los prematuros tardíos, siendo mucho más inclinada que en los a término. La evolución gráfica de z-score de peso para los RNT presenta una línea con menos picos, siendo la curva ascendente a lo largo del primer año de vida.

Al valorar la gráfica de la longitud, esta presenta una curva similar en ambos grupos, manteniéndose el z-score para la longitud de los nacidos a término siempre por encima de los pretérminos tardíos, salvo al nacimiento que se encuentra por debajo.

La gráfica del IMC en los nacidos a término presenta una curva ascendente, mientras que en los pretérminos tardíos llama la atención que al mes de vida, presenta una z-score de IMC muy positivo con respecto a los nacidos a término, para luego bajar a los 6 meses e ir ascendiendo menos al año de vida.

Con respecto al crecimiento del perímetro cefálico, ambos grupos presentan una curva similar, encontrándose a los 12 meses de vida el z-score para el PC en los pretérminos tardíos por debajo de los a término.

En cuanto al z-score del peso para la talla, podemos ver en la gráfica un aumento significativo en el primer mes de vida para el grupo de pretérminos tardíos comparado con los a término ($p= 0,005$). Al sexto mes, el aumento el peso para la talla se acerca a cero en los pretérminos y comienza a ser positivo en los a término, para luego seguir ascendiendo al año de vida en ambos grupos.

6.3.-Visión global de las modificaciones de velocidad de incremento de peso.

Tabla 24. Velocidad del incremento de peso durante el primer año.

	Pretérmino tardío		Nacido a término		p
	Media	DS	Media	DS	
Diferencia peso 0-1 mes	2171,98	573,88	1005,31	551,11	<0,001
Diferencia peso 0-6 meses	5480,21	988,62	4604,77	745,80	<0,001
Diferencia peso 6-12 meses	1833,818	493,01	1969,418	645,63	0,185

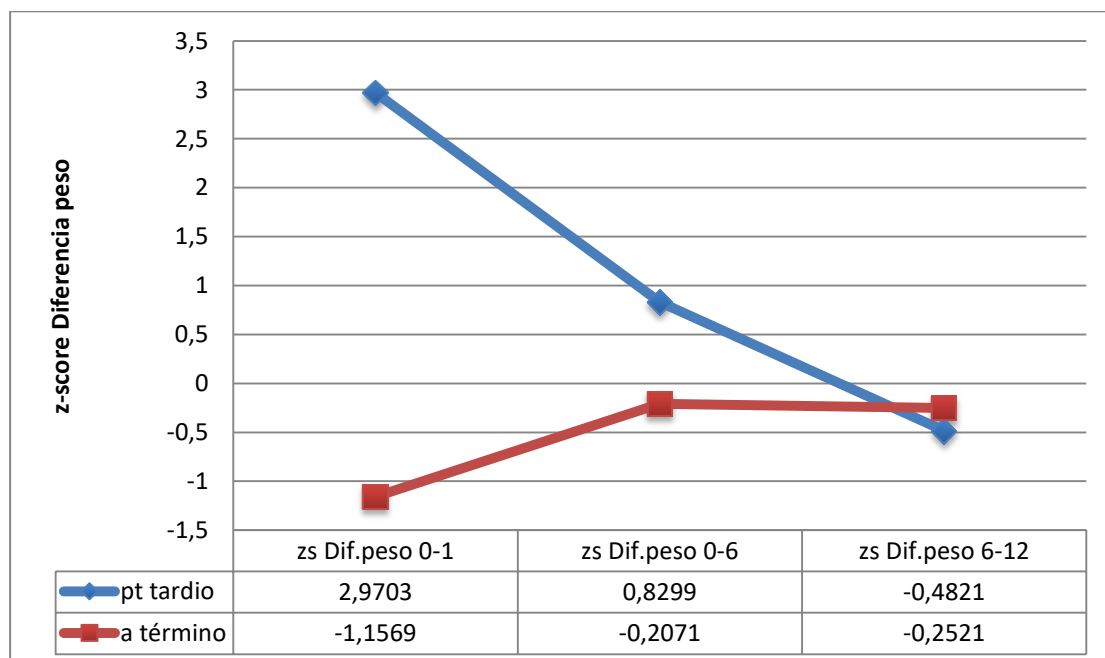


Figura 9. Evolución gráfica de z-score de la ganancia peso en el periodo de estudio.

Como podemos apreciar en las tablas descritas, la velocidad de crecimiento con respecto al peso en pretérminos tardíos, es superior y estadísticamente significativa durante el primer semestre de la vida, sobre todo durante el primer mes de vida, donde se aprecia mayor diferencia en los z-scores entre ambos grupos.

6.4.-Resumen del análisis de crecimiento durante el primer año de vida.

- Tras visualizar las gráficas de composición corporal, solo al mes de vida, el contenido en gramos de masa grasa es mayor en el grupo de nacidos a término; a los 6 y a los 12 meses, este contenido es mayor en los prematuros tardíos. En ningún caso la asociación es estadísticamente significativa.
- Tras valorar las gráficas de crecimiento, podemos concluir que el crecimiento en el grupo de nacidos a término tiene una curva ascendente más lenta durante el primer año de vida, mientras que los prematuros tardíos presentan un ascenso importante en el crecimiento, a expensas sobre todo del peso, en el primer mes de vida, para luego bajar y acercarse a la curva del nacido a término sin llegar a alcanzarla.
- La velocidad de incremento de peso es mayor en los prematuros tardíos que en los nacidos a término durante el primer semestre y durante el primer mes de vida.

7.-INFLUENCIA DEL TIPO DE ALIMENTACIÓN EN EL CONTENIDO GRASO AL AÑO DE VIDA.

Tabla 25. Contenido de masa grasa en función de la lactancia al año de vida.

		N	Media	DS	p
Masa grasa 12m (%)	Artificial	25	24,15	9,44	
	Materna	24	25,55	5,58	
	Mixta	50	23,54	6,75	
	Total	99	24,18	7,25	0,542
Masa grasa 12m (g)	Artificial	25	2,381	1,13	
	Materna	24	2,590	0,85	
	Mixta	50	2,289	0,65	
	Total	99	2,385	0,84	0,361

Como podemos concluir tras valorar los resultados de la tabla superior, no existe significación estadística entre el porcentaje de masa grasa al año de vida y el tipo de alimentación a los 12 meses. A pesar de no haber diferencia significativa, sí observamos un porcentaje de masa grasa al año de vida superior en los niños alimentados con leche materna exclusiva que en aquellos con lactancia artificial o mixta.

A continuación exponemos el contenido de masa grasa por grupos de estudio.

Tabla 26. Contenido de masa grasa en función de la lactancia al año de vida en pretérminos.

		N	Media	DS	p
Masa grasa 12m (%)	Artificial	19	24,96	7,81	
	Materna	16	25,43	6,08	
	Mixta	31	24,87	7	
	Total	66	25,03	6,93	0,966
Masa grasa 12m (g)	Artificial	19	2,450	1,05	
	Materna	16	2,550	0,83	
	Mixta	31	2,376	0,69	
	Total	66	2,439	0,83	0,797

Tabla 27. Contenido de masa grasa en función de la lactancia al año de vida en a términos.

		N	Media	DS	p
Masa grasa 12m (%)	Artificial	6	21,58	14,07	
	Materna	8	25,80	4,77	
	Mixta	19	21,38	5,86	
	Total	33	22,49	7,67	0,387
Masa grasa 12m (g)	Artificial	6	2,161	1,44	
	Materna	8	2,671	0,93	
	Mixta	19	2,148	0,58	
	Total	33	2,277	0,87	0,352

Tras analizar los resultados por grupos de estudio tampoco encontramos diferencias significativas en ambos grupos, observando también mayor porcentaje y contenido en gramos de masa grasa a aquellos alimentados con lactancia materna exclusiva a los 12 meses de vida.

8.- ESTUDIO DE RELACIÓN DEL CONTENIDO GRASO A LOS 12 MESES, EN PORCENTAJE Y GRAMOS DE MASA GRASA, CON OTRAS VARIABLES GESTACIONALES Y SOMATOMÉTRICAS.

8.1.-Contenido de masa grasa, en gramos y porcentaje, a los 12 meses de vida y variables gestacionales y somatométricas al mes de vida.

Tabla 28. Relación entre la masa grasa al año de vida (en % y gramos) con variables maternas, gestacionales y antropométricas del mes de vida por grupos de estudio.

		Prematuro tardío (N=66)		Nacido a término (N=33)	
		% masa grasa	G masa grasa	% masa grasa	G masa grasa
IMC materno	r	0,033	0,060	r	-0,178
	p	0,791	0,630	p	0,322
Ganancia peso gestacional (kg)	r	-0,094	-0,093	r	-0,108
	p	0,452	0,458	p	0,549
Edad gestacional (semanas)	r	0,001	0,076	r	0,075
	p	0,996	0,543	p	0,677
Peso al nacer (g)	r	-0,083	0,175	r	-0,141
	p	0,507	0,160	p	0,433
Longitud al nacer (cm)	r	0,001	0,220	r	-0,103
	p	0,994	0,076	p	0,569
Perímetro cefálico (cm)	r	-0,065	0,069	r	-0,173
	p	0,602	0,581	p	0,336
Z-score peso nacer	r	-0,105	0,135	r	-0,150
	p	0,403	0,280	p	0,406
Z-score longitud nacer	r	0,001	0,184	r	-0,107
	p	0,992	0,139	p	0,552
Z-score PC nacer	r	-0,087	-0,007	r	-0,190
	p	0,490	0,955	p	0,290
Peso 1 mes (kg)	r	0,029	0,307	r	-0,173
	p	0,816	0,012	p	0,336
Longitud 1 mes (cm)	r	-0,182	-0,021	r	-0,166
	p	0,143	0,866	p	0,354
PC 1 mes (cm)	r	-0,052	0,172	r	0,050
	p	0,676	0,168	p	0,782
IMC 1 mes	r	0,189	0,433	r	-0,093
	p	0,128	<0,001	p	0,606

r= coeficiente de correlación de Pearson.

p= probabilidad

Tabla 28. Relación entre la masa grasa al año de vida (en % y gramos) con variables maternas, gestacionales y antropométricas del mes de vida por grupos de estudio. *Continuación.*

	Prematuro tardío (N=66)			Nacido a término (N=33)		
		% masa grasa	G masa grasa		% masa grasa	G masa grasa
Longitud 1 mes (cm)	r	-0,182	-0,021	r	-0,166	-0,108
	p	0,143	0,866	p	0,354	0,549
PC 1 mes (cm)	r	-0,052	0,172	r	0,050	0,164
	p	0,676	0,168	p	0,782	0,363
IMC 1 mes	r	0,189	0,433	r	-0,093	-0,063
	p	0,128	<0,001	p	0,606	0,727
Z-score peso 1m	r	0,010	0,275	r	-0,136	-0,082
	p	0,935	0,025	p	0,452	0,651
Z-score longitud 1m	r	-0,192	-0,057	r	-0,133	-0,073
	p	0,123	0,652	p	0,462	0,688
Z-score PC 1m	r	-0,067	0,137	r	0,109	0,232
	p	0,595	0,273	p	0,545	0,194
Z-score IMC 1m	r	0,182	0,417	r	-0,080	-0,056
	p	0,144	0,001	p	0,659	0,759
Diferencia peso 0-1 m	r	0,106	0,230	r	-0,072	-0,094
	p	0,398	0,063	p	0,691	0,603
Z-score dif. peso 0-1m	r	0,102	0,213	r	-0,073	-0,113
	p	0,413	0,085	p	0,691	0,540
Z-score peso/talla 1m	r	0,248	0,388	r	-0,023	-0,030
	p	0,045	0,001	p	0,899	0,869

r= coeficiente de correlación de Pearson.

p= probabilidad

Para las variables maternas, como el IMC materno y las gestacionales, como la ganancia de kg durante el embarazo y la edad gestacional, no existe asociación estadísticamente significativa con el contenido (en porcentaje y gramos) de masa grasa a los 12 meses, para ninguno de los grupos.

Para el resto de variables antropométricas, no encontramos ninguna relación estadísticamente significativa para el grupo de nacidos a término. En cambio, para el grupo de pretérminos tardíos, encontramos asociación estadísticamente significativa con el contenido en gramos de masa grasa al año de vida para el peso al mes de vida y el z-score de peso, para el IMC al mes de vida y el z-score del IMC, y asociación estadísticamente significativa con el contenido en gramos y en porcentaje de masa grasa para z-score de peso para la talla al mes de vida.

8.2.-Contenido de masa grasa a los 12 meses, en porcentaje y gramos, y variables somatométricas a los 6 meses de vida.

Tabla 29. Relación entre la masa grasa al año de vida (en % y gramos) con variables antropométricas al sexto mes de vida por grupos de estudio.

Variables	Prematuro tardío (N=66)		Nacido a término (N=33)			
		% masa grasa	G masa grasa	% masa grasa	G masa grasa	
Peso 6m (kg)	r	0,262	0,652	r	-0,192	0,068
	p	0,034	<0,001	p	0,284	0,707
Longitud 6m (cm)	r	0,088	0,377	r	-0,319	-0,183
	p	0,484	0,002	p	0,070	0,307
PC 6m (cm)	r	0,061	0,337	r	-0,280	-0,053
	p	0,628	0,006	p	0,114	0,770
IMC 6m	r	0,314	0,644	r	0,069	0,249
	p	0,010	<0,001	p	0,701	0,162
Z-score peso 6m	r	0,249	0,620	r	-0,131	0,125
	p	0,044	<0,001	p	0,466	0,487
Z-score longitud 6m	r	0,075	0,332	r	-0,268	-0,129
	p	0,550	0,006	p	0,131	0,473
Z-score PC 6m	r	0,054	0,309	r	-0,240	0,013
	p	0,666	0,011	p	0,179	0,941
Z-score IMC 6m	r	0,306	0,624	r	0,080	0,257
	p	0,013	<0,001	p	0,658	0,149
Diferencia peso 0-6m	r	0,337	0,672	r	-0,113	0,092
	p	0,006	<0,001	p	0,530	0,613
Z-score dif.peso (0-6m)	r	0,333	0,652	r	-0,071	0,130
	p	0,006	<0,001	p	0,693	0,472
Z-score peso/talla 6m	r	0,312	0,632	r	0,070	0,252
	p	0,011	<0,001	p	0,697	0,156

r= coeficiente de correlación de Pearson

p= probabilidad

Al sexto mes de vida, existe asociación estadísticamente significativa con el porcentaje y contenido en gramos de masa grasa al año de vida con: el peso y el z-score de peso a los 6 meses, el IMC y el z-score de IMC a los 6 meses, la diferencia de peso de 0 a 6 meses y el z-score de la diferencia de peso en el primer semestre, para el grupo de prematuros tardíos. Con el contenido en gramos de masa grasa al año de vida, existe asociación estadísticamente significativa con la longitud y su z-score a los 6 meses y el perímetro cefálico y su z-score.

8.3.-Contenido de masa grasa a los 12 meses y variables somatométricas en el segundo semestre de vida.

Tabla 30. Relación entre la masa grasa al año de vida (en % y gramos) con variables antropométricas del segundo semestre de vida por grupos de estudio.

Variables		Prematuro tardío (N=66)		Nacido a término (N=33)	
		% masa grasa	G masa grasa	% masa grasa	G masa grasa
Peso 12 m (kg)	r	0,187	0,613	r	0,042
	p	0,132	<0,001	p	0,816
Longitud 12 m (cm)	r	-0,091	0,276	r	-0,158
	p	0,465	<0,025	p	0,381
PC 12 m (cm)	r	0,177	0,428	r	0,013
	p	0,156	<0,001	p	0,941
IMC 12 m	r	0,329	0,677	r	0,184
	p	0,007	<0,001	p	0,305
Z-score peso 12m	r	0,171	0,579	r	0,060
	p	0,170	<0,001	p	0,742
Z-score longitud 12 m	r	-0,110	0,244	r	-0,111
	p	0,378	0,048	p	0,539
Z-score PC 12 m	r	0,193	0,429	r	0,083
	p	0,120	<0,001	p	0,646
Z-score IMC 12 m	r	0,323	0,652	r	0,173
	p	0,008	<0,001	p	0,336
Diferencia peso 6-12 m	r	-0,053	0,266	r	0,281
	p	0,675	0,031	p	0,113
Z-score dif.peso (6-12m)	r	-0,059	0,260	r	0,270
	p	0,639	0,035	p	0,129
Z-score peso/talla 12 m	r	0,286	0,647	r	0,138
	p	0,020	<0,001	p	0,445

r= coeficiente de correlación de Pearson
p= probabilidad

A los 12 meses de vida encontramos en el grupo de pretérminos tardíos, asociación estadísticamente significativa con el contenido en gramos y el porcentaje de masa grasa con: el IMC a los 12 meses y su z-score y el z-score del peso para la talla a los 12 meses. Existe también asociación estadísticamente significativa con el contenido en gramos de masa grasa con el peso y su z-score, la longitud y su z-score, el perímetro cefálico y su z-score, a los 12 meses. También para la diferencia de peso de 6-12 meses y el z-score de la diferencia de peso entre los 6 y 12 meses.

Para el grupo de nacidos a término, encontramos relación estadísticamente significativa con el contenido en gramos de masa grasa con el peso y su z-score, el IMC y su z-score, la diferencia de peso de 6 a 12 meses y el z-score de la diferencia de peso de 6 a 12 meses.

8.4.-Análisis multivariante de las variables asociadas a los valores de contenido de masa grasa a los 12 meses de vida.

Se realiza un análisis multivariante usando una regresión lineal múltiple porque la variable dependiente (gramos de masa grasa) es cuantitativa, y se han introducido en el modelo aquellas variables que presentaron relevancia y asociación significativa con el contenido en gramos de masa grasa a los 12 meses de vida.

Se obtiene que el z-score de la diferencia de peso de 0 a 6 meses se relaciona de forma independiente con el contenido en gramos de masa grasa al año de vida.

Tabla 31. Regresión lineal multivariante de las variables asociadas a los g masa grasa.

Variable	B	IC 95%	P
Z-score peso 1 m	-0,038	-0,218-0,142	0,678
z-score peso 6 m	1,022	-0,763-2,807	0,258
z-score diferencia peso 0-6 m	0,273	0,08-0,465	0,006
z-score peso/talla 6 m	-0,037	-0,339-0,265	0,807
z-score peso 12 m	-1,112	-4,064-1,841	0,456
z-score IMC 12 m	1,373	-2,823-5,568	0,517
z-score diferencia peso 6-12 m	0,659	-0,320-1,637	0,185
z-score peso/talla 12 m	-1,193	-6,721-4,334	0,669

B= coeficiente no tipificado

Número de casos= 99. R-cuadrado= 0,381.

8.5.-Resumen de los resultados somatométricos y de composición corporal durante el primer año de vida.

- Al mes de vida, para el grupo de pretérmino tardío, existe relación con el contenido de masa grasa en gramos para el peso y el z-score de peso, para el IMC y el z-score del IMC. Para el contenido en gramos y en porcentaje de masa grasa al año de vida, existe relación con el z-score del peso para la talla al mes de vida.
- A los 6 meses de vida, existe relación estadísticamente significativa, con el porcentaje y contenido en gramos de masa grasa, para el grupo de pretérminos tardíos con: peso y z-score de peso, IMC y z-score de IMC a los 6 meses, diferencia de peso de 0-6 meses y su z-score. Con el contenido en gramos de masa grasa al año, existe relación estadísticamente significativa con la longitud y su z-score y con el perímetro cefálico y su z-score a los 6 meses.
- Al año de vida, para el grupo de pretérminos tardíos, existe relación con el contenido en gramos y porcentaje de masa grasa para el IMC a los 12 meses y su z-score y el z-score del peso para la talla a los 12 meses. Existe también asociación estadísticamente significativa con el contenido en gramos de masa grasa con el peso y su z-score, la longitud y su z-score, el perímetro cefálico y su z-score, la diferencia de peso de 6-12 meses y el z-score de la diferencia de peso entre los 6 y 12 meses. Para el grupo de nacidos a término, encontramos relación estadísticamente significativa con el contenido en gramos de masa grasa con el peso y su z-score, el IMC y su z-score, la diferencia de peso de 6 a 12 meses y el z-score de la diferencia de peso de 6 a 12 meses.
- Tras realizar un análisis multivariante, solamente se relacionó de manera independiente con el contenido en gramos de masa grasa a los 12 meses, el z-score de la diferencia de peso de 0 a 6 meses.

DISCUSIÓN

Los prematuros tardíos forman el grueso de nacimientos prematuros, siendo una población no exenta de riesgo de enfermedad y con peores resultados nutricionales y neurológicos en función de la cohorte citada, al compararlos con los nacidos a término. Se ha descrito una mayor morbimortalidad neonatal e infantil.

Esta mayor morbimortalidad requiere más hospitalizaciones, que junto a la interrupción del flujo placentario entre la 34 y la 36+6 semanas, sitúa a este grupo en una posición de desventaja con respecto al crecimiento y composición corporal durante el primer año de vida, además de aumentar el riesgo de bajo peso y retraso del crecimiento. Se postula que este sea el mecanismo de mayor riesgo metabólico en la vida adulta, aunque en algunos otros estudios se demuestra que, esta composición corporal, depende también del tipo de alimentación durante los primeros meses de vida.

Nosotros partimos de la hipótesis de que los pretérminos tardíos tienen mayor retraso psicomotor al año de vida que los nacidos a término, debido a su prematuridad y a la morbilidad acompañante, y que presentan una composición corporal alterada durante el periodo de lactancia.

1.-DISCUSIÓN DEL MÉTODO

En este trabajo estudiamos la morbimortalidad durante el periodo neonatal e infantil de los prematuros tardíos comparándola con los nacidos a término.

Valoramos, durante el primer año de vida, la somatometría y composición corporal mediante bioimpedanciometría, además del desarrollo psicomotor mediante el test de Denver-II.

Limitaciones del estudio

Como punto débil, nos encontramos con una muestra que incluye 97 pretérminos tardíos y 47 nacidos a término. Para el análisis de ciertas variables, podríamos pensar que la potencia estadística no sea la deseada debido a la dificultad que entraña el seguimiento prospectivo de los nacidos a término.

Además, en nuestra área de Salud, la tasa de prematuridad y con ello la tasa de prematuridad tardía, es menor a la descrita por el grupo SEN 34-36.

En 2012, este grupo publicó una tasa de prematuridad del 9,1% y de ellos, el 71% eran pretérminos tardíos, ocupando un 6,5% de la población total. En nuestra área de Salud, la tasa de prematuridad en el año de estudio fue de un 5,6%, ocupando los prematuros tardíos un 67% y un 3,8% de la población total, de ahí la limitación para aumentar el tamaño muestral de nuestro estudio en el periodo estimado.

Este descenso observado en los últimos años en la tasa de prematuridad, podría ir asociada a los mejores cuidados obstétricos, que implica una mejor evaluación y retraso en la inducción del parto salvo en situaciones muy justificadas, donde pese más el nacimiento a estas edades gestacionales que el riesgo para la madre o el feto, siendo todos más conscientes de la potencial morbilidad del parto prematuro. Las reuniones periódicas entre neonatólogos y obstetras, para conocimiento y discusión de los casos de gestantes pretérmino con amenaza de parto prematuro y otras comorbilidades, fomenta la disminución de partos antes del término. También puede verse explicada con la edad materna, que como hemos descrito, no entra dentro de la edad de riesgo (menores de 20 y mayores de 35 años). Con respecto a años anteriores, se ha notado un ligero descenso de estos nacimientos durante el periodo de estudio, pues la tasa de prematuridad en años previos fue del 6 al 8%.

Debemos tomar con cautela los resultados en la composición corporal a los 12 meses de vida, porque solo se ha tenido en cuenta el tipo de lactancia, sin considerar el tipo de alimentación complementaria y la fecha en la que se introdujo. Es posible que existan diferencias en estos hábitos alimenticios en nuestra muestra debido a las diferencias culturales.

Fortalezas del estudio

Como punto fuerte, estamos ante un estudio analítico de cohorte prospectivo, donde la variabilidad subjetiva para valorar a los niños en los diferentes periodos de estudio es mínima, pues la mayoría de ellos han sido valorados siempre por el mismo investigador.

La técnica de medida de composición corporal y la somatometría han sido realizadas por el mismo equipo, bajo las mismas condiciones y por la misma persona durante el periodo de estudio.

Otra fortaleza que vemos en este trabajo, es el estudio de la composición corporal, midiendo masa grasa y masa libre de grasa durante el primer año de vida, en los diferentes periodos descritos. Hasta la fecha y en nuestro conocimiento son todavía pocos los estudios de composición corporal en niños pretérminos tardíos durante el primer año de vida.

Otra bondad encontrada es que, siendo el estudio prospectivo, el porcentaje de pérdidas en el seguimiento, a los 6 y 12 meses, tanto de un grupo como de otro, no supera el 10%.

2.-DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON LA BIBLIOGRAFÍA

2.1. Factores asociados al parto prematuro. Morbilidad neonatal e infantil.

Con respecto a la edad materna, no encontramos las características halladas en los estudios publicados, pues la edad media materna es de 31,2 años en pretérminos tardíos y de 32,8 años en nacidos a término, sin encontrar significación estadística ni la forma de U publicada (mayor prevalencia en menores de 20 años y mayores de 35) (3).

La patología gestacional más frecuente encontrada fue la hipertensión arterial, estando presente en el 21,6% de nacimientos prematuros tardíos, frente al 6,4% de los a término. Debemos tener presente que los casos de hipertensión arterial materna incluyeron los de nuevo diagnóstico durante la gestación y los casos ya diagnosticados previamente que motivaron empeoramiento clínico durante la gestación y/o inducción del parto (23).

Con respecto a las anomalías congénitas, no encontramos el riesgo aumentado de las mismas como describen algunos estudios, donde los nacidos entre 32 y 36 semanas de gestación, presentaron más del doble de riesgo de malformaciones congénitas (3,18). Pensamos que esto sea debido al mayor control gestacional, a los mejores hábitos de salud y posiblemente a la interrupción de la gestación a edades precoces en caso de malformación congénita mayor.

El parto fue espontáneo en el 59,5% de los nacidos a término. Del grupo de prematuros, sólo el 57% acabó siendo parto vaginal espontáneo y, en el 42% de los casos, fue necesaria la inducción, siendo la tasa algo superior a la publicada en otros estudios (varía del 32-40%) (24). Nos parece importante insistir en que la indicación médica para finalizar una gestación de 34 a 36 semanas debe estar justificada basándose en la evidencia científica, sólo debiéndose realizar en casos de: eclampsia grave, restricción del crecimiento intrauterino con signos de pérdida del bienestar fetal, desprendimiento de placenta, alteraciones persistentes de la frecuencia cardíaca fetal, colestasis con sales biliares superior a 40 micromol/L y ruptura uterina, dada la repercusión en la morbilidad neonatal e infantil que tienen estos nacimientos. Debemos seguir procurando evitar la indicación médica de parto prematuro tardío por "conveniencia" o por ignorar los resultados que pueden presentar.

En nuestra muestra, durante el periodo de valoración hasta el año de vida, no hubo ningún caso de mortalidad, siendo interesante seguir a estos niños durante más tiempo y recoger los datos de todos, como está haciendo el grupo SEN 34-36, para comparar la mortalidad neonatal e infantil con la descrita por Machado et al. (30).

La tasa de morbilidad neonatal es mayor en la cohorte de prematuros tardíos que en la de los nacidos a término, al igual que se describe en otras cohortes y como era de esperar. Así, en nuestro estudio, cerca del 71% de los pretérminos, requiere ingreso al nacer, frente al 6,4% de los nacidos a término, siendo esta asociación significativa (37,38,41). Tras excluir a los pretérminos de 34 semanas (pues en nuestra unidad ingresan por protocolo), la tasa de ingreso al nacer sigue siendo significativamente mayor en prematuros tardíos que en RNT.

Por el contrario, no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre test de Apgar bajo al nacer y la necesidad de reanimación con bolsa y mascarilla en paritorio como está descrito (40).

Uno de los problemas más frecuentes encontrado en el periodo neonatal, al igual que lo descrito en la literatura, fue la hiperbilirrubinemia con necesidad de fototerapia, presente en el 38% de los pretérminos tardíos frente al 4,3% en los a término. Sí llama la atención que es más frecuente al compararla con los datos descritos en otros estudios (18% frente al 2,5%). Esta diferencia en los resultados se puede explicar por diferentes motivos. Los

criterios usados en nuestro servicio para el inicio de la fototerapia, se basaron en el valor de bilirrubina además del estado clínico del niño. Así, en nuestros resultados, encontramos significación estadística para aquellos que precisaron fototerapia y tuvieron además patología respiratoria neonatal. La gráfica que se ha usado es la propuesta por Maisel y Buthani, y en el caso de que el niño tuviese dificultades en la alimentación, deshidratación leve o alguna otra comorbilidad, se inició la fototerapia con unos 2 mg/dl menos (41).

La dificultad respiratoria al nacer estuvo presente en el 23,7%, siendo el grueso de este problema ocupado por casos de taquipnea transitoria del recién nacido (18,6%), no encontrando ningún caso de patología respiratoria neonatal en nacidos a término. La enfermedad de membrana hialina estuvo presente en el 4,1% de pretérminos tardíos, frente al 0% de nacidos a término de nuestra muestra. Sigue siendo la tasa de patología respiratoria global más alta que la descrita por Hibbard y Demestre Guasch. Estos autores, describen una tasa del 10,5% de membrana hialina a las 34 semanas de gestación frente al 0,3% a las 38; una de 6,4% de TTRN a las 34 frente al 0,4% a las 38 semanas (37,42,43).

La tasa de hipoglucemia es variable en función de la cohorte citada y del método usado para su detección. En nuestro estudio, se encuentra dentro de las tasas más altas publicadas hasta la fecha (el 18,6% en pretérmino tardíos frente al 2,1% en nacidos a término) junto al estudio de Mally et al. y de Stomnaroska-Damcevski et al. (41,42,67,157). Es destacable la importancia de la hipoglucemia, que incluso en las formas menos graves puede tener repercusión neurológica, de ahí la importancia del cribado en el prematuro tardío por considerarse neonato de riesgo (junto a niños sépticos, hijos de madre con diabetes mellitus y diabetes gestacional, PEG o grandes para la edad gestacional, y aquellos con peso al nacer superior a 4 kg o menor a 2,5 kg). Existe suficiente evidencia científica que apoya la importancia de controlar la glucemia plasmática y mantenerla por encima de 47mg/dl en las primeras 48 horas de vida (siempre que no presente clínica), pues este valor garantiza un neurodesarrollo adecuado a los 2 años de vida (158). Debemos tener presente la posible infraestimación de hipoglucemias asintomáticas en el grupo de RNT, ya que, al no pertenecer a un grupo de riesgo la mayoría de ellos, no se tomaron muestras para su medida. También presentamos mayor incidencia de necesidad de nutrición parenteral y dificultades en la alimentación. Hubo tres casos de enterocolitis necrotizante sin llegar a ser esta asociación estadísticamente significativa.

La tasa de sepsis clínica y sepsis con cultivo positivo, es mayor en los pretérminos tardíos que en los a término como está publicado en la literatura. Esto se debe al incompleto paso de anticuerpos maternos hasta la semana 37 de gestación. A pesar de que el porcentaje de problemas infecciosos ha sido mayor en la cohorte expuesta a la prematuridad tardía, no existe en nuestro estudio una asociación significativa, probablemente debida al tamaño muestral limitado (14,32,41,42,95,96).

No encontramos en nuestra muestra ningún caso de asfixia perinatal, hemorragia cerebral o leucomalacia periventricular, a pesar de encontrar en algunos estudios publicados un aumento del riesgo de hemorragia cerebral, leucomalacia periventricular y convulsiones, probablemente limitados por el tamaño muestral y por las mejoras en el tiempo de los cuidados perinatales de estos niños. (41,42,96-99).

A pesar de haber descrito una mortalidad infantil 2-3 veces superior en los pretérminos tardíos que en los a término, no tuvimos ningún caso en nuestro estudio (3,42).

El riesgo de hospitalización durante el primer año de vida, excluyendo el periodo neonatal, es similar al publicado en la literatura, con un 14% en los prematuros tardíos, frente a un 9% en los nacidos a término entre el primer y el sexto mes de vida. Las causas más frecuentes de ingreso hospitalario fueron las enfermedades respiratorias, representadas en nuestro caso únicamente por bronquiolitis/bronquitis, ocupando el 84% de los ingresos en el primer semestre de vida en pretérminos tardíos y el 75% en nacidos a término. En el segundo semestre de vida, el riesgo de ingreso hospitalario fue del 4,5% en pretérminos tardíos, no encontrando ningún caso en los nacidos a término, siendo el 50% de los ingresos bronquiolitis. El porcentaje de bronquitis (tratadas ambulatoriamente) durante el segundo semestre de vida, sigue siendo superior en los prematuros tardíos, encontrando un 36,4% frente a un 16,3% en los nacidos a término. (104,105). A destacar que de 8 pretérminos tardíos a quienes se le administró pavalizumab, según los criterios de SENEo, uno de ellos requirió ingreso hospitalario por bronquiolitis, no encontrando significación estadística entre el ingreso hospitalario por bronquiolitis y la administración de pavalizumab. Este resultado apoyaría en parte el estudio de Farber et al., donde demuestran que, en los nacidos entre las 29 y 32 semanas completas, sin patología crónica, el pavalizumab disminuye la tasa de hospitalización por VRS, pero aumenta la tasa de hospitalización por

bronquiolitis VRS negativa, y en aquellos nacidos entre las 33 y 36 semanas no existen diferencias significativas (110). Esta conclusión hay que tomarla con cautela, pues nuestro tamaño muestral es pequeño, aunque sí plantea la duda de si la decisión de administrar palivizumab es necesaria en aquellos pretérminos tardíos que no tienen patología crónica. Sí nos parece muy importante seguir las recomendaciones de lavado de manos, evitar guarderías y el humo de tabaco, junto a la vacunación antigripal de los familiares. También encontramos un riesgo de 1,3 veces superior de sibilantes recurrentes en los pretérminos tardíos frente a los nacidos a término, tal y como se describe en la revisión sistemática de Been et al. (111).

Solo encontramos un caso de episodio aparentemente letal, perteneciente al grupo de prétermino tardío. Está descrito un riesgo de sufrir muerte súbita en esta población dos veces mayor que los nacidos a término (113). También se suma como factores dependiente del niño: bajo peso al nacer, la gemelaridad y el antecedente de apneas, siendo en nuestro caso gemelar y nacida prematura tardía (112).

A destacar la tasa de RGE entre los prematuros tardíos en el primer año de vida, hasta del 12%, sin encontrar ningún caso en los nacidos a término. Este porcentaje de niños precisó tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, además de medidas posturales anti-reflujo, y esto puede ser debido al seguimiento más estrecho por parte de los padres y del médico, pues la mayoría de los casos no asociaron poca ganancia ponderal acompañante.

2.2.- Desarrollo psicomotor durante el primer año de vida.

En la valoración del desarrollo psicomotor, el test que hemos usado ha sido el Denver-II, debido a su sencillez, fiabilidad al registrar las 4 áreas (motora-gruesa, motora-fina adaptativa, personal-social y lenguaje) y rapidez a la hora de realizarlo. Es un test para detectar, no para cuantificar ni diagnosticar. El test de Denver-II ha mostrado su validez y aplicabilidad en niños españoles.

No se ha utilizado el cuestionario ASQ porque, a pesar de ser sensible para detectar retraso del desarrollo, lo hace sobre todo a los 24 meses de vida, siendo menos sensible a los 12 meses, que ha sido la edad máxima evaluada por nosotros. Además, parte de la población de estudio, eran hijos de padres con cierta barrera idiomática, hecho que dificultaría

completar el cuestionario. La escala de Bayley a menudo se ha considerado el "gold estándar" para la evaluación del desarrollo en el niño y se utiliza en el seguimiento de grupos de riesgo neurológico, pero es laboriosa a la hora de realizarla, se necesitan entre 50 y 90 minutos, y debe ser realizado por profesionales entrenados.

Tras valorar los resultados, hemos detectado una asociación estadísticamente significativa en el retraso en la adquisición de los hitos del desarrollo del lenguaje, no presentando un porcentaje significativo de prematuros tardíos el silabeo o balbuceo a los 6 meses de edad corregida y el lenguaje propositivo a los 12 meses de edad corregida. Sin poder catalogarlo de retraso del lenguaje, pues para ello debemos esperar a que este problema se perpetúe pasado el primer año de vida.

A destacar también, sin llegar a la significación estadística, un porcentaje del 12,5% de pretérminos tardíos que, a los 12 meses de edad corregida, no daban 5 pasos con apoyo, en contra del 2,3% en los nacidos a término.

La tasa de retraso del desarrollo psicomotor se ha descrito del 2,9% en recién nacidos a término sanos y del 4,2% en pretérmino tardíos sanos, siendo más prevalente en áreas pobres y con pocos recursos sanitarios (119-122).

Las áreas más afectadas son el lenguaje, la motricidad fina, cognitivo, etc. variando en gran medida en función del test de detección o diagnóstico usado y de la edad a la que se haga, disminuyendo este riesgo si se realiza a la edad corregida como es de esperar.

Así, el riesgo de retraso psicomotor, es mayor en pretérminos tardíos que en nacidos a término, como así lo describen los estudios de Schonhaut et al y de Kerstjens et al, siendo valorados a una edad de 18 meses y 43 meses, respectivamente (126,127).

Nosotros volvimos a valorar 1-2 meses más tarde a aquellos niños con 2 o más fallos en el test de Denver-II, encontrando sólo en dos de ellos persistencia de estos fallos. Fueron valorados en consulta de Neuropediatría meses después, no encontrando patología relevante en aquel momento y un desarrollo psicomotor acorde a su edad. Aún así, sería interesante valorar el neurodesarrollo de estos niños a los 2 años de edad corregida, y también a los 4-5 años, para detectar si presentan una tasa mayor de problemas cognitivos,

de comportamiento, lenguaje, etc. como está descrito en algunas cohortes publicadas (122,129).

2.3. Análisis nutricional durante el primer año de vida.

Con respecto al retraso ponderoestatural, no encontramos un mayor riesgo del mismo en los prematuros tardíos que en los a término, como describe el estudio de cohortes de Santos et al. y en el estudio de Goyal et al., probablemente porque la población de estudio presenta diferencias socioeconómicas con la nuestra, además del limitado tamaño muestral en nuestro caso (147,148).

Sí nos parece importante describir la evolución del crecimiento durante el primer año de vida separadas por grupos. Tal y como se describe en el estudio de Santos et al, el crecimiento en esta población es más rápido que en nacidos a término, pero a diferencia de los resultados obtenidos, no existe mayor retraso ponderoestatural al año de vida. En nuestro estudio, la velocidad de incremento de peso, ocurre de una forma progresiva y ascendente en el nacido a término durante todo su primer año de vida; sin embargo, en el pretérmino tardío, la ganancia de peso ocurre sobre todo en el primer semestre de vida, siendo la diferencia de peso media entre el nacimiento y los 6 meses de edad corregida de 5.480,21 gr para los prematuros tardíos y de 4.604,77 gr para los nacidos a término, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). En la curva de z-score del peso para la talla, también apreciamos un incremento significativo en el primer semestre, siendo la diferencia estadísticamente significativa con los nacidos a término en el primer mes de vida (147,148).

Hasta la fecha y en nuestro conocimiento, no hay datos de composición corporal en prematuros tardíos pasando los 3 meses de edad corregida, de ahí la relevancia de nuestro estudio.

Nosotros elegimos usar como método de medida de composición corporal el bioimpedanciómetro, modelo BIA 101, porque es un método no invasivo, rápido y sencillo de usar, no encontrando ningún efecto no deseado tras su uso.

En nuestro estudio, al mes de edad corregida, los nacidos a término presentaron mayor contenido en masa grasa que los prematuros tardíos. Aunque esta diferencia no fuese estadísticamente significativa, son resultados diferentes a los hallados tanto en el estudio de Liotto como en el de Gianni et al., donde los pretérminos tardíos tanto a las 40 semanas de edad corregida como al mes de edad corregida, presentan mayor masa grasa que los nacidos a término, no encontrando esta diferencia a partir del tercer mes de vida, donde describen un crecimiento cuantitativo y cualitativo similar a los nacidos a término(150,154,155). Sin embargo en nuestro caso, al sexto mes de edad corregida y al año de vida, aunque sigue no siendo estadísticamente significativa la diferencia, el contenido en masa grasa es mayor en los prematuros tardíos que en los nacidos a término.

Este catch-up lo describen los autores como un mecanismo adaptativo a la vida postnatal, pudiendo ser un factor de riesgo adicional para el síndrome metabólico en la edad adulta, pero los resultados obtenidos en nuestra muestra son diferentes (154,155).

Por otro lado, se han publicado revisiones sistemáticas sobre composición corporal en función de la alimentación, tanto en nacidos a término sanos, como en prematuros, usando distintos métodos como dilución de isótopos, pletismografía, DXA, bioimpedanciometría, etc, encontrando resultados dispares. Así, en la revisión sistemática de Gale et al, que incluyó nacidos a término sanos, los alimentados con leche materna presentaron mayor contenido de masa grasa a los 4 y 6 meses, pero a los 12 meses fue menor que en aquellos alimentados con fórmula. Sin embargo, en la revisión de Huang et al, donde valoraron prematuros (todos menores de 34 semanas o menores de 1750 gr al nacer), aquellos alimentados con leche materna presentaron menor masa grasa a las 32, 36 y 40 semanas de edad corregida, con menor diferencia a los 3 meses, donde empieza a revertirse, presentando a los 6 y 12 meses mayor masa grasa que los alimentados con fórmula (151,152).

Nosotros hemos evaluado la influencia del tipo de alimentación en el contenido de masa grasa al año de vida, encontrando que, aquellos alimentados con leche materna exclusiva, presentaron mayor contenido en masa grasa que los alimentados con fórmula, tanto en nacidos a términos como en prematuros tardíos. En el estudio de Gianni et al. se demuestra que el z-score de peso a las 40 semanas y la alimentación al alta con leche materna, se

relaciona positivamente con el contenido de masa libre de grasa y negativamente con el depósito de grasa, pudiendo la alimentación con leche materna disminuir el riesgo de adiposidad y síndrome metabólico que estos niños pueden presentar durante su infancia o de adulto (153). No podemos compararlo con nuestros datos, pues no disponemos de los resultados de contenido en masa grasa a las 40 semanas en este estudio.

Sería de interés valorar más adelante, si este mayor contenido en masa grasa en los prematuros tardíos que en los nacidos a término, se relaciona con el mayor riesgo de adiposidad en la infancia y vida adulta, siendo también relevante relacionarlo con el tiempo de lactancia materna.

CONCLUSIONES

1. Los pretérmino tardíos presentan un desarrollo ponderoestatural semejante a los nacidos a término a partir del segundo semestre de vida, debiendo aceptar la hipótesis nula.
2. Este grupo presenta mayor contenido graso que los nacidos a término, aunque esta diferencia no es significativa. Es de interés ampliar esta muestra y seguir estudiando si esta diferencia encontrada, aumentaría el riesgo de síndrome metabólico durante la vida adulta.
3. Una ganancia de peso más rápida en el primer semestre de vida, influye positivamente en el contenido de masa grasa al año de vida. Esto nos lleva a plantear que no es favorable una ganancia de peso rápida para estos niños durante ese periodo de tiempo.
4. Los prematuros tardíos presentaron retraso en la adquisición del lenguaje propositivo, comparada con los nacidos a término. El test de Denver-II ha mostrado ser una herramienta sencilla, rápida y útil para detectar fallos en el desarrollo psicomotor, pudiendo ser de utilidad en los controles de Salud para niños de riesgo como estos.
5. La morbilidad neonatal e infantil es mayor en prematuros tardíos que en a término.
6. La tasa de prematuros tardíos en nuestra área de Salud fue del 3,8%, representando el 67,8% de la prematuridad.
7. Es importante seguir tomando conciencia de la indicación de finalización del embarazo, basado en la evidencia científica, para disminuir la morbimortalidad infantil y sus repercusiones posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mohangoo AD, Buitendijk SE, Szamotulska K, Chalmers J, Irgens LM, Bolumar F, et al. Gestational age patterns of fetal and neonatal mortality in Europe: results from the Euro-Peristat project. *PLoS One*. 2011 Jan;6(11):e24727.
2. Raju TNK. Epidemiology of late preterm (near-term) births. *Clin Perinatol*. 2006 Dec;33(4):751–63; abstract vii.
3. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012 Jun;17(3):120–5.
4. Raju TNK, 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 1;118(3):1207–14.
5. Ramachandrappa A, Jain L. Health issues of the late preterm infant. *Pediatr Clin North Am*. 2009 Jun;56(3):565–77, Table of Contents.
6. Engle WA, Kominiarek MA. Late preterm infants, early term infants, and timing of elective deliveries. *Clin Perinatol*. 2008 Jun;35(2):325–41, vi.
7. OMS | Nacimientos prematuros. WHO. World Health Organization; 2017;
8. López ID, Muñoz A de A, Muñoz JB, Rodríguez PC, Gómez EG, Ollero MJM-A, et al. [Follow-up of the small-for-gestational-age child: clinical guidelines]. *An Pediatr (Barcelona, Spain)*. 2012 Feb;76(2):104.e1-7.
9. Bryan SM, Hindmarsh PC. Normal and abnormal fetal growth. *Horm Res*. 2006 Jan;65 Suppl 3:19–27.
10. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl*. 1994 Apr;399:64–70; discussion 71.
11. MacDorman MF, Mathews TJ. Behind international rankings of infant mortality: how the United States compares with Europe. *Int J Health Serv*. 2010 Jan;40(4):577–88.

12. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Osterman MJK. Births: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep*. 2010 Dec 8;59(1):1, 3–71.
13. Langhoff-Roos J, Kesmodel U, Jacobsson B, Rasmussen S, Vogel I. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study. *BMJ*. 2006 Apr 22;332(7547):937–9.
14. Hurtado Suazo JA, García Reymundo M, Calvo Aguilar MJ, Ginovart Galiana G, Jiménez Moya A, Trincado Aguinagalde MJ, et al. [Recommendations for the perinatal management and follow up of late preterm newborns]. *An Pediatr (Barcelona, Spain 2003)*. 2014 Nov;81(5):327.e1-7.
15. Trincado MJ. Prematuro tardío. In: Mesa redonda XXIV Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal. Barcelona; 2013.
16. Centers for disease control and Prevention. Data Access - Vital Statistics Online [Internet]. [cited 2017 Jan 6]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data_access/vitalstatsonline.htm
17. Basso O, Baird DD. Infertility and preterm delivery, birthweight, and Caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort. *Hum Reprod*. 2003 Nov;18(11):2478–84.
18. Honein MA, Kirby RS, Meyer RE, Xing J, Skerrette NI, Yuskiv N, et al. The association between major birth defects and preterm birth. *Matern Child Health J*. 2009 Mar;13(2):164–75.
19. Martin JA, Osterman MJK, Sutton PD. Are preterm births on the decline in the United States? Recent data from the National Vital Statistics System. *NCHS Data Brief*. 2010 May;(39):1–8.
20. MacDorman MF. Race and ethnic disparities in fetal mortality, preterm birth, and infant mortality in the United States: an overview. *Semin Perinatol*. 2011 Aug;35(4):200–8.
21. McGrady GA, Sung JF, Rowley DL, Hogue CJ. Preterm delivery and low birth weight

- among first-born infants of black and white college graduates. *Am J Epidemiol.* 1992 Aug 1;136(3):266–76.
22. Brown HL, Chireau M V, Jallah Y, Howard D. The “Hispanic paradox”: an investigation of racial disparity in pregnancy outcomes at a tertiary care medical center. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Aug;197(2):197.e1-7; discussion 197.e7-9.
 23. Trilla CC, Medina MC, Ginovart G, Betancourt J, Armengol JA, Calaf J. Maternal risk factors and obstetric complications in late preterm prematurity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Aug;179:105–9.
 24. Gyamfi-Bannerman C, Fuchs KM, Young OM, Hoffman MK. Nonspontaneous late preterm birth: etiology and outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Nov;205(5):456.e1-6.
 25. Krymko H, Bashiri A, Smolin A, Sheiner E, Bar-David J, Shoham-Vardi I, et al. Risk factors for recurrent preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Apr 15;113(2):160–3.
 26. Martin JA, Kirmeyer S, Osterman M, Shepherd RA. Born a bit too early: recent trends in late preterm births. *NCHS Data Brief.* 2009 Nov;(24):1–8.
 27. Gyamfi-Bannerman C. Late preterm birth: management dilemmas. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Mar;39(1):35–45.
 28. Jain L. The tug of war between stillbirths and elective early births. *Clin Perinatol.* 2013 Dec;40(4):xv–xviii.
 29. Reddy UM, Ko C-W, Raju TNK, Willinger M. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics.* 2009 Jul;124(1):234–40.
 30. Machado Júnior LC, Passini Júnior R, Rodrigues Machado Rosa I. Late prematurity: a systematic review. *J Pediatr (Rio J).* 2014 May;90(3):221–31.
 31. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J, Kotelchuck M, Barfield W, Evans S, et

- al. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. *Semin Perinatol.* 2006 Apr;30(2):61–8.
32. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol.* 2008 Jan;111(1):35–41.
 33. 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.
 34. Engle WA. Morbidity and mortality in late preterm and early term newborns: a continuum. *Clin Perinatol.* 2011 Sep;38(3):493–516.
 35. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA.* 2000 Aug 16;284(7):843–9.
 36. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, Petrini JR. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995-2002. *J Pediatr.* 2007 Nov;151(5):450–6, 456.e1.
 37. Guasch XD, Torrent FR, Martínez-Nadal S, Cerén CV, Saco MJE, Castellví PS. [Late preterm infants: A population at underestimated risk]. *An Pediatr (Barcelona, Spain 2003).* 2009 Oct;71(4):291–8.
 38. Dimitriou G, Fouzas S, Georgakis V, Vervenioti A, Papadopoulos VG, Decavalas G, et al. Determinants of morbidity in late preterm infants. *Early Hum Dev.* 2010 Sep;86(9):587–91.
 39. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics.* 2008 Feb;121(2):e223-32.
 40. de Almeida MFB, Guinsburg R, da Costa JO, Anchieta LM, Freire LMS, Junior DC. Resuscitative procedures at birth in late preterm infants. *J Perinatol.* 2007

Dec;27(12):761–5.

41. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol.* 2009 Aug;114(2 Pt 1):253–60.
42. 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.e1-9.
43. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA.* 2010 Jul 28;304(4):419–25.
44. Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2010 Jul;126(1):115–28.
45. De Luca R, Boulvain M, Irion O, Berner M, Pfister RE. Incidence of early neonatal mortality and morbidity after late-preterm and term cesarean delivery. *Pediatrics.* 2009 Jun;123(6):e1064-71.
46. Mansell AL, Driscoll JM, James LS. Pulmonary follow-up of moderately low birth weight infants with and without respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 1987 Jan;110(1):111–5.
47. Friedrich L, Stein RT, Pitrez PMC, Corso AL, Jones MH. Reduced lung function in healthy preterm infants in the first months of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Feb 15;173(4):442–7.
48. Friedrich L, Pitrez PMC, Stein RT, Goldani M, Tepper R, Jones MH. Growth rate of lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Dec 15;176(12):1269–73.
49. Barker PM, Gowen CW, Lawson EE, Knowles MR. Decreased sodium ion absorption across nasal epithelium of very premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 1997 Mar;130(3):373–7.

50. Arthur R. The neonatal chest X-ray. *Paediatr Respir Rev.* 2001 Dec;2(4):311–23.
51. Canals Candela FJ, Vizcaíno Díaz C, Ferrández Berenguer MJ, Serrano Robles MI, Vázquez Gomis C, Quiles Durá JL. [Surfactant replacement therapy with a minimally invasive technique: Experience in a tertiary hospital]. *An Pediatr (Barcelona, Spain)* 2003). 2016 Feb;84(2):79–84.
52. Hjalmarson O. Epidemiology and classification of acute, neonatal respiratory disorders. A prospective study. *Acta Paediatr Scand.* 1981 Nov;70(6):773–83.
53. Avery ME, Gatewood OB, Brumley G. Transient tachypnea of newborn. Possible delayed resorption of fluid at birth. *Am J Dis Child.* 1966 Apr;111(4):380–5.
54. Wesenberg RL, Graven SN, McCabe EB. Radiological findings in wet-lung disease. *Radiology.* 1971 Jan;98(1):69–74.
55. Pérez-Rodríguez J, Elorza D. Etiología y diagnóstico. *An Pediatría Contin.* Elsevier; 2003;1(2):57–66.
56. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Dec;28(12):1052–6.
57. Sollecito D, Midulla M, Bavastrelli M, Panero A, Marzetti G, Rossi D, et al. Chlamydia trachomatis in neonatal respiratory distress of very preterm babies: biphasic clinical picture. *Acta Paediatr.* 1992 Oct;81(10):788–91.
58. Ichiba H, Fujioka H, Saitoh M, Shintaku H. Neonatal listeriosis with severe respiratory failure responding to nitric oxide inhalation. *Pediatr Int.* 2000 Dec;42(6):696–8.
59. Cassell GH, Waites KB, Crouse DT. Perinatal mycoplasmal infections. *Clin Perinatol.* 1991 Jun;18(2):241–62.
60. Wang EE, Ohlsson A, Kellner JD. Association of *Ureaplasma urealyticum* colonization with chronic lung disease of prematurity: results of a metaanalysis. *J Pediatr.* 1995 Oct;127(4):640–4.

61. Darnall RA, Ariagno RL, Kinney HC. The late preterm infant and the control of breathing, sleep, and brainstem development: a review. *Clin Perinatol*. 2006 Dec;33(4):883–914; abstract x.
62. Dudell GG, Jain L. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant. *Clin Perinatol*. 2006 Dec;33(4):803–30; abstract viii–ix.
63. Walker MW, Shoemaker M, Riddle K, Crane MM, Clark R. Clinical process improvement: reduction of pneumothorax and mortality in high-risk preterm infants. *J Perinatol*. 2002 Dec;22(8):641–5.
64. Gunville CF, Sontag MK, Stratton KA, Ranade DJ, Abman SH, Mourani PM. Scope and impact of early and late preterm infants admitted to the PICU with respiratory illness. *J Pediatr*. 2010 Aug;157(2):209–214.e1.
65. Maternal and newborn health/ safe motherhood unit. Division of reproductive health. World Health Organization. Thermal protection of the newborn: a practical guide. 1997.
66. Association of Women’s Health O and NN (AWHONN). Assessment and care of the late preterm infant. Evidence-based clinical practice guideline [Internet]. 2010. p. 57. Available from: https://www.guidelinecentral.com/summaries/assessment-and-care-of-the-late-preterm-infant-evidence-based-clinical-practice-guideline/#h2_scope
67. Mally P V, Bailey S, Hendricks-Muñoz KD. Clinical issues in the management of late preterm infants. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2010 Oct;40(9):218–33.
68. Sahni R, Polin RA. Physiologic underpinnings for clinical problems in moderately preterm and late preterm infants. *Clin Perinatol*. 2013 Dec;40(4):645–63.
69. Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):575–9.
70. Dani C, Corsini I, Piergentili L, Bertini G, Pratesi S, Rubaltelli FF. Neonatal morbidity in late preterm and term infants in the nursery of a tertiary hospital. *Acta Paediatr*. 2009 Nov;98(11):1841–3.

71. Steven A Abrams M. Neonatal hypocalcemia - UpToDate [Internet]. uptodate. 2016. Available from: https://www.uptodate.com/contents/neonatal-hypocalcemia?source=see_link
72. Schonhaut B L, Pérez R M, Astudillo D J. Prematuros tardíos: un grupo de riesgo de morbilidad a corto y largo plazo. *Rev Chil pediatría. Sociedad Chilena de Pediatría*; 2012 Jun;83(3):217–23.
73. Moore ER, Anderson GC, Bergman N, Dowswell T. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 Jan;5:CD003519.
74. MEIER P, FURMAN L, DEGENHARDT M. Increased Lactation Risk for Late Preterm Infants and Mothers: Evidence and Management Strategies to Protect Breastfeeding. *J Midwifery Womens Health*. 2007 Nov;52(6):579–87.
75. Walker M. Breastfeeding the late preterm infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2008 Jan;37(6):692–701.
76. Howard CR, Howard FM, Lanphear B, Eberly S, deBlieck EA, Oakes D, et al. Randomized Clinical Trial of Pacifier Use and Bottle-Feeding or Cupfeeding and Their Effect on Breastfeeding. *Pediatrics*. 2003 Mar 1;111(3):511–8.
77. Evidence for the ten steps to successful breastfeeding. [Internet]. [cited 2016 May 15]. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/evidence_ten_step_eng.pdf
78. iHan | Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al Nacimiento y la Lactancia [Internet]. [cited 2016 May 15]. Available from: <https://www.ihan.es/>
79. Rodríguez-Miguélez, JM, Figueras J. Ictericia neonatal. In: Manuel Moro. *Máximo Vento*, editor. *De guardia en Neonatología*. 2ª. Barcelona: ERGON; 2008. p. 575–91.
80. Kuzniewicz MW, Parker S-J, Schnake-Mahl A, Escobar GJ. Hospital readmissions and emergency department visits in moderate preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol*. 2013 Dec;40(4):753–75.

81. Escobar GJ, Greene JD, Hulac P, Kincannon E, Bischoff K, Gardner MN, et al. Rehospitalisation after birth hospitalisation: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child*. 2005 Feb;90(2):125–31.
82. Gouyon J-B, Iacobelli S, Ferdynus C, Bonsante F. Neonatal problems of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012 Jun;17(3):146–52.
83. Adamkin DH. Late preterm infants: severe hyperbilirubinemia and postnatal glucose homeostasis. *J Perinatol*. 2009 May;29 Suppl 2:S12-7.
84. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation) - Summary. *Paediatr Child Health*. 2007 May;12(5):401–18.
85. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004 Jul;114(1):297–316.
86. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):1193–8.
87. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM, Penn A, Enzmann D, Hahn J, et al. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 1999 Jan;103(1):6–14.
88. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol*. Nature Publishing Group; 2012 Sep 7;32(9):660–4.
89. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR WJ. Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant \geq 35 Weeks' Gestation: An Update With Clarifications. *Pediatrics*. 2009;124(4):1193–8.
90. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ, T V, J R, A K, et al. Combining Clinical Risk Factors With Serum Bilirubin Levels to Predict Hyperbilirubinemia in Newborns. *Arch*

- Pediatr Adolesc Med. American Medical Association; 2005 Feb 1;159(2):558–65.
91. Sdona E, Papamichail D, Panagiotopoulos T, Lagiou P, Malamitsi-Puchner A. Cluster of late preterm and term neonates with necrotizing enterocolitis symptomatology: descriptive and case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Dec 23;1–6.
 92. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986 Feb;33(1):179–201.
 93. Al Tawil K, Sumaily H, Ahmed IA, Sallam A, Al Zaben A, Al Namshan M, et al. Risk factors, characteristics and outcomes of necrotizing enterocolitis in late preterm and term infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2013;6(2):125–30.
 94. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics.* 2013 Oct;132(4):741–51.
 95. Picone S, Aufieri R, Paolillo P. Infection in late preterm infants. *Early Hum Dev.* 2014 Mar;90 Suppl 1:S71-4.
 96. Tsai M-L, Lien R, Chiang M-C, Hsu J-F, Fu R-H, Chu S-M, et al. Prevalence and morbidity of late preterm infants: current status in a medical center of Northern Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 2012 Jun;53(3):171–7.
 97. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol.* Elsevier; 2006 Apr 1;30(2):81–8.
 98. Ramenghi LA. Late preterm babies and the risk of neurological damage. *Acta Biomed.* 2015;86 Suppl 1:36–40.
 99. Bhat V, Karam M, Saslow J, Taylor H, Pyon K, Kemble N, et al. Utility of performing routine head ultrasounds in preterm infants with gestational age 30-34 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Feb;25(2):116–9.
 100. Haynes RL, Sleeper LA, Volpe JJ, Kinney HC. Neuropathologic studies of the encephalopathy of prematurity in the late preterm infant. *Clin Perinatol.* 2013 Dec;40(4):707–22.

101. Chalak LF, Rollins N, Morriss MC, Brion LP, Heyne R, Sánchez PJ. Perinatal acidosis and hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants of 33 to 35 weeks' gestation. *J Pediatr*. 2012 Mar;160(3):388–94.
102. Laptook AR. Birth Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Preterm Infant. *Clin Perinatol*. 2016 Sep;43(3):529–45.
103. Boyle EM, Johnson S, Manktelow B, Seaton SE, Draper ES, Smith LK, et al. Neonatal outcomes and delivery of care for infants born late preterm or moderately preterm: a prospective population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 Nov;100(6):F479-85.
104. Ray KN, Lorch SA. Hospitalization of early preterm, late preterm, and term infants during the first year of life by gestational age. *Hosp Pediatr*. 2013 Jul;3(3):194–203.
105. McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, Owens O V, Mahadevia PJ. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):653–9.
106. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ*. 2012;344:e896.
107. Seidel BM, Schulze B, Schubert S, Borte M. Oral mucosal immunocompetence in preterm infants in the first 9 months of life. *Eur J Pediatr*. 2000 Oct;159(10):789.
108. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):e620-38.
109. Figueras Aloy CEC de E de la Sen. Update of recommendations on the use of palivizumab as prophylaxis in RSV infections. *An Pediatr*. 2015;82(3):199.
110. Farber HJ, Buckwold FJ, Lachman B, Simpson JS, Buck E, Arun M, et al. Observed

- Effectiveness of Palivizumab for 29-36-Week Gestation Infants. *Pediatrics*. 2016 Aug 1;138(2):e20160627–e20160627.
111. Been J V, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014 Jan;11(1):e1001596.
 112. Michael J Corwin M. Sudden infant death syndrome: Risk factors and risk reduction strategies. *UpToDate*. 2016;
 113. Hunt CE. Ontogeny of autonomic regulation in late preterm infants born at 34-37 weeks postmenstrual age. *Semin Perinatol*. 2006;30(2):73–6.
 114. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, Lister G, Tinsley LR, Baird T, et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: Comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA*. 2001 May 2;285(17):2199–207.
 115. Johnson S. Cognitive and behavioural outcomes following very preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 Oct;12(5):363–73.
 116. Fernández Mayoralas M, Fernández Jaén A, Fernández Perrone AL, Calleja Pérez B MJN. Detección y manejo del retraso psicomotor en la infancia. *Pediatr Integr*. 2015;XIX(8):532–9.
 117. García Pérez MA MGM. Desarrollo psicomotor y signos de alarma. *Curso de Actualización Pediatría 2016*. *AEPap*. 2016;3:81–93.
 118. De-Andrés-Beltrán B, Rodríguez-Fernández ÁL, Güeita-Rodríguez J, Lambeck J. Evaluation of the psychometric properties of the Spanish version of the Denver Developmental Screening Test II. *Eur J Pediatr*. 2015 Mar;174(3):325–9.
 119. Developmental surveillance and screening of infants and young children. *Pediatrics*. 2001 Jul;108(1):192–6.
 120. Halpern R, Barros AJD, Matijasevich A, Santos IS, Victora CG, Barros FC. Developmental status at age 12 months according to birth weight and family income:

- a comparison of two Brazilian birth cohorts. *Cad Saude Publica*. 2008;24 Suppl 3:S444-50.
121. Wei QW, Zhang JX, Scherpbier RW, Zhao CX, Luo SS, Wang XL, et al. High prevalence of developmental delay among children under three years of age in poverty-stricken areas of China. *Public Health*. 2015 Dec;129(12):1610–7.
 122. Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4):e622-9.
 123. Dong Y, Yu J-L. An overview of morbidity, mortality and long-term outcome of late preterm birth. *World J Pediatr*. 2011 Aug;7(3):199–204.
 124. Vohr B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol*. 2013;40(4):739–51.
 125. McGowan JE, Alderdice FA, Doran J, Holmes VA, Jenkins J, Craig S, et al. Impact of neonatal intensive care on late preterm infants: developmental outcomes at 3 years. *Pediatrics*. 2012 Nov;130(5):e1105-12.
 126. Schonhaut L, Armijo I, Pérez M. Gestational age and developmental risk in moderately and late preterm and early term infants. *Pediatrics*. 2015 Apr;135(4):e835-41.
 127. Kerstjens JM, de Winter AF, Bocca-Tjeertes IF, ten Vergert EMJ, Reijneveld SA, Bos AF. Developmental delay in moderately preterm-born children at school entry. *J Pediatr*. 2011 Jul;159(1):92–8.
 128. Gurka MJ, LoCasale-Crouch J, Blackman JA. Long-term cognition, achievement, socioemotional, and behavioral development of healthy late-preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010 Jun;164(6):525–32.
 129. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*. 2008 Jul 17;359(3):262–73.
 130. Schonhaut L, Armijo I, Schönstedt M, Alvarez J, Cordero M. Validity of the ages and

- stages questionnaires in term and preterm infants. *Pediatrics*. 2013 May;131(5):e1468-74.
131. Demestre X, Schonhaut L, Morillas J, Martínez-Nadal S, Vila C, Raspall F SP. Development deficit risks in the late premature newborn: Evaluation at 48 months using the Ages & Stages Questionnaires®. *An Pediatr*. 2016;84(1):39-45.
 132. Parekh SA, Boyle EM, Guy A, Blaggan S, Manktelow BN, Wolke D JS. Correcting for prematurity affects developmental test scores in infants born late and moderately preterm. *Early Hum Dev*. 2016;Mar(94):1-6.
 133. Romeo DM, Di Stefano A, Conversano M, Ricci D, Mazzone D, Romeo MG ME. Neurodevelopmental outcome at 12 and 18 months in late preterm infants. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(6).
 134. Potijk MR, de Winter AF, Bos AF, Kerstjens JM, Reijneveld SA. Co-occurrence of developmental and behavioural problems in moderate to late preterm-born children. *Arch Dis Child*. 2016 Mar;101(3):217-22.
 135. Montero Reguera. Retraso ponderal. In: PUBLIDMED, editor. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría*. 5ª edición. Madrid; 2009. p. 260-3.
 136. Barrio Merino, Alfonso, Calvo Romero C. Evaluación del niño con fallo de medro. In: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría*. 2010. p. 89-97.
 137. Lugo F. Determinación de la composición corporal en pediatría. In: Ergon, editor. *Manual práctico de Nutrición en Pediatría*. 1ª. Madrid; 2007. p. 13-31.
 138. Martinez Costa Cecilia. Valoracion del estado nutricional. In: ERGON, editor. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP*. Primera. Madrid; 2010. p. 113-8.
 139. OMS | El estudio multicéntrico de la OMS sobre el patrón de crecimiento (EMPC) [Internet]. WHO. World Health Organization; 2013 [cited 2016 Oct 4]. Available from: <http://www.who.int/childgrowth/mgrs/es/>

140. OMS | Patrones de crecimiento infantil [Internet]. WHO. World Health Organization; 2014 [cited 2016 Oct 4]. Available from: <http://www.who.int/childgrowth/standards/es/>
141. LUBCHENCO LO, 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.
142. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*. 2010 Feb 1;125(2):e214-24.
143. Casanova Román M, Rodríguez Ruiz I, Rico de Cos S CBM. [Body composition analysis using bioelectrical and anthropometric parameters]. - PubMed - NCBI. *An Pediatr*. 2004;61(1):23–31.
144. Sáñez Iglesias, Andrés, Fernández Lucas, Milagros TJL. Fundamentos eléctricos de la bioimpedancia. *Rev Nefrol*. 2012;32(2):133–5.
145. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr*. 1982 May;35(5 Suppl):1169–75.
146. Fomon SJ, Nelson SE. Body composition of the male and female reference infants. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:1–17.
147. Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Barros AJD, Victora CG, Barros FC. Late preterm birth is a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study. *BMC Pediatr*. 2009 Jan;9:71.
148. Goyal NK, Fiks AG, Lorch SA. Persistence of underweight status among late preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 May;166(5):424–30.
149. Samallahti S, Heinonen K, Andersson S, Lahti M, Pirkola S, Lahti J, et al. Growth after late-preterm birth and adult cognitive, academic, and mental health outcomes. *Pediatr Res*. 2017 Jan 5;
150. Gianni ML, Roggero P, Liotto N, Taroni F, Polimeni A, Morlacchi L, et al. Body

- composition in late preterm infants according to percentile at birth. *Pediatr Res.* 2016 May 30;79(5):710–5.
151. Gale C, Logan KM, Santhakumaran S, Parkinson JR, Hyde MJ, Modi N. Effect of breastfeeding compared with formula feeding on infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012 Mar 1;95(3):656–69.
 152. Huang P, Zhou J, Yin Y, Jing W, Luo B, Wang J. Effects of breast-feeding compared with formula-feeding on preterm infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2016 Jul 16;116(1):132–41.
 153. Gianni ML, Consonni D, Liotto N, Roggero P, Morlacchi L, Piemontese P, et al. Does Human Milk Modulate Body Composition in Late Preterm Infants at Term-Corrected Age? *Nutrients.* 2016 Oct 23;8(10):664.
 154. Gianni ML, Roggero P, Liotto N, Amato O, Piemontese P, Mornioli D, et al. Postnatal catch-up fat after late preterm birth. *Pediatr Res.* 2012 Dec 25;72(6):637–40.
 155. Liotto N, Garbarino F, Garavaglia E, Bracco B, Mornioli D, Amato O MF. crescita e composizione corporea di neonati late-preterm nei primi mesi di vita. *Ped Med Chir.* 2013;35:172–6.

ANEXOS

Anexo 1. Aprobación del Comité de Ética e Investigación.



Cartagena, 18 de octubre de 2014

La **Comisión de Investigación del Área 2 de Salud** ha revisado la documentación correspondiente al Trabajo de Tesis Doctoral, presentado por D^a Elisabeth Gómez Santos, Facultativo del S^o de Pediatría del Hospital General Universitario Santa Lucía, titulado:

Prematuro tardío: retraso ponderal durante el primer año de vida. Morbimortalidad neonatal y en el primer año de vida.

Tras su revisión atenta se ha acordado la siguiente valoración del proyecto:

- a) No existe ninguna objeción para la realización del citado Trabajo.



Fdo.: Pablo Conesa Zamora
Presidente de la Comisión de Investigación

Reg. TI 14/15

Anexo 2. Consentimiento informado para el prematuro tardío.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Prematuro tardío: retraso ponderal durante el primer año de vida. Morbimortalidad neonatal y en el primer año de vida”

Documento de información para los padres o responsables legales del niño para la posterior decisión de Consentimiento Informado.

¿EN QUE CONSISTE EL CONSENTIMIENTO INFORMADO?

Se le está pidiendo que su hijo participe en un proyecto de Investigación clínica. Antes de tomar una decisión sobre si desea que su hijo participe, debe comprender los posibles riesgos y beneficios asociados a una investigación de este tipo. Este proceso tiene dos partes: la primera en la que Ud. debe recibir toda la información y comprenderla y una segunda en la que deberá tomar la decisión de aceptar o consentir que su hijo participe o no. Para alcanzar este objetivo:

- Recibirá información detallada de este estudio de investigación.
- Se le pedirá que lea este documento de información y que lo firme una vez que comprenda el estudio y si desea que su hijo participe.
- Se le animará a hacer preguntas. Si hay algo que no entienda sobre el estudio o si tiene alguna pregunta, pida una explicación antes de firmar este formulario.
- Se le entregará una copia de estos documentos para que los conserve.

¿POR QUE SE QUIERE HACER ESTA INVESTIGACION?

Su hijo, o el niño que Ud. tutela legalmente, por su condición de prematuro tardío está en situación de riesgo de presentar diferentes comorbilidades o problemas, tanto en periodo neonatal como en los primeros años de vida, tales como: pérdida excesiva de peso, ictericia con necesidad de fototerapia, problemas de regulación de temperatura, hipoglucemia, riesgo de infecciones, bronquiolitis, etc. También se ha documentado mayor prevalencia de bajo peso y retraso en el crecimiento en el primer año de vida, no siendo estos últimos estudios muy numerosos.

Desde hace unos meses en nuestra Unidad de Neonatología queremos llevar a cabo un seguimiento de estos pacientes y compararlos con un grupo de niños nacidos a término, para valorar las necesidades de esta población y solventar los problemas si así los presentan.

OBJETIVO DE ESTA INVESTIGACIÓN

El objetivo fundamental de este estudio es determinar si estos niños presentan retraso en el crecimiento durante el primer año y si presentan mayor riesgo de problemas que requieren ingreso en el primer mes de vida u otros problemas respiratorios y nutricionales durante el primer año de vida.

DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

En todos los pacientes nacidos entre la 34 hasta la 36+6 semanas se hará un seguimiento al mes, a los 6 meses y a los 12 meses de edad corregida, para recoger datos de problemas ocurridos durante ese tiempo, para exploración física y neurológica y describir la asociación entre esos problemas ocurridos y la prematuridad tardía.

Para ello, se comparará con un grupo de lactantes nacidos a término, donde se realizarán las mismas exploraciones y se anotarán los mismos datos.

BENEFICIOS Y RIESGOS

El presente proyecto no supone perjuicio para el paciente ya que en estas valoraciones no se realizarán procedimientos invasivos, tan sólo se realizará una encuesta a los padres y se explorará por un Pediatra Neonatólogo.

Podría suponer un importante beneficio, ya que podría ayudar a saber qué problemas presentan estos pacientes y tomar medidas para ellos, junto a ayudar a otros niños que sean también prematuros tardíos en un futuro.

CIRCUNSTANCIAS POR LAS QUE PUEDE SALIR DEL ESTUDIO

Su hijo podrá salir o abandonar el estudio si esa es su decisión, libre y sin tener que dar explicaciones. Si durante la fase del estudio apareciese información relevante sobre aspectos relacionados sobre su proceso, se le informaría adecuadamente para que tuviese la opción de reconsiderar su participación en el estudio.

El estudio podría suspenderse si no hubiese suficiente número de pacientes. El investigador podría sacar a un paciente si no cumpliera con los controles que implica el estudio.

CONFIDENCIALIDAD Y ACCESO A DATOS

El acceso a sus datos clínico-asistenciales se realizará guardando la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal de los niños participantes en el estudio. Los datos requeridos para este estudio serán recogidos por el médico (investigador principal en este estudio), que habitualmente controla a su hijo.

Solamente serán recogidos datos que hagan referencia a los objetivos de este estudio. Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado, de modo que la información que se obtenga no pueda

asociarse a persona identificada o identificable. Para ello el investigador tendrá una lista con un código disociado de tal forma que solo él pueda identificar a los pacientes participantes en el estudio. En general y durante el estudio se le garantiza el estricto cumplimiento de la Ley 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos Personales y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Puede quedarse con una copia de este documento para comentarla con su familia.

Nombre completo y Firma del Investigador:.....
Lugar y fecha:.....

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Prematuro tardío: retraso ponderal durante el primer año de vida. Morbimortalidad neonatal y en el primer año de vida”

Yo, D:

He leído el documento de Información referido al proyecto de Investigación arriba citado y se me ha explicado su contenido. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y se me han contestado. Entiendo el objetivo de este Proyecto de Investigación y lo que puede sucederle a mi hijo. Entiendo que puedo retirar el consentimiento de participar en el estudio en cualquier momento y que esto no afectará de ninguna manera a los cuidados médicos de mi hijo.

Entiendo que recibiré una copia de este documento como se firma a continuación. Doy mi consentimiento libremente para que mi hijo participe en este estudio de investigación, tal y como se me ha descrito en el documento anteriormente citado.

Padre o responsable legal de la tutela del niño:

.....

Firma:..... Fecha:.....

Investigador:

.....

Firma:..... Fecha:.....

Nombre del presentador del documento:

.....

Firma:..... Fecha:.....

Anexo 3. Consentimiento informado para el nacido a término.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Prematuro tardío: retraso ponderal durante el primer año de vida. Morbimortalidad neonatal y en el primer año de vida comparados con grupo de niños nacidos a término”

Documento de información para los padres o responsables legales del niño para la posterior decisión de Consentimiento Informado.

¿EN QUE CONSISTE EL CONSENTIMIENTO INFORMADO?

Se le está pidiendo que su hijo participe en un proyecto de Investigación clínica. Antes de tomar una decisión sobre si desea que su hijo participe, debe comprender los posibles riesgos y beneficios asociados a una investigación de este tipo. Este proceso tiene dos partes: la primera en la que Ud. debe recibir toda la información y comprenderla y una segunda en la que deberá tomar la decisión de aceptar o consentir que su hijo participe o no. Para alcanzar este objetivo:

- Recibirá información detallada de este estudio de investigación.
- Se le pedirá que lea este documento de información y que lo firme una vez que comprenda el estudio y si desea que su hijo participe.
- Se le animará a hacer preguntas. Si hay algo que no entienda sobre el estudio o si tiene alguna pregunta, pida una explicación antes de firmar este formulario.
- Se le entregará una copia de estos documentos para que los conserve.

¿POR QUE SE QUIERE HACER ESTA INVESTIGACION?

Su hijo, o el niño que Ud. tutela legalmente, por su condición de nacer a término goza de una salud y presenta menor riesgo de comorbilidades comparados con los prematuros tardíos tales como: pérdida excesiva de peso, ictericia con necesidad de fototerapia, problemas de regulación de temperatura, hipoglucemia, riesgo de infecciones, bronquiolitis, etc. También se ha documentado mayor prevalencia de bajo peso y retraso en el crecimiento en el primer año de vida en los pretérminos tardíos, no siendo estos últimos estudios muy numerosos.

Desde hace unos meses en nuestra Unidad de Neonatología queremos llevar a cabo un seguimiento de estos pacientes y compararlos con un grupo de niños nacidos a términos, para valorar las necesidades de esta población y solventar los problemas si así los presentan.

OBJETIVO DE ESTA INVESTIGACIÓN

El objetivo fundamental de este estudio es determinar si estos niños pretérminos presentan retraso en el crecimiento durante el primer año y si presentan mayor riesgo de problemas que requieren ingreso en el primer mes de vida u otros problemas respiratorios y nutricionales durante el primer año de vida.

DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

En todos los niños nacidos entre la 34 hasta la 36+6 semanas se hará un seguimiento al mes, a los 6 meses y a los 12 meses de edad corregida, para recoger datos de problemas ocurridos durante ese tiempo, para exploración física y neurológica y describir la asociación entre esos problemas ocurridos y la prematuridad tardía.

Para ello, se comparará con un grupo de lactantes nacidos a término, donde se realizarán las mismas exploraciones y se anotarán los mismos datos.

BENEFICIOS Y RIESGOS

El presente proyecto no supone perjuicio para el paciente ya que en estas valoraciones no se realizarán procedimientos invasivos, tan sólo se realizará una encuesta a los padres y se explorará por un Pediatra Neonatólogo.

Podría suponer un importante beneficio, ya que podría ayudar a saber qué problemas presentan estos pacientes y tomar medidas para ellos, junto a ayudar a otros niños que sean también prematuros tardíos en un futuro.

CIRCUNSTANCIAS POR LAS QUE PUEDE SALIR DEL ESTUDIO

Su hijo podrá salir o abandonar el estudio si esa es su decisión, libre y sin tener que dar explicaciones. Si durante la fase del estudio apareciese información relevante sobre aspectos relacionados sobre su proceso, se le informaría adecuadamente para que tuviese la opción de reconsiderar su participación en el estudio.

El estudio podría suspenderse si no hubiese suficiente número de pacientes. El investigador podría sacar a un paciente si no cumpliera con los controles que implica el estudio.

CONFIDENCIALIDAD Y ACCESO A DATOS

El acceso a sus datos clínico-asistenciales se realizará guardando la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal de los niños participantes en el estudio. Los datos requeridos para este estudio serán recogidos por el médico (investigador principal en este estudio), que habitualmente controla a su hijo.

Solamente serán recogidos datos que hagan referencia a los objetivos de este estudio. Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado, de modo que la información que se obtenga no pueda

asociarse a persona identificada o identificable. Para ello el investigador tendrá una lista con un código disociado de tal forma que solo él pueda identificar a los pacientes participantes en el estudio. En general y durante el estudio se le garantiza el estricto cumplimiento de la Ley 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos Personales y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Puede quedarse con una copia de este documento para comentarla con su familia.

Nombre completo y Firma del Investigador:.....
Lugar y fecha:.....

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Prematuro tardío: retraso ponderal durante el primer año de vida. Morbimortalidad neonatal y en el primer año de vida comparándolo con grupo de nacidos a término”

Yo, D:

He leído el documento de Información referido al proyecto de Investigación arriba citado y se me ha explicado su contenido. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y se me han contestado. Entiendo el objetivo de este Proyecto de Investigación y lo que puede sucederle a mi hijo. Entiendo que puedo retirar el consentimiento de participar en el estudio en cualquier momento y que esto no afectará de ninguna manera a los cuidados médicos de mi hijo.

Entiendo que recibiré una copia de este documento como se firma a continuación. Doy mi consentimiento libremente para que mi hijo participe en este estudio de investigación, tal y como se me ha descrito en el documento anteriormente citado.

Padre o responsable legal de la tutela del niño:
.....

Firma:..... Fecha:.....

Investigador:
.....

Firma:..... Fecha:.....

Nombre del presentador del documento:
.....

Firma:..... Fecha:.....

Anexo 4. Test de Denver-II.

