

UNIVERSIDAD DE GRANADA

TESIS DOCTORAL

**“ESTUDIO DE LA INCIDENCIA, CURSO CLÍNICO,
MORTALIDAD Y MORBILIDAD DE LOS RECIÉN
NACIDOS CON MENOS DE 1500 GRAMOS DE PESO AL
NACIMIENTO. Costes de la atención hospitalaria”.**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA Y PUERICULTURA
HOSPITALES UNIVERSITARIOS SAN CECILIO Y VIRGEN DE
LAS NIEVES
GRANADA**

CARMEN FUENTES GUTIÉRREZ

GRANADA, 2008

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Carmen Fuentes Gutiérrez
D.L.: GR. 2086-2008
ISBN: 978-84-691-6328-3

Doña. ÁNGELES RUIZ EXTREMERA, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICO:

Que Doña Carmen Fuentes Gutiérrez, Licenciada en Medicina y Cirugía ha realizado su trabajo de Tesis Doctoral sobre el tema: “INCIDENCIA, CURSO CLÍNICO, MORTALIDAD Y MORBILIDAD DE LOS RECIÉN NACIDOS CON MENOS DE 1500 GRAMOS DE PESO AL NACIMIENTO. Costes de la atención hospitalaria” bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora, habiendo sido revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada por el Tribunal que designe la Universidad de Granada.

Granada, 2008

Don LUÍS MOLTÓ RIPOLL, MÉDICO ADJUNTO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICO:

Que Doña. Carmen Fuentes Gutiérrez, Licenciada en Medicina y Cirugía ha realizado su trabajo de Tesis Doctoral sobre el tema: “INCIDENCIA, CURSO CLÍNICO, MORTALIDAD Y MORBILIDAD DE LOS RECIÉN NACIDOS CON MENOS DE 1500 GRAMOS DE PESO AL NACIMIENTO. Costes de la atención hospitalaria” bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora, habiendo sido revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada por el Tribunal que designe la Universidad de Granada

Granada, 2008

Doña ESTHER OCETE HITTA, PROFESORA ASOCIADA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICO:

Que Doña. Carmen Fuentes Gutiérrez, Licenciada en Medicina y Cirugía ha realizado su trabajo de Tesis Doctoral sobre el tema: “INCIDENCIA, CURSO CLÍNICO, MORTALIDAD Y MORBILIDAD DE LOS RECIÉN NACIDOS CON MENOS DE 1500 GRAMOS DE PESO AL NACIMIENTO. Costes de la atención hospitalaria” bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora, habiendo sido revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada por el Tribunal que designe la Universidad de Granada

Granada, 2008

DEDICADA A:

Mis padres, a los que todo debo

Mi hermana, que me enseñó a viajar siempre más allá

AGRADECIMIENTOS

Finalizado el presente trabajo, deseo expresar la eterna deuda con mis padres, que trabajaron mucho para que yo llegase hasta aquí y me animaron en todo momento.

A la Dra. Ángela Ruíz Extremera, mi gran apoyo en esta odisea, por su inestimable ayuda, su inagotable saber y esa energía que brinda a manos llenas.

Al Dr. Rafael Robles, que me acercó al tema de la tesis y fue una mano amiga en tiempos difíciles.

Al Dr. Luís Moltó Ripoll, que me enseñó a trabajar duro y a estar pendiente de todo.

A la Dra. Esther Ocete Hita, por su ayuda y colaboración.

A Conchi Roca, secretaria de la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por su cercanía, paciencia y cariño.

Igualmente a mis compañeros y maestros de la Unidad de Neonatología: Dr. Manuel Samaniego (in memoriam), que me inició en los cuidados del neonato crítico, Dr. José Miguel Cañizares, que me defendió siempre, Dr. Antonio Gallego, por sus inagotables consejos y bibliografía, Dr. Francisco Romá (in memoriam), que me enseñó a explorar a un recién nacido y a la Dra. M^a Dolores Linares, por su amor a los niños.

Al Servicio de Pediatría de los Hospitales Virgen de las Nieves y San Cecilio, por permitirme realizar el presente trabajo de investigación.

A todos los niños y niñas y a sus familias, que han dado sentido a esta tesis y a mi propia vida.

Por último, a mi hermana Lola, que siempre me ha acompañado en el camino, tanto en los días nublados como en los que ha lucido el sol.

Gracias a todos.

ÍNDICE

Introducción	
Definiciones-----	10
Factores de riesgo de la prematuridad-----	11
Factores de riesgo asociados a bajo peso al nacimiento.CIR-----	14
Prevención y tratamiento de la patología pulmonar por inmadurez-15	
Malformaciones congénitas en recién nacidos de muy bajo peso---	17
Parto y reanimación en menores de 1500 g-----	19
Valoración del riesgo vital en neonatos durante las primeras horas-24	
Hipotensión arterial en el recién nacido de muy bajo peso-----	25
Patología pulmonar	
Surfactante exógeno en el síndrome de distrés respiratorio-29	
Ventilación mecánica convencional-----	32
Ventilación de alta frecuencia oscilatoria-----	40
Óxido nítrico inhalado-----	43
Ductus arterioso persistente-----	45
Infecciones-----	48
Nutrición-----	56
Enterocolitis necrotizante-----	59
Enfermedad pulmonar crónica-----	61
Hemorragia peri-intraventricular-----	64
Retinopatía de la prematuridad-----	65
Riesgo auditivo-----	67
Mortalidad y evolución-----	68
Costes económicos-----	75
Justificación, objetivos-----	78
Pacientes y método-----	79
Resultados-----	89
Discusión-----	127
Conclusiones-----	137

ABREVIATURAS

RN	Recién nacido
EG	Edad gestacional
PNN	Peso normal al nacimiento
PAEG	Peso adecuado para la edad gestacional
PBEG	Peso bajo para la edad gestacional
PMBN	Peso muy bajo al nacimiento
PEBN	Peso extremadamente bajo al nacimiento
RPMP	Rotura prematura de membranas pretérmino
CIR	Crecimiento intruterino retardado
SDR	Síndrome de distrés respiratorio
RCP	Reanimación cardiopulmonar
AHA	Asociación American Herat
APP	American Academy of Pediatrics
CPAP	Presión positiva continua
PPI	Presión positiva intermitente
IMV	Ventilación mandataria intermitente
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
O ₂	Oxígeno
CO ₂	Dióxido de carbono
CRIB	Clinical risk index for babies
HIV	Hemorragia intraventricular
LPV	Leucomalacia periventricular
TA	Tensión arterial
TAM	Tensión arterial media
PCA	Persistencia del conducto arterioso
VT	Volumen tidal
VD	Volumen del espacio muerto
V _m	Volumen minuto
CL	Complianza
R	Resistencia del sistema respiratorio
Kt	Constante de tiempo
A-a DO ₂	Diferencia alveolo-arterial de oxígeno
a/ADO ₂	Cociente arterial/alveolar de oxígeno
IV	Índice ventilatorio
IO	Índice de oxigenación
A/C	Ventilación asistida/controlada
SIMV	Ventilación intermitente mandataria sincronizada
VG	Ventilación de volumen garantizado
PSV	Ventilación de soporte de presión

SaO ₂	Saturación de oxígeno
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
MAP	Presión media en la vía aérea
DBP	Displasia broncopulmonar
EPC	Enfermedad pulmonar crónica
VAFO	Ventilación de alta frecuencia Oscilatoria
VON	Vermont Oxford Network
VMC	Ventilación mecánica convencional
Hz	Hercio
Cm H ₂ O	Centímetros de agua
ON	Óxido nítrico
ONi	Óxido nítrico inhalado
ONHb	Nitrosil-hemoglobina
PG	Prostaglandina
SGB	Streptococcus del grupo B
LCR	Líquido cefalorraquídeo
ENN	Enterocolitis necrotizante neonatal
HMG	Hemorragia de la matriz germinal
IHP	Infarto hemorrágico periventricular
ROP	Retinopatía de la prematuridad
PEACT	Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral
SEN	Sociedad Española de Neonatología
FIV	Fecundación in Vitro
PQ	Patología quirúrgica

INTRODUCCIÓN

Se considera recién nacido (RN) prematuro al que nace antes de la semana 37 de gestación. El grupo compuesto por los nacidos con muy bajo peso y edad gestacional (EG) y los que presentan complicaciones en la etapa posnatal requieren un seguimiento especial por la mayor probabilidad de padecer problemas neurosensoriales, patología del desarrollo y enfermedades crónicas a largo plazo.

Definiciones¹

1. Edad gestacional: la duración de la gestación se contabiliza desde el primer día del último período menstrual normal. Se expresa en semanas o días completos. Los grupos básicos según la edad de la gestación al nacimiento son:

- RN Pretérmino (prematuro): < 37 semanas (< 259 días).
- RN a término: ≥ 37 a < 42 semanas completas (259 días a 293 días).
- RN Postérmino: ≥ 42 semanas completas (≥ 294 días).

2. Peso al nacimiento: es el primer peso del feto o recién nacido.

Los grupos de peso al nacimiento son:

- Macrosomía: ≥ 4000 g.
- Peso normal al nacimiento (PNN): 2500 a 3999 g.
- Peso bajo al nacimiento: < 2500 g. Estos RN pueden subclasificarse según la madurez y si el peso es adecuado a la edad gestacional:
 - RN prematuro de peso adecuado para la edad gestacional (pretérmino PAEG).

- RN prematuro de bajo peso para la edad gestacional (pretérmino PBEG).
- RN a término de bajo peso para la edad gestacional (a término PBEG).
 - Peso muy bajo al nacimiento (PMBN): < 1500 g.
 - Peso extremadamente bajo al nacimiento (Extremo bajo peso PEBN): < 1000g.

Sentadas estas bases, los pacientes motivo de estudio serán los RN prematuros con peso muy bajo al nacimiento.

Las tasas de prematuridad han aumentado en toda Europa del 4-5 al 7-7,5%², siendo actualmente la incidencia de prematuridad de entre el 5-10% en la mayoría de los países desarrollados³. En estados Unidos ha aumentado en las últimas 2 décadas del 9 al 12%. La incidencia de RN de muy bajo peso se mantiene en torno a un 2%⁴. Una de las causas más importantes del aumento de prematuridad y RN de muy bajo peso es la fecundación in vitro y los partos múltiples.

Factores de riesgo de la prematuridad⁵

1. Factores maternos: desnutrición, abuso de tabaco, alcohol y drogas, exceso de trabajo y fatiga, cambios de vivienda familiar, corto intervalo entre gestaciones, higiene defectuosa y coito frecuente al final de la gestación (se facilita la colonización de distintos gérmenes en el introito vaginal), edad inferior a 18 años o superior a 35, estatura inferior a 1,50 m, peso inferior a 47 kg antes de la gestación, raza negra, madre soltera, aborto inducido en una gestación anterior, nivel socioeconómico bajo, enfermedades cardíacas, consuntivas e infecciosas. Estas alteraciones producirían

aumento del estrés materno o disminución de la función placentaria. La hipertensión previa o asociada al embarazo (preeclampsia) provoca estrés y lesiones placentarias que favorecen el parto pretérmino.

2. Factores uteroplacentarios:

-Defectos uterinos: malformaciones, sinequias, miomas, insuficiencia cervical o dispositivos intrauterinos *in utero*.

-Factores placentarios: *abruptio placentae*, placenta previa, y rotura prematura de membranas.

3. Factores fetales: gestación múltiple, anencefalia con hidramnios y grandes tumoraciones fetales actuarían aumentando la distensión uterina. La hiperplasia suprarrenal fetal actuaría a través de la secreción aumentada de cortisol, que disminuiría la producción de progesterona en la placenta. En ocasiones el parto es inducido por el obstetra, debido a isoimmunización, diabetes, preeclampsia o retraso del crecimiento intrauterino.

4. Prematuridad y corioamnionitis: la rotura prematura de membranas es aquella que ocurre antes del inicio del trabajo de parto⁶. Cuando acontece en una gestación antes de las 37 semanas, se denomina rotura prematura de membranas pretérmino (RPMP). Su incidencia se estima en un 1-2% de todas las gestaciones, pero es la causa del 30-40% del total de los partos pretérmino y responsable de un 10% de la mortalidad perinatal. Los principales problemas derivados de la RPMP son la prematuridad, la morbilidad infecciosa y los relacionados con la compresión fetal (hipoplasia pulmonar, deformidades ortopédicas, y facies peculiar). Una vez confirmada se debe realizar una completa valoración perinatal: establecimiento de la edad gestacional y de la madurez fetal, descartar la infección

intraamniótica, estudiar el bienestar fetal y finalmente identificar si la paciente se encuentra o no de parto.

Es muy importante descartar la presencia de una infección intraamniótica (corioamnionitis). Se estima que en cerca del 30% de los casos con RPMP, la infección es previa a la rotura de membranas. En este sentido, quizás uno de los trabajos con mayor impacto fue el publicado por Hillier et al. en el año 1988⁷. En este trabajo, la frecuencia de cultivos positivos en los partos prematuros fue del 61%, significativamente superior al 21% detectado en placentas procedentes de partos a término. Los gérmenes que se detectaron con mayor frecuencia fueron los habitualmente aislados en las infecciones vaginales, lo que apoyaba el concepto de que los gérmenes responsables de la infección llegarían al espacio intermembranoso, a través de una ruta ascendente, por el canal cervical, desde la vagina.

González-Bosquet et al.⁸ encontraron, en una serie de 113 amenazas de parto prematuro, sin rotura prematura de membranas, un cultivo positivo (líquido obtenido por amniocentesis) en el 11,5% de los casos.

Con el término de infección amniótica se denominan todas las infecciones inespecíficas de la cavidad amniótica, de los anexos fetales y en ocasiones del feto. El corion y la decidua tienen la misma facultad que el amnios de, estimulados por ciertas bacterias, producir prostaglandinas y otras sustancias estimulantes de la musculatura uterina, capaces de provocar contracciones y modificar el cérvix⁹. También se ha demostrado que las endotoxinas estimulan la producción de prostaglandinas en los tejidos intrauterinos (amnios y decidua) de una manera dosis dependiente¹⁰.

Cada vez se otorga mayor importancia a la función de las infecciones en el parto prematuro y este aspecto introduciría las indicaciones de tratamiento de la madre con amenaza de parto prematuro, tanto con bolsa rota como con bolsa íntegra¹¹. Los antibióticos son útiles en la rotura prematura de membranas a término¹² y pueden serlo en el pretérmino, según Lamont¹³ y Ernest,¹⁴ aunque no están justificados según el metaanálisis de Egarter et al¹⁵.

El problema de la corioamnionitis es que tiene una clínica poco específica que dificulta su diagnóstico. Gibbs y cols¹⁶ propusieron unos criterios para definir la corioamnionitis clínica, mediante la siguiente valoración materna:

- Temperatura corporal superior a 37,8°C.

Y dos o más de los siguientes criterios:

- Dolor uterino.

- Secreción vaginal maloliente.

- Leucocitosis materna (>15.000 leucocitos/ml).

No obstante la corioamnionitis subclínica es una importante causa de parto prematuro¹⁷. Cuando se presenta, aumentará, al igual que en los casos de rotura prematura de membranas, la mortalidad y morbilidad neonatales¹⁸. Según González-Luis et al¹⁹ en su estudio de casos y controles, los recién nacidos con antecedentes de corioamnionitis presentan una incidencia mayor de infecciones precoces (en las primeras 72 horas de vida) y mayor necesidad de reanimación neonatal y ventilación asistida.

Factores de riesgo asociados a bajo peso al nacimiento

Crecimiento intrauterino retardado (CIR)

- 1. Causas ambientales:** altitud, radiaciones.²⁰

2. Causas maternas: edad²¹, talla materna²², origen étnico, clase social²³, estado nutricional previo al embarazo²⁴, drogadicción²⁵ (alcohol, tabaco, cocaína, entre otras), hipertensión arterial²⁶ (30-40 %), diabetes tipo I (relacionado con tiempo de evolución)²⁷, anemia y otras enfermedades maternas²⁸, causas hemodinámicas (no hipertensión arterial), autoinmune (anticuerpos antifosfolípidicos).

3. Causas funículo-placentarias: insuficiencia placentaria, placenta pequeña²⁹, envejecimiento placentario, implantación anómala, infección placentaria.

4. Causas fetales: enfermedades fetales³⁰, infecciones³¹, malformaciones, embarazo múltiple³², número de embarazos (orden del embarazo³³), cromosomopatías (19 %) ³⁴.

Prevención y tratamiento de la patología pulmonar por inmadurez.

La inmadurez pulmonar fetal por ausencia de surfactante pulmonar³⁵, se expresa al nacer con el síndrome de distrés respiratorio (SDR). Desde los trabajos de Liggins y Howie³⁶ y Fujiwara et al³⁷, se conoce la posibilidad de prevenir o paliarlo con la administración prenatal de corticoides y posnatal de surfactante. La inducción farmacológica de la madurez pulmonar fetal con corticoides es la intervención que más ha cambiado el pronóstico de estos niños, al disminuir en el 50% el riesgo de SDR y en el 40% de muerte³⁸. Su uso ha tardado en generalizarse. En 1995, en Estados Unidos sólo el 18% de mujeres con parto prematuro los recibieron³⁹. En una conferencia de consenso promovida por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, se recomendó el uso de corticoides en toda amenaza de parto prematuro antes de la semana 35 de gestación.

En Europa y en España en particular, la situación es mejor, pero dista mucho de ser óptima. En Europa no existe consenso para su utilización, por lo que hay una gran variabilidad en las tasas de exposición a corticoides, que oscilan del 80 al 90% en los países escandinavos, a no más del 40% en otros⁴⁰.

Según el estudio multicéntrico realizado en España por Valls i Soler *et al.*⁴¹ el 52,5% de los recién nacidos de muy bajo peso recibieron al menos una dosis de corticoides prenatales, el 28,8% un ciclo completo y el 9,3% más de uno. La edad gestacional en la que se aplicó fue entre las 22 a las 36 semanas, con una tasa del 75% entre las 24-34 semanas. Sólo el 10,4% de centros realizaban pruebas de madurez pulmonar fetal antes de indicar los corticoides prenatales. La betametasona fue el corticoide más usado (86,6%), a una dosis de 12 mg cada 12-24 horas, con 2 dosis por ciclo en el 79% de los centros. El 10,3% utilizó dexametasona, un centro actocortina y otro hidrocortisona. La práctica de repetir los ciclos de corticoides prenatales semanalmente se ha generalizado, siendo en este estudio del 9,3%. El 85% de los obstetras australianos la emplean⁴², y se llegan a dar hasta 11 ciclos⁴³. Esta práctica partió de una errónea interpretación del metaanálisis de Crowley *et al.*³⁸ que mostró un mayor efecto en los 7 días siguientes a su uso; sin basarse en ninguna evidencia sólida⁴⁴. Un ensayo clínico muestra que los ciclos repetidos de corticoides no disminuyen la morbilidad neonatal global en comparación con un ciclo único, a pesar de que disminuya la incidencia de SDR grave⁴⁵. Además, aumentan los datos experimentales y clínicos que apoyan la irreversibilidad de la madurez pulmonar fetal⁴⁶. Además, su uso repetido puede comprometer el desarrollo cerebral fetal y tener repercusiones posteriores⁴⁷. Por otra parte el tratamiento con

corticoides no previene el desarrollo posnatal de la displasia broncopulmonar⁴⁸.

Sin duda, la administración de corticoides prenatales es la estrategia preventiva de más impacto en la asistencia perinatal. Su uso va generalizándose en Europa según las recomendaciones internacionales⁴⁹.

Según el estudio de Dimitriou et al.⁵⁰ los niños tratados con corticoides antenatales tuvieron una menor pérdida insensible de agua, lo que sugiere una mayor maduración de la piel, a la par que una mejor perfusión y menor severidad del estado respiratorio, lo que explica el inicio de diuresis temprano en estos niños.

Un estudio multicéntrico español con un total de 2448 niños⁵¹, concluye que un curso completo de corticoides prenatales se asocia a una disminución de la mortalidad y del índice de enfermedad pulmonar crónica en los nacidos con edad gestacional entre 23 y 28 semanas.

Malformaciones congénitas en recién nacidos de muy bajo peso

Según los datos de la “Vermont Oxford Network Database” entre 1994-1995, en niños con peso al nacimiento entre 501-1500 g, los defectos congénitos mayores se presentaron en un 4,3%⁵² de los 19.228 recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) de 147 hospitales.

Las categorías más comunes fueron: anomalías cromosómicas (20%); síndromes con nombre propio, secuencias y asociaciones (19%); gastrointestinales (14%), cardiovasculares (11%) y anomalías del sistema nervioso (10%).

Los neonatos con defectos congénitos mayores tuvieron una mayor mortalidad (38% vs 13%). Significaron un 16,3% de las muertes

y 18,9% de los procedimientos de cirugía mayor, pero sólo un 2,9% de los días totales de hospitalización.

Según el estudio realizado por Tanner y cols⁵³ las malformaciones cardiovasculares son 2 veces más frecuentes en los nacidos pretérmino que en los a término. En esta revisión de casos hubo una alta prevalencia de prematuridad entre los nacidos con atresia pulmonar más defecto septal ventricular y entre aquellos con defecto septal atrioventricular completo. También se muestra la asociación entre trisomía 21 y prematuridad.

En el examen físico hay que prestar especial atención a tres zonas: craneofacial, extremidades y genitales externos, que son los que aportan una información más valiosa⁵⁴. Con frecuencia, el recién nacido de bajo peso es producto de partos con fetos múltiples, tiene una presentación de nalgas o transversa o sufre oligoamnios grave por pérdida prolongada de líquido amniótico, o malformaciones uterinas maternas. Todas estas situaciones pueden generar deformidades por moldeamiento que van a enmascarar el fenotipo⁵⁵.

El análisis de rasgos dismórficos en el RNMBP es especialmente dificultoso ya que muchos rasgos craneofaciales (desproporción cara/cráneo, orejas bajas y rotadas posteriormente, retrognatia, raíz nasal aplanada) o de otras zonas de la anatomía (testes no descendidos, hipertrofia de clítoris, diástasis de rectos anteriores), van a ser hallazgos frecuentes, más consecuencia de la prematuridad que de algún síndrome dismórfico, por lo que será difícil darles valor patológico por si mismos⁵⁶. No ocurre así con las anomalías estructurales, que son muy objetivables (polidactilia, labio leporino, encefalocele, cardiopatía congénita, quistes renales, entre otras). Los datos de somatometría (peso, talla y perímetro cefálico) van a ser

también de suma importancia, ya que con frecuencia las cromosomopatías se acompañan de retraso del crecimiento intrauterino⁵⁷.

Según un estudio de 2007⁵⁸ los extremo bajo peso al nacimiento con malformaciones mayores tienen casi dos veces más riesgo de alteración en el neurodesarrollo y crecimiento somático y más de 3 veces de rehospitalización cuando se les compara con los que no presentan estas malformaciones.

El correcto diagnóstico de un síndrome dismórfico permitirá dar respuesta a los padres acerca del pronóstico vital y funcional, de ese recién nacido, información pertinente sobre asesoramiento genético y probablemente permita también evitar tratamientos y/o procedimientos diagnósticos innecesarios.

Parto y reanimación en menores de 1500 g

Según el estudio de Jonas y cols⁵⁹, sobre la relación entre el nacimiento por cesárea y la mortalidad neonatal en recién nacidos de PMBN, ésta no incrementa la supervivencia de los RN prematuros con peso superior a 750g (sí incrementa la supervivencia en los de peso inferior), si no se producen complicaciones obstétricas. No obstante concluyen que la posibilidad del efecto protector de la cesárea en la supervivencia de las malas presentaciones/nalgas y de los de PMBN con peso entre 500-749g requiere más estudios. En esta línea va el hecho de que sean más frecuentes los partos vaginales que las cesáreas entre los menores de 1500g⁶⁰.

El 6% de todos los RN requieren algún tipo de reanimación en la sala de partos. Las necesidades de reanimación aumentan a un 80% entre los RNPMBN⁶¹.

El cuidado de los RNPMBN comienza en el útero, procurando evitar el parto prematuro y las complicaciones de la inmadurez⁶². Se intenta su derivación a un centro neonatal de nivel III. El manejo de estos RN requiere un alto nivel de pericia y adiestramiento en las técnicas de reanimación cardiopulmonar (RCP), ya que presentan con mayor frecuencia depresión neonatal, riesgo incrementado de pérdida de calor, fragilidad de la matriz germinal, inmadurez respiratoria y aumento de la susceptibilidad a los efectos de la hiperoxia⁶³.

Los neonatólogos que atienden partos de alto riesgo se enfrentan a decisiones éticas tan complicadas como iniciar o no la reanimación en el RN de extremado bajo peso⁶⁴. La década de los 90 ha representado para los neonatólogos un logro importante en la supervivencia de estos RN, a lo que ha contribuido el mayor desarrollo de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), la generalización de la utilización de corticoides prenatales y el uso posnatal de surfactante.

En el momento de la reanimación el peso al nacimiento es el principal indicador para el neonatólogo, al existir en algunas ocasiones dificultad para establecer la edad gestacional (EG) ya que el peso estimado para una determinada EG puede variar un 15-20% aproximadamente.

Hoy en día se considera que la reanimación debe intentarse en todos los RN pretérmino, siempre de acuerdo con los padres, mayores de 23 semanas de EG y de 400g de peso⁶⁵.

Hasta hace poco se aplicaban las recomendaciones de reanimación neonatal dadas por la Asociación Americana Herat (AHA) y American Academy of Pediatrics (APP). Otros neonatólogos piensan que este grupo de edad y peso requieren de otras pautas de conducta⁶⁶.

El valor del test de Apgar se cuestiona desde hace tiempo, considerándose que tanto el tono muscular como la actividad refleja se relacionan más con su grado de inmadurez que con su estado al nacimiento. La gran mayoría de los protocolos actualizados consideran más útiles los parámetros de frecuencia cardíaca, esfuerzo y frecuencia respiratoria y la coloración de las mucosas.

Los RNPMBN son más susceptibles al enfriamiento. Existen varias razones para la pérdida fácil de calor: el calor producido tras el metabolismo en los diferentes órganos se transfiere con facilidad a la periferia y la pérdida de calor desde la piel al exterior se encuentra facilitada por el elevado cociente superficie corporal/masa corporal en comparación con el adulto. Por ello hay que tomar las medidas oportunas: abrigar, aislar con material plástico flexible y utilizar gorrito, secar piel con paños precalentados, calentar el lecho de reanimación y utilizar calor radiante, disponer de lechos de agua o gel precalentados o mantas eléctricas, vigilando la temperatura del RN cada 5 minutos y procurando que la incubadora de transporte esté entre 36,5 y 38°C.

La publicación de Davis en 1993⁶⁴, que concluía que en menores de 751g no hay que extenderse más allá de la intubación y ventilación, ya que ningún RN menor de 751g que precisó masaje cardíaco con o sin adrenalina sobrevivió al periodo neonatal, ha ido seguida de varios estudios que demuestran que es posible una supervivencia con neurodesarrollo normal en aquellos grandes inmaduros que precisaron reanimación cardiopulmonar en la sala de reanimación.

En la reanimación pulmonar las indicaciones para ventilación son apnea o gasping, pobre esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca

menor de 100 lpm y cianosis central persistente a pesar de la administración de O₂ al 100%. Gran número de RNPMBN requieren soporte ventilatorio como consecuencia de apnea, inmadurez pulmonar y debilidad de la pared torácica. Más del 60% de los RNPMBN y del 80% de los RNPEBN se intuban en el paritorio⁶⁷. En muchos centros se intuba a todos los RN <1000g. Otros postulan una actitud menos agresiva, con el uso de CPAP/IMV nasal en la sala de partos al considerar que mantiene una mejor capacidad residual funcional, retrasa el colapso alveolar, disminuye el edema pulmonar, ocasiona una mejor distribución de la ventilación, reduce el shunt derecha-izquierda intrapulmonar, así como el espacio muerto fisiológico y la resistencia en la vía aérea, mejora la función diafragmática y disminuye la frecuencia de apneas, evitando la intubación en algunos casos y mejora la distribución si es necesario administrar surfactante.

Hay todavía una evidencia insuficiente para especificar la concentración de oxígeno que debe ser utilizada en el inicio de la reanimación⁶⁸. Hay estudios que indican que puede ser seguro reanimar a los RN de extremo bajo peso con una FiO₂ inicial del 30%⁶⁹.

El uso de oxígeno al 100% provoca un retraso en la instauración de la respiración espontánea y, por tanto, prolonga la necesidad de ventilación con presión positiva. Como consecuencia de ello, se desencadena una cascada de acontecimientos: hiperoxemia (que reduce hasta el 20% el flujo sanguíneo cerebral), producción de radicales libres de oxígeno, estrés oxidativo e incremento del daño tisular⁷⁰. Se recomienda utilizar las concentraciones de FiO₂ necesarias para conseguir una saturación de oxígeno próxima al 90%, confiando en la respuesta de la frecuencia cardíaca a la presión positiva. Es

deseable la utilización en la sala de reanimación de pulsioxímetros para monitorizar la saturación de oxígeno.

En la reanimación cardiovascular se siguen los criterios de la AHA Y APP, de aplicar masaje cardíaco externo si frecuencia cardíaca < 60 lpm, y si no mejora a los 30 segundos se utilizará adrenalina a dosis de 0,01-0,03 mg/kg de una dilución 1/10000, por su efecto alfa y beta1 adrenérgico; esta dosis se puede repetir cada 5 minutos. La vía endotraqueal parece segura y efectiva y su acción es casi inmediata. Se han propuesto dosis más altas por la incompleta reabsorción del líquido pulmonar, la existencia de shunts D-I intracardíacos y una menor área de superficie pulmonar en relación a la masa corporal, pero dosis más altas no se recomiendan, ya que existe el riesgo de hemorragia intracraneal secundaria a una respuesta hipertensiva aguda del prematuro.

La administración de bicarbonato sódico es controvertida y puede resultar peligrosa, ya que la perfusión de bicarbonato provoca la formación inmediata de CO₂, que en ausencia de una adecuada ventilación atraviesa rápidamente las membranas celulares y acentúa la acidosis intracelular, por la hiperosmolaridad de estas soluciones cuando se administran rápidamente, así como el aumento de la tensión arterial por el rápido aumento de CO₂, puede ocasionar una hemorragia intracraneal, por lo que se recomienda que si se tiene que administrar por acidosis documentada, hacerlo más lentamente y a concentraciones menos hipertónicas.

En cuanto a la necesidad de utilizar expansores de volumen, éstos sólo están indicados en aquellos casos de hipovolemia por sangrado materno, por transfusión feto-materna o gemelo-gemelo. Cuando exista una pérdida hemática aguda lo ideal es la sangre O RH

negativa, compatible con la madre, pero en su defecto se utilizarán cristaloides como suero fisiológico a dosis de 10 ml/kg/iv a pasar lentamente para evitar hemorragia intraventricular por expansión rápida de volumen.

El clorhidrato de naloxona es un fármaco recomendado en reanimación neonatal para reducir la depresión respiratoria después de la administración o uso materno de narcóticos en el transcurso de cuatro horas antes del parto. La dosificación recomendada en la actualidad por el Neonatal Resuscitation Protocol es de 0,1 mg/kg administrado cada dos o tres minutos si es necesario para todos los límites de gestación neonatal⁷¹.

Parece justificado interrumpir la reanimación en los RNPMBN cuando no se obtiene respuesta sostenida a los 10 minutos del inicio⁷².

Valoración del riesgo vital en neonatos durante las primeras horas de vida. Índice de CRIB (clinical risk index for babies)

Es un instrumento muy utilizado en las unidades de cuidados intensivos neonatales⁷³. Fue desarrollado con datos relativos a RN nacidos de muy bajo peso al nacimiento, entre 1988-90 para valorar el riesgo inicial de estos neonatos en las primeras 12 horas de vida. Valora: peso al nacimiento, edad gestacional, malformaciones, necesidades máximas y mínimas de FiO₂ y acidosis metabólica. Últimamente se ha cuestionado su poder para predecir la mortalidad y se intentan introducir nuevas escalas de riesgo⁷⁴. El índice de CRIB sobreestima la mortalidad (sobre todo en los de menor peso y edad gestacional) ya que se apoya en el peso al nacimiento y en la edad gestacional, e incluye datos sólo de las primeras 12 horas, lo que potencialmente introduce el sesgo de los

tratamientos iniciales. El UK Neonatal Staffing collaborative Group ha identificado una serie de variables importantes para la valoración del riesgo neonatal: modo de nacimiento, temperatura al ingreso, tratamiento con surfactante, PH sanguíneo, SaO₂, PaO₂, PaCO₂, bicarbonato y diagnósticos de gravedad.

*Curso clínico de los recién nacidos de muy bajo peso.
Patología más prevalente e intervención terapéutica:*

Hipotensión arterial en el recién nacido de muy bajo peso

La hipotensión arterial es un problema relativamente frecuente en el recién nacido críticamente enfermo, y su manejo clínico supone un reto, sobre todo en aquellos pacientes de menor edad gestacional o peso al nacimiento. En ellos, además del riesgo inmediato para la vida, se asocia con hemorragia intraventricular (HIV) y leucomalacia periventricular (LPV), que pueden repercutir muy seriamente en el desarrollo psicomotor y neurosensorial. Es por ello que el adecuado control y la estabilización hemodinámica en las primeras horas sean fundamentales⁷⁵.

La hipotensión grave se define como una tensión arterial (TA) sistémica media inferior al percentil 10º de los normogramas empíricos de presión arterial⁷⁶. No sólo se asocia a un aumento de la morbilidad del sistema nervioso central en los RN pretérmino sino también a un aumento de mortalidad⁷⁷. En la mayoría de los RN pretérmino hipotensos, la juiciosa y limitada administración de volumen y el empleo temprano de dopamina consiguen mejorar el estado cardiovascular y la función renal⁷⁸.

Si se estima que el paciente está hipovolémico será necesario administrar expansores (10-20 ml/kg) de forma lenta para evitar cambios bruscos de la TA y del flujo sanguíneo cerebral. En el caso de que el hematocrito sea inferior al 40%, se recomienda utilizar concentrado de hematíes. Si dicho valor es superior al 40% la expansión deberá realizarse con coloides o cristaloides. La evidencia existente se inclina por este último tipo de fluidos⁷⁹. Un metaanálisis sobre administración de albúmina en distintas circunstancias mostró un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes tratados frente a los no tratados o aquellos a los que se administró cristaloides⁸⁰.

En el caso de que no existan datos claros de hipovolemia están indicadas las drogas vasoactivas. Por regla general la dopamina produce un mayor incremento de la TAM, aunque a determinadas dosis presenta algunos inconvenientes como son el aumento de la poscarga con disminución del gasto cardíaco y el aumento de la resistencia pulmonar con riesgo de hipertensión pulmonar persistente del RN. El efecto beneficioso de la dobutamina es su acción esencialmente beta-adrenérgica incrementando el gasto cardíaco. No obstante, una práctica habitual en las unidades de cuidados intensivos neonatales es la utilización simultánea de ambas drogas, si bien no existe evidencia farmacológica directa de que la relación dosis-respuesta sea mejor cuando se utilizan a la vez⁸¹. Por regla general se recomienda empezar con dosis bajas (2,5-5 mcg/kg/min) e ir incrementando progresivamente, cada 15 ó 30 minutos, hasta conseguir el efecto deseado o hasta la aparición de efectos secundarios indeseables. La retirada también debe ser lenta y progresiva. Se consideran dosis convencionales de dopamina y dobutamina hasta los 20-30 mcg/kg/minuto.

Hay un subgrupo de RN pretérmino que no responde a la intensificación del tratamiento con enérgica reanimación volumétrica y empleo de dosis de dopamina de orden muy superior al convencional⁸². En estos pacientes con shock refractario se ha intentado una mayor intensificación del tratamiento con dopamina⁸³, la adición de adrenalina a dosis de 0.05 a 0,5 mcg/kg/min⁸⁴ y de forma más reciente el inicio de la administración de corticoesteroides.

Aunque la fisiopatología de la hipotensión resistente a agentes presores no se ha aclarado por completo, la hipótesis más probable es la regulación a la baja de los receptores adrenérgicos en los casos de enfermedad crítica y administración exógena de catecolaminas⁸⁵ y una insuficiencia suprarrenal relativa o absoluta⁸⁶.

La expresión de los receptores adrenérgicos cardiovasculares y de algunos componentes de sus sistemas de segundo mensajero puede inducirse mediante los glucocorticoides⁸⁷. Además de sus efectos genómicos, los esteroides ejercen ciertas acciones no genómicas que modifican inmediatamente el sistema cardiovascular. Ello se debe a que inhiben la catecol-o-metiltransferasa, la enzima limitante del metabolismo de las catecolaminas, y la disminución de la reutilización de noradrenalina por las terminaciones nerviosas simpáticas, produciendo aumentos de la concentración plasmática de catecolaminas⁸⁸.

La insuficiencia suprarrenal se produce principalmente en los RN pretérmino con antecedente de enfermedad grave, tratamiento esteroideo a largo plazo de la enfermedad pulmonar crónica, o ambas situaciones. Sin embargo también puede aparecer en los RN pretérmino muy inmaduros en la primera semana de vida⁸⁹.

Bajo estas premisas se ha tratado a los RNPMBN hipotensos que no respondieron a expansores ni a drogas vasoactivas, con hidrocortisona administrada a dosis de 0,5-1 mg inicial y 1,5 mg/d de mantenimiento, con buena respuesta. Otra pauta que ha resultado eficaz es: 2,5 mg/kg 2 dosis separadas 4 horas, y luego dosis cada 6 horas durante el resto del tratamiento: 2,5 mg/kg durante 48 horas, 1,25 mg 48 h, y finalmente 0,625 mg/kg durante las últimas 48 h⁹⁰. Asimismo existen datos que sugieren que la dexametasona en dosis única de 0,25 mg/kg puede ser eficaz⁹¹.

El estudio de Istvan Seri et al⁹² refuerza la idea de que la breve administración de hidrocortisona puede restaurar la estabilidad cardiovascular en los RN pretérmino con hipotensión resistente al volumen y a los agentes presores. Además demuestra un rápido aumento de la tensión arterial a las 2 horas de la primera dosis de hidrocortisona, seguida de una sostenida mejoría del estado cardiovascular y la diuresis en la población estudiada. Según estos hallazgos se supone que las acciones no genómicas de la hidrocortisona pueden ser responsables de la rápida respuesta cardiovascular observada, mientras que las acciones genómicas contribuyen a la sostenida normalización de la tensión arterial y a la disminución de las necesidades presoras e inotrópicas.

Patología pulmonar

El SDR, conocido como enfermedad de las membranas hialinas, es un trastorno transitorio de la función pulmonar que afecta a neonatos pretérmino. Tiene un cuadro clínico, radiológico e histológico característicos, siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad neonatal. La morbilidad se debe a las complicaciones de su

manejo clínico (neumotórax e infecciones), o a los procesos relacionados: persistencia sintomática del conducto arterioso (PCA), hemorragia intra-periventricular y leucomalacia periventricular. Estos procesos pueden dar lugar a cuadros crónicos como la displasia broncopulmonar o a alteraciones neurosensoriales.

Surfactante exógeno en el síndrome de distrés respiratorio.

El SDR es debido a la inmadurez del sistema surfactante pulmonar, que altera el intercambio gaseoso y la mecánica pulmonar. Al nacer aparece un cuadro de dificultad respiratoria con cianosis y polipnea, que origina por una parte una disminución de la distensibilidad pulmonar con aumento del esfuerzo respiratorio, y por otra, hipoxemia, hipercapnia y acidosis láctica por insuficiente aporte tisular de O₂. El cuadro radiológico se caracteriza por un patrón retículo-alveolar difuso con broncograma aéreo y disminución del volumen pulmonar.

El llamado surfactante pulmonar es un complejo sistema de compuestos lipo-proteicos. La fracción lipídica está constituida principalmente por fosfolípidos tensoactivos (dipalmitoil-lecitina y fosfatidil-glicerol). La parte proteica es más pequeña, pero trascendente para su funcionamiento (proteínas específicas SPB, SPC, SPD Y SPE). Estas proteínas son responsables de la regulación de su síntesis por los neumocitos tipo II y excreción por exocitosis a la hipofase alveolar, de su adecuada dispersión en la superficie, de la propia acción tensoactiva, así como de su posterior reabsorción y reciclaje.

El surfactante natural recubre a modo de malla elástica (mielina tubular) la interfase aire-líquido alveolar, disminuyendo dinámicamente la tensión superficial a lo largo del ciclo respiratorio. Así, el pulmón es

distendido con facilidad en cada inspiración, permitiendo la entrada de un volumen corriente de aire a presiones subatmosféricas no muy elevadas. En la fase espiratoria, aumenta su concentración en la interfase al disminuir el radio alveolar, por lo que aumenta la intensidad de su acción tensoactiva, evita el colapso espiratorio y facilita la presencia de una capacidad residual funcional adecuada. Favorece también la integridad del epitelio alveolar, evita el paso de líquido (factor antiedema) y de proteínas a los alveolos. Todo ello conlleva una disminución del esfuerzo muscular y trabajo respiratorio; permitiendo una adecuada transición de la vida intrauterina (respiración placentaria), a la extrauterina (respiración pulmonar). Además posee una acción de defensa antibacteriana y facilita la función ciliar para el aclaramiento de partículas de las vías aéreas.

En la década de los 50, Pattle⁹³ describió la composición del surfactante pulmonar y cómo su ausencia era un rasgo patognomónico del síndrome de distrés respiratorio. Los primeros trabajos sobre la efectividad del tratamiento sustitutivo con surfactante en el SDR fueron publicados por Fujiwara et al⁹⁴. Desde hace muchos años su uso en el SDR constituye una práctica habitual en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Es una estrategia altamente eficaz, con muy favorables relaciones riesgo-beneficio y coste-beneficio avalada por ensayos clínicos y revisiones sistemáticas^{95,96}.

Tras la instilación traqueal de una dosis de surfactante, se produce en el 75-90% de los casos, una mejoría inmediata de la oxigenación, acompañada de un aumento de la ventilación alveolar. Mejora la mecánica pulmonar, con rápido aumento de la capacidad residual funcional y más lenta de la distensibilidad pulmonar. Como consecuencia de estos cambios, disminuyen tanto las necesidades de

oxígeno como las presiones de ventilación. Sin embargo en un tercio de casos la mejoría es sólo transitoria, siendo necesaria la administración de una segunda dosis de surfactante.

El surfactante exógeno disminuye las tasas de mortalidad, el neumotórax, así como las tasas combinadas de mortalidad y displasia broncopulmonar⁹⁷.

La única complicación grave del tratamiento con surfactante es la aparición ocasional (< 3%) de una hemorragia pulmonar; que se da entre los de menor peso y edad gestacional. Durante la instilación traqueal pueden aparecer trastornos transitorios hemodinámicos y de oxigenación (bradicardia, hipoxia e hipotensión), que pueden disminuir con una administración lenta y sin interrumpir la ventilación mecánica⁹⁸.

Se ha planteado la administración profiláctica del surfactante al nacer en los niños de edad gestacional inferior a 28-29 semanas y extremado bajo peso. Esta forma de administración, parece más efectiva, por cuanto disminuye la tasa de displasia broncopulmonar⁹⁹. En la actualidad no hay unanimidad en la indicación del surfactante profiláctico. En la sala de partos debe valorarse en los prematuros de menos de 27-28 semanas si se decide intubación profiláctica y en todos los prematuros extremos que requieren intubación para su reanimación¹⁰⁰. Se han comercializado diversos preparados de surfactante de origen natural, así como varios productos tensoactivos sintéticos. Se prefieren los preparados naturales. Halliday¹⁰¹ afirma que los surfactantes de origen animal muestran mayor rapidez de acción, lo que conlleva una reducción precoz de los requerimientos de soporte ventilatorio. Existen también datos que evidencian una menor incidencia de retinopatía de la prematuridad en niños tratados con

surfactantes naturales, frente a niños tratados con surfactantes sintéticos¹⁰² y disminución de la tasa de mortalidad¹⁰³. Los surfactantes de origen animal contienen proteínas, como la SP-B Y SP-C, que son responsables de facilitar su absorción o dispersión en la superficie alveolar y, con ello, conferirles mayor rapidez de acción, frente a los de origen sintético, que carecen de estas proteínas.

Un ensayo clínico español reciente en fase II con modelo animal¹⁰⁴, del grupo de investigación respiratoria experimental de la Universidad del País Vasco, concluyó que entre los corderos prematuros con síndrome de distrés respiratorio grave, el lucinactan (surfactante sintético que contiene un péptido análogo de la proteína B del surfactante animal) produjo una mejora del intercambio gaseoso y de la mecánica pulmonar similar a los observados con el surfactante porcino.

La diferencia entre los preparados de origen bovino y porcino puede residir en la diferencia de concentración existente en cada uno de ellos. Así, el preparado porcino tiene una concentración de 80 mg/ml de producto activo, mientras que el de origen vacuno es tres veces más diluido (25 mg/ml). De los surfactantes naturales comercializados en España, el de origen porcino quizá pueda considerarse de primera elección, teniendo en cuenta que actúa más rápidamente y que evitaría un mayor número de muertes si se compara con el surfactante bovino¹⁰⁵.

Ventilación mecánica convencional

La morbilidad respiratoria es especialmente alta en los recién nacidos más inmaduros. El 60% de los RN con peso muy bajo al nacer requiere apoyo ventilatorio¹⁰⁶.

La ventilación mecánica convencional es una técnica de soporte vital altamente especializada cuyo objetivo es mantener el intercambio gaseoso pulmonar y existen diferentes estrategias para su aplicación¹⁰⁷.

1. Conceptos básicos de mecánica pulmonar

Volumen corriente (VT = volumen tidal): volumen de gas movilizado en cada ciclo respiratorio. Normalmente es de 4-7 ml/kg.

Volumen del espacio muerto (VD): volumen de gas movilizado en cada ciclo, pero que no realiza intercambio gaseoso debido a que no tiene contacto alveolar. Suele ser la tercera parte del VT. Aproximadamente de 1,5-2ml/kg.

Volumen minuto (Vm): es el producto del VT menos el VD por la frecuencia respiratoria (FR). En respiradores que miden este valor, el cálculo se realiza por el producto VT X FR, debido a que VD no es conocido.

Compliancia o distensibilidad (CL): elasticidad o adaptabilidad del tejido pulmonar, expresada como cambios de volumen producidos por los cambios de presión determinados (ml/cmH₂O). Con una CL normal se necesitan sólo pequeños cambios de presión para movilizar grandes volúmenes. La CL normal del RN a término es de 3-6 ml/cm H₂O de presión. Con una CL alterada se necesitan grandes cambios de presión para movilizar pequeños volúmenes. En un prematuro con síndrome de distrés respiratorio la CL disminuye hasta 0,5-1 ml/cmH₂O.

Resistencia del sistema respiratorio (R): se refiere a la dificultad que encuentra el gas al pasar por la vía respiratoria. Es el roce o incremento de presión que se origina ante el paso de volumen determinado de gas en un tiempo determinado. La R se debe a las paredes de la propia vía respiratoria (R de las vías respiratorias) más las

resistencias viscosas del tejido pulmonar circundante a ellas (R tisular). Se expresa como incrementos de presión producidos por incrementos de flujo de gas por unidad de tiempo (cmH₂O/l/seg). En RN normales, así como en las fases iniciales del SDR, la R es de 20-40. En la aspiración meconial o displasia broncopulmonar puede llegar a ser de 50-400. En todo niño intubado, sólo por este hecho, aumentan las R de la vía respiratoria hasta 50-80, según el calibre del tubo aunque su pulmón sea normal.

Constante de tiempo (Kt): es el tiempo necesario para que la presión alveolar alcance el 63% del cambio en la presión de las vías respiratorias. Existe un equilibrio entre las presiones del sistema al cabo de 3 a 5 Kt. Por lo que tanto la fase inspiratoria como espiratoria del ciclo respiratorio se habrán completado (igualdad de presiones y ausencia de flujo) cuando hayan transcurrido 5 Kt para cada una de las fases (Kt (seg) = CL X R). Esto es muy importante en ventilación mecánica neonatal. Cuando se utiliza un número de ciclos elevado en el respirador, el tiempo espiratorio puede ser insuficiente para permitir un vaciado alveolar completo, lo que produce sobredistensión y escape aéreo.

2. Índices de oxigenación y ventilación.

Son de utilidad para valorar la gravedad de la enfermedad respiratoria y la intensidad de la ventilación mecánica en el transcurso de la enfermedad pulmonar.

Índices de oxigenación:

- Diferencia alveolo-arterial de oxígeno: $A-a DO_2 = [(713 \times FiO_2) - (PaCO_2) / 0,8] - PaO_2$
- Cociente arterial/alveolar de oxígeno: $a / ADO_2 = PaO_2 / (713 \times FiO_2) - (PaCO_2/0,8)$

Índices ventilatorios:

- Índice ventilatorio (IV): $MAP(\text{Presión media en la vía aérea}) \times FR$
- Índice de oxigenación (IO): $MAP \times FIO_2 \times 100 / PaO_2$

La aplicación de estos parámetros permite clasificar el distres respiratorio en:

1. SDR leve con un IO <10 y $a/ADO_2 > 0,22$.
2. SDR moderado: IO: 10-25 y a/ADO_2 : 0,1-0,22.
3. SDR grave: IO >25 y $a/ADO_2 \leq 0,1$.

3. Indicaciones de ventilación mecánica y objetivos gasométricos en el pretérmino

Las indicaciones son:

1. Hipoxemia y/o hipercapnia que persisten tras administración de oxígeno y desobstrucción de la vía respiratoria.
2. Situaciones clínicas de origen pulmonar o extrapulmonar en las que existe trabajo respiratorio muy aumentado, con riesgo de fatiga y apnea.
3. Intercambio gaseoso comprometido por la falta de estímulo central o capacidad muscular disminuida.

Hay que intentar siempre que las medidas sean lo menos agresivas posible y mantenerlas el mínimo tiempo necesario.

Los objetivos gasométricos en el pretérmino: PaO_2 50-60, SaO_2 86-92, $PaCO_2$ 50-55 (hay que considerar “hipercapnia permisiva” (valores más elevados de $PaCO_2$ con $PH > 7,25$ en fases crónicas de la enfermedad).

4. Presión positiva continua mediante cánula nasal (CPAP-nasal)

Se emplea con respiración espontánea, aplicando en el circuito conectado al niño una presión positiva y un flujo de gas

constante, manteniéndolos a lo largo de todo el ciclo respiratorio. Aumenta la capacidad residual funcional evitando el colapso alveolar (atelectasias) y mejora el cociente ventilación/perfusión y oxigenación, disminuyendo el trabajo respiratorio. Estimula además los reflejos pulmonares que activan el centro respiratorio.

Las indicaciones son:

1. SDR con diferencia alveoloarterial de oxígeno $> 0,15$ (en fase temprana de la evolución para evitar intubación, o tras extubación, después de la administración de surfactante)
2. Tras la extubación en menores de 1000-1250 g y/o intubación prolongada, más de 7 días
3. Apneas recurrentes que no responden al tratamiento farmacológico
4. Traqueomalacia y/o broncomalacia u otras obstrucciones de la vía respiratoria
5. Edema pulmonar leve y moderado
6. Eventración diafragmática o parálisis frénica
7. Se ha señalado su utilidad, aplicada de modo profiláctico desde la sala de partos, en los primeros minutos de vida en $<1500-1250$ g para evitar el colapso alveolar y la necesidad posterior de ventilación mecánica. Se habla de una menor incidencia de enfermedad pulmonar crónica por la estrategia de su empleo temprano¹⁰⁸.

Un estudio español compara la frecuencia de uso del surfactante en menores de 1500 g al nacimiento antes y después de introducir la CPAP para su estabilización inicial, así como su evolución y efectos adversos¹⁰⁹. Concluyen que el uso de la CPAP para la estabilización inicial de estos prematuros no se asoció a incremento en la patología

neonatal, disminuyendo el uso del surfactante y el número de días que precisaron suplemento de oxígeno, sin asociación de efectos adversos, aunque no disponían aún de datos a largo plazo.

Según el estudio de Aly et al¹¹⁰ sólo el 14,6% de los neonatos supervivientes de PEBN necesitaron la intubación temprana y la administración de surfactante. También parece reducir la incidencia de hemorragia intraventricular grados III y IV y acortar la estancia hospitalaria¹¹¹. También reduce la incidencia de reintubación¹¹²

Su forma de aplicación es mediante piezas binasales cortas o largas o sonda mononasal. El aumento del diámetro de las cánulas nasales reduce a menos de la cuarta parte la resistencia al flujo y el trabajo respiratorio¹¹³. Se conecta al respirador en modo CPAP o a sistemas exclusivos de presión positiva continua (Infant Flow, Benveniste-Ventil o Hudson-Columbia). Se aboga por una CPAP-nasal de flujo variable y baja resistencia que genera una presión media muy estable¹¹⁴.

Las características de su uso son:

- Flujo: 5-10 l/min (menor flujo a menor peso). Como mínimo debe ser superior al doble del Vm del niño.
- Presión: 4-10 cm H₂O (según PaO₂, retracción esternal, número e intensidad de pausas de apnea).
- FiO₂: según necesidades, siempre con gas húmedo y caliente.

Si aparece retención de CO₂ con oxigenación adecuada, debe disminuirse la presión. Debe valorarse su fracaso y la necesidad de intubación y aplicación de surfactante, si en la fase precoz del SDR, la FiO₂ > 0,35-0,40 en < de 1500 g.

El tratamiento con CPAP nasal no siempre asegura la apertura pulmonar y el mantenimiento de esta apertura, así como la

hipoventilación debida a la apnea. Es por ello que últimamente se está extendiendo la utilización de la presión positiva intermitente nasal sincronizada, que incrementa el éxito de la extubación y puede reducir la incidencia de displasia broncopulmonar¹¹⁵

5. Ventilación con presión positiva intermitente

Durante su aplicación se generan picos de presión positiva que constituyen la fase inspiratoria del respirador. Los respiradores más utilizados en el periodo neonatal son generadores de flujo continuo, ciclados por tiempo y limitados por presión. Hay varias modalidades:

- Controlada: es la forma básica. El ritmo es marcado por el respirador e independiente del niño. Suele requerir sedación para evitar desacoplamiento respirador/niño.
- Asistida o sincronizada / controlada (A/C): el respirador garantiza un ritmo mínimo programado. El inicio de la inspiración del niño es detectado por sensores de flujo o presión, poniendo en marcha cada ciclo del respirador. El niño puede activar el respirador en cualquier momento del ciclo, pasados los 0,20-0,25 seg mínimos de tiempo espiratorio, y siempre que su inspiración supere la sensibilidad programada. Suele emplearse en las fases iniciales de la ventilación mecánica, para adaptar el respirador al niño, ajustar la intensidad de la asistencia a sus necesidades y disminuir la necesidad de sedación intensa.
- Ventilación intermitente mandatoria asistida o sincronizada (SIMV): el respirador asiste de forma sincronizada al paciente con un número fijo de ciclos por minuto seleccionado. Si la frecuencia respiratoria espontánea es superior a la marcada se intercalarán respiraciones espontáneas con volumen inspirado y espirado generado por el propio paciente a partir del flujo continuo del

respirador.

- Ventilación con volumen garantizado (VG): se selecciona un VT, habitualmente 3-6 ml/kg y un máximo de presión inspiratoria. Puede aplicarse en cualquier modalidad de ventilación mecánica convencional.
- Ventilación con soporte de presión (PSV): el niño es ayudado en sus respiraciones con un soporte de presión predeterminado. Se diferencia de la A/C en que el niño controla el inicio y el final de la inspiración.

Las nuevas modalidades de ventilación mecánica (sincronizada) han mejorado sustancialmente el manejo de estos prematuros, con una disminución del esfuerzo respiratorio y una reducción de los episodios de hipoxia¹¹⁶.

La oxigenación depende tanto de la función respiratoria como de la cardiocirculatoria. Valores de PaO₂/SaO₂ adecuados, junto a una presión arterial normal y ausencia de acidosis metabólica son datos clínicos de adecuado transporte de O₂ a los tejidos. El mejor signo clínico de ventilación correcta es una buena expansión torácica bilateral, con elevación de 1-2 cm de la caja torácica en cada insuflación. El parámetro gasométrico más útil para valorar la ventilación es la PaCO₂.

Las variaciones de la PaO₂ dependen sobre todo de la MAP. Las variaciones de la PaCO₂ dependen sobre todo del volumen minuto.

Para disminuir el riesgo de displasia broncopulmonar (DBP) la tendencia es extubar precozmente. En RNPMBN hay que valorar la administración de metilxantinas 12-24 h antes de la extubación. En menores de 1250-1000 g, si la duración de la ventilación mecánica ha

sido prolongada y existe aumento del trabajo respiratorio previo a la extubación, puede ser útil el paso a CPAP-nasal.

Complicaciones de la ventiloterapia: enclavamiento del tubo endotraqueal en el bronquio principal derecho, obstrucción de la cánula endotraqueal por moco o sangre, escape aéreo (enfisema intersticial, neumotórax, neumomediastino, enfisema subcutáneo), bronconeumonía, enfermedad pulmonar crónica (EPC/DBP).

Sedación: la sedación sistemática es cuestionable. Si hay que evitar que el niño luche con el respirador. Pueden ser útiles el fentanilo o el midazolam en bolo o perfusión continua. De forma excepcional se emplea la curarización con vecuronio o pancuronio.

Ventilación de alta frecuencia oscilatoria

El uso clínico de la ventilación de alta frecuencia tiene décadas de antigüedad. Ha evolucionado desde tratamiento de último recurso para prematuros con síndrome de escape aéreo hasta un modo primario de ventilación en lactantes y niños con insuficiencia respiratoria grave¹¹⁷.

Hay tres tipos principales de esta modalidad de ventilación: de chorro, de oscilador y de interruptor de flujo¹¹⁸. Estos tipos se definen principalmente por la manera en la que crean cambios de presión/flujo de alta frecuencia en las vías respiratorias, y por el empleo de espiración activa o pasiva. La gran mayoría de las unidades neonatales de España disponen de respiradores que proporcionan ventilación de alta frecuencia oscilatoria¹¹⁹(VAFO). Pueden generarla mediante un diafragma (Dräger Babylog 8000 y Sensor Medics 3100 A), por medio de un pistón o por efecto Venturi. En todos ellos la espiración se realiza

de modo activo. En España se utilizan el Babylog 8000 y el Sensor Medics.

La VAFO consigue una ventilación alveolar adecuada utilizando VT, iguales o inferiores a los del Vd ($< 2,5$ ml/kg) a frecuencias muy por encima de la fisiológica (>3 Hz /min (1 Hz = 60 ciclos/min). Consigue un efectivo intercambio de anhídrido carbónico y oxígeno con menores presiones pico alveolar, mínimas variaciones en las presiones y en los volúmenes de ventilación, manteniendo los pulmones con un volumen relativamente constante, por encima de su capacidad residual funcional gracias a la aplicación de una presión media en la vía respiratoria estable, minimizando los efectos volutrauma y atelectrauma¹²⁰.

En VAFO la distribución del gas es más uniforme que en VMC dependiendo más de la resistencia de las vías respiratorias principales y menos de la complianza alveolar. Al utilizar volúmenes y presiones estables disminuye el riesgo de sobredistensión y el peligro de rotura¹²¹. La repercusión hemodinámica al aplicar VAFO, parece ser incluso menor que la causada por la VMC¹²². No obstante requiere una monitorización y vigilancia estricta por el riesgo de disminución del retorno venoso y gasto cardíaco si se aplica una presión media en vías respiratorias excesiva y se produce sobredistensión alveolar o la situación previa del paciente es de hipovolemia.

La eliminación de CO₂ a frecuencias $>$ de 3 Hz depende más del VT suministrado por el oscilador que de la frecuencia a la que se opere. El VT se ajusta variando el desplazamiento del oscilador por medio de la amplitud (1,5-2 ml/kg en Babylog). En el Sensor Medics no se dispone de esta información, por lo que la amplitud se ajusta

observando la oscilación del tórax del RN y controlando estrechamente la PaCO₂.

Cada oscilador tiene unas frecuencias óptimas de funcionamiento, por encima de las cuales desciende el VT suministrado¹²³. En el Babylog se encuentra entre 5 y 10, y en el Sensor Medics entre 5-15. En principio debe operarse a la máxima frecuencia que permita el oscilador para administrar el VT necesario (en la práctica una vez seleccionada la frecuencia no se suele modificar).

La oxigenación en VAFO depende de la FiO₂ y de la MAP. La MAP óptima es la necesaria para superar la presión de cierre alveolar y que consiga reclutar el mayor número posible de alveolos. Inicialmente debe ser mantenida para evitar el desreclutamiento alveolar. Actualmente se recomienda la estrategia de alto volumen/alta presión¹²⁴, que consiste en aplicar desde el principio una MAP 1-2 cmH₂O por encima de la previa en VMC. Si no se consigue respuesta habrá que seguir aumentando la MAP hasta que se observe una mejoría de la oxigenación. Se debe llegar a la “MAP óptima”, que es la mínima necesaria para obtener el máximo reclutamiento alveolar si existen signos de compromiso cardiocirculatorio. Al comenzar la mejoría de la patología pulmonar, se desciende inicialmente la FiO₂ y después la MAP.

Las indicaciones de VAFO son:

1. Terapia de rescate en el fracaso de la VMC en procesos difusos con atelectasia¹²⁵: en RN con enfermedad de la membrana hialina se suele definir cuando ésta se presenta después de una dosis inicial de surfactante. La utilización de surfactante exógeno y VAFO produce efecto sinérgico¹²⁶ reduciendo el daño pulmonar ocasionado por la

ventilación y mejorando la función pulmonar y las atelectasias, además reduce el riesgo de displasia broncopulmonar, neumotórax y enfisema intersticial.

2. Escape aéreo grave: enfisema intersticial, neumotórax que mantenga fístula abierta más de 12 h.

3. Hipertensión pulmonar persistente del RN: con índice de oxigenación > 25 cmH₂O .

4. Hernia diafragmática congénita grave.

La ventilación de alta frecuencia mejora el intercambio de gases en recién nacidos enviados para oxigenación con membrana extracorpórea¹²⁷ y no aumenta la morbilidad neurológica¹²⁸. Su empleo como tratamiento de inicio parece recomendable únicamente en estudios clínicos controlados, ya que por el momento esta alternativa no ha demostrado mejores resultados globales que la VMC¹²⁹.

Thome y colaboradores¹³⁰ analizaron 17 ensayos randomizados (con un total de 3776 pacientes) que comparaban el uso electivo de la ventilación de alta frecuencia frente a la VMC. La conclusión fue que la optimización de la ventilación mecánica convencional parece ser tan efectiva como la VAFO en la evolución pulmonar de los prematuros.

Óxido nítrico (ON) inhalado

El óxido nítrico desempeña un importante papel en mantener el tono vascular tanto sistémico como pulmonar. Se produce en las células endoteliales y se considera el vasodilatador endógeno. El ON es sintetizado a partir del aminoácido L-arginina por la acción de las enzimas ON-sintetasas, originando ON y L-citrulina. Cuando acontece una hipertensión pulmonar crónica hipóxica, disminuye la síntesis de

ON, se reduce la capacidad de vasodilatación pulmonar y favorece la vasoconstricción pulmonar.

El ON inhalado (ONi) mejora la relación ventilación/perfusión y disminuye la derivación intrapulmonar, ya que sólo llega a los alveolos ventilados y corrige su perfusión sanguínea. También atenúa el efecto vasoconstrictor de los inotrópicos y puede actuar como broncodilatador. Cuando el ON llega al espacio intravascular, rápidamente se une a la hemoglobina formando nitrosilhemoglobina (ONHb) que es oxidada a metahemoglobina con producción de nitratos. Este mecanismo evita la hipotensión sistémica y limita el efecto vasodilatador del ON a la circulación pulmonar.

El estudio Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS)¹³¹ demostró la efectividad del ONi en los RN con hipertensión pulmonar persistente idiopática y sepsis/neumonía, que fue menor en la aspiración meconial e inútil en la membrana hialina.

Según otros estudios, los RN prematuros también podrían beneficiarse de la administración de ONi en el tratamiento de la enfermedad de la membrana hialina grave. Skimming et al¹³² usaron 5 a 20 ppm de ONi en 20 prematuros de 28 semanas de gestación y describieron aumentos significativos de la presión arterial de oxígeno con ambas dosis. Sin embargo, se ha descrito un mayor riesgo de hemorragia intraventricular¹³³.

Kinsella et al¹³⁴ aleatorizaron 80 prematuros con edad gestacional menor de 34 semanas e hipoxemia grave (cociente arterioalveolar < 0,109) para ser tratados con ONi a 5 ppm, y encontraron una mejoría de la oxigenación tras 60 minutos de tratamiento sin aumentar el riesgo de complicaciones, incluida la hemorragia intraventricular, y una disminución poco significativa de la

duración de la ventiloterapia en los supervivientes. No mejoró la mortalidad. El metaanálisis de Hoehn et al¹³⁵ sobre la utilización de ONi en prematuros también demuestra una mejoría inicial de la oxigenación sin disminución de la mortalidad ni de la enfermedad pulmonar crónica.

Según un estudio reciente¹³⁶ los RNPMBN con fallo respiratorio progresivo y neumonía de comienzo precoz tienen un déficit pulmonar de óxido nítrico sintetasa inducible y de respuesta de citoquinas, y, después de la terapia con surfactante, estos niños responden espectacularmente al ONi, quizá por la mejoría en el edema pulmonar y en la acumulación de neutrófilos en el pulmón tras el ONi.

Actualmente no existe una evidencia clara a favor de la utilización de ONi en los prematuros que requieren ventilación mecánica¹³⁷. Siempre se obtendrá el consentimiento informado de los padres. Su utilización excepcional como medicamento compasivo debe ser evaluada para cada caso concreto en los supuestos en que se ha descrito una posible utilidad clínica: fallo respiratorio crítico, hipoplasia pulmonar por oligoamnios o bajo flujo sanguíneo pulmonar.

Ductus arterioso persistente

El ductus arterioso es una estructura vascular con un tejido especializado, que se desarrolla a partir del 6º arco branquial, y que conecta el tronco de la pulmonar con la aorta descendente, distal al origen de la arteria subclavia izquierda. Su cierre funcional se produce horas después del nacimiento y el anatómico semanas más tarde, dependiendo del descenso en los niveles circulantes de prostaglandinas PGE₂ y PGI₂, hecho que facilita el efecto vasoconstrictor del oxígeno sobre el tejido ductal. Estos mecanismos son más eficaces conforme

avanza la edad gestacional, por lo que la frecuencia con que se produce la persistencia ductal en el niño pretérmino es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacer (45% en < 1750)¹³⁸, llegando a ser hemodinámicamente significativo en el 40% de los < 1000 g y del 20% entre 1000-1500 g¹³⁹. En La Fe de Valencia se comunica una incidencia del 29% en los menores de 1500 g y del 50% en los menores de 1000 g¹⁴⁰.

La aparición de síntomas clínicos depende de la magnitud del cortocircuito izquierda-derecha a través del ductus y de la capacidad del niño para manejar la sobrecarga de volumen que el cortocircuito le impone, siendo ésta menor cuanto más inmaduro. Con mucha frecuencia en niños de peso entre 1000-1500 g, presentan un SDR, precisan ventilación mecánica y han sido tratados con surfactante exógeno; factores que influyen en la modificación de las resistencias vasculares pulmonares, y en consecuencia en la cuantía del cortocircuito. Si llega a ser importante, incrementa la gravedad de la enfermedad pulmonar y el riesgo de enfermedad pulmonar crónica. Los síntomas aparecen a partir del 3^a día, al ir mejorando su enfermedad pulmonar. Los síntomas más frecuentes son un soplo sistólico (rara vez continuo) en 2^o-3^o espacio intercostal izquierdo, un latido precordial hiperdinámico con pulsos saltones y deterioro de la función respiratoria, que son indicativos de cortocircuito importante.

Si el niño no presenta enfermedad pulmonar, serán los síntomas clínicos los que decidirán la actitud terapéutica a seguir. La presencia de soplo aislado en ausencia de otros síntomas, requiere observación pero no tratamiento.

En los RN menores de 1500 que precisan ventilación mecánica, no debe esperarse a que aparezcan los síntomas de ductus con

cortocircuito significativo, pues suele manifestarse solapadamente. En estos casos se recomienda tratamiento precoz¹⁴¹.

Los datos clínicos en general son suficientes para indicar tratamiento, aunque es recomendable realizar una ecocardiografía, que permitirá confirmar el diagnóstico al visualizar el ductus, la magnitud del cortocircuito y descartar otras anomalías cardíacas. Los criterios ecocardiográficos de un ductus hemodinámicamente significativo que tienen correlación con los síntomas clínicos son: diámetro ductal mayor de 1,5 mm, relación Ai/Ao mayor de 1,5, un flujo turbulento en el tronco de la arteria pulmonar y un flujo diastólico retrógrado en la aorta descendente¹⁴².

El tratamiento médico incluye restricción de líquidos (2/3 de las necesidades) y un apoyo ventilatorio adecuado para contrarrestar el edema pulmonar. Pueden usarse diuréticos, aunque el uso de la furosemida es controvertido por su interacción con la indometacina sobre el metabolismo de las prostaglandinas¹⁴³.

Si los síntomas persisten, está indicado el cierre farmacológico del ductus con indometacina¹⁴⁴. La administración intravenosa lenta en 30 minutos, disminuye los efectos vasoconstrictores sobre la circulación cerebral, mesentérica y renal. Los efectos adversos de la indometacina (oliguria, hiponatremia y alteración en el número y función plaquetaria) generalmente son transitorios¹⁴⁵.

La indometacina está contraindicada si existe oliguria (<0,5 ml/kg/h en las 6-8 h previas), creatinina sérica >1,8 mg/dl, plaquetas < 60.000, sangrado activo, sangre oculta en heces, sospecha clínica o radiológica de enterocolitis necrotizante o evidencia de hemorragia intraventricular activa.

Si al terminar el tratamiento persisten los síntomas, puede repetirse un segundo ciclo de indometacina, que de no ser eficaz obligaría al cierre quirúrgico del ductus¹⁴⁶.

En los últimos años frente al tratamiento clásico con indometacina se preconiza el uso de ibuprofeno, igualmente intravenoso, con eficacia similar en el cierre del ductus pero con menos efectos secundarios a nivel renal y sobre el flujo sanguíneo cerebral e intestinal^{147,148}.

Ambos fármacos parecen ser igual de eficaces en el cierre del ductus de los prematuros extremos (≤ 28 semanas)¹⁴⁹.

Hay centros que raramente administran tratamiento médico para el cierre del ductus y casi nunca recomiendan su cierre quirúrgico, dado el alto porcentaje de cierre espontáneo, los riesgos del tratamiento y la falta de evidencia de que el uso del tratamiento médico para la prevención y tratamiento del ductus arterioso persistente disminuya la mortalidad o la morbilidad severa a pesar de su cierre exitoso¹⁵⁰.

Infecciones

Los mecanismos defensivos neonatales se caracterizan por la inmadurez de varios aspectos de la inmunidad humoral y celular¹⁵¹. Las deficiencias cualitativas y cuantitativas de los neutrófilos probablemente contribuyen a la morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal¹⁵².

Se denomina sepsis probada a la infección con clínica y analítica compatible y hemocultivo positivo. Sepsis clínica es aquella en la que no se encuentra germen causal en el hemocultivo, pero la clínica y la analítica son compatibles. El término de bacteriemia se

refiere a hemocultivo positivo sin signos clínicos ni analíticos de infección en el neonato. Sepsis neonatal precoz: es la que aparece en las primeras 72 horas de vida. Sepsis neonatal tardía: su inicio es posterior al tercer día de vida. Sepsis nosocomial: situación clínica que resulta de la invasión del organismo del RN por bacterias patógenas localizadas en el Servicio de Neonatología.

La infección de aparición temprana y la infección nosocomial son factores importantes en la mortalidad, morbilidad, duración de la estancia hospitalaria y costes globales de los cuidados intensivos neonatales¹⁵³.

Sepsis neonatal precoz

Algunas de estas infecciones, como la sífilis¹⁵⁴, son claramente adquiridas durante la gestación, mientras que en otros casos la infección se adquiere al atravesar el canal del parto como sucede en las madres portadoras de estreptococo betahemolítico del grupo B (SGB) o de otras bacterias (crecimiento en el cultivo vaginal y/o rectal de un germen susceptible de transmitirse verticalmente al feto y/o RN antes o durante el proceso del parto), amenaza de parto prematuro, sospecha de corioamnionitis, rotura de bolsa mayor de 18 horas o en el periodo neonatal temprano.

Las infecciones bacterianas de transmisión vertical, especialmente las debidas a SGB, están bien descritas en los países desarrollados¹⁵⁵. Se recomienda la profilaxis antibiótica materna intraparto a toda gestante con colonización vaginal por SGB aún en ausencia de otros factores de riesgo y en los casos en los que no se haya estudiado la colonización o se desconozca el resultado del cultivo en el momento del parto si éste se desencadena antes de la 37 semana de gestación y en edades gestacionales posteriores si existen factores de

riesgo añadidos como: antecedentes de RN previo con sepsis por SGB, bacteriuria por SGB durante la gestación actual, fiebre intraparto y rotura de membranas de más de 18 horas de evolución.

La situación en los países en desarrollo es distinta. Aunque los índices de madres portadoras de SGB son comparables¹⁵⁶, los índices de sepsis neonatal debida a SGB son mucho más bajos¹⁵⁷, ello puede ser debido a la virulencia de las cepas prevalentes.

En contraste con las infecciones por SGB, la sepsis temprana por Gram negativos es comúnmente descrita en los países en desarrollo¹⁵⁸ y ha sido atribuida a la transmisión vertical desde el tracto genital materno¹⁵⁹.

Claramente, los mayores factores de riesgo de morbilidad y mortalidad por causa infecciosa son la prematuridad y el bajo peso al nacimiento¹⁶⁰.

Si el RN está asintomático, tiene menos de 34 semanas de gestación y ha recibido tratamiento antibiótico transplacentario, se practica hemocultivo y se monitoriza la respuesta biológica (hematología-recuento de leucocitos, neutrófilos e inmaduros y relación inmaduros/tales y bioquímica, fundamentalmente la evolución de la proteína C reactiva).

Existe consenso¹⁶¹ respecto a la indicación de tratamiento antibiótico de amplio espectro en estos RN dada la dificultad para la valoración clínica de los síntomas y signos de septicemia en las primeras horas de vida. Es discutible la necesidad o no de practicar punción lumbar. Los defensores de no hacerla, argumentan, que se trata de un procedimiento que puede empeorar la situación clínica del neonato (hemodinámica y respiratoria) sobre todo si está enfermo y que las meningitis, en los casos de septicemia neonatal precoz y muy

precoz, se acompaña siempre de presencia del germen en el hemocultivo. En España el grupo Castrillo¹⁶² ha comunicado que el 25% de los casos de meningitis antes de los 7 días de vida no mostraba crecimiento del germen en el hemocultivo y sí en el LCR. Ello se podría explicar por el tratamiento antibiótico administrado a la madre intraparto, que permite alcanzar niveles capaces de inhibir el crecimiento microbiano en sangre del RN pero, a veces, no en LCR.

Ante todo RN pretérmino sintomático hay que pensar siempre en la posible etiología infecciosa del proceso patológico. Son fundamentales las pruebas microbiológicas y biológicas para orientar el diagnóstico y monitorizar la evolución de la enfermedad y la radiografía de tórax si existe sintomatología respiratoria. Hay que controlar estrechamente la respuesta fisiopatológica para detectar en su inicio las posibles complicaciones de la enfermedad (shock, fallo multiorgánico, hipertensión pulmonar persistente, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada). Es destacable la monitorización de la presión venosa central.

El tratamiento farmacológico convencional (drogas presoras, oxigenoterapia, óxido nítrico, corticoides, surfactante) y el no convencional (factores estimulantes de colonias¹⁶³, pentoxifilina, azul de metileno y los futuros anticuerpos monoclonales frente a las citoquinas proinflamatorias) han permitido mejorar la mortalidad y las secuelas en la población neonatal afectada de patología infecciosa. A ello ha contribuido la aplicación de procedimientos que ayudan a superar las insuficiencias de los diversos órganos afectados (nuevas técnicas ventilatorias, hemofiltración arteriovenosa continua, diálisis peritoneal, exanguinotransfusión, transfusión de granulocitos...).

En cuanto al tratamiento antibiótico, en España, teniendo en cuenta el espectro etiológico de las septicemias neonatales de transmisión vertical (Grupo Castrillo 1995-97) sigue teniendo pleno vigor la utilización empírica de la asociación ampicilina-gentamicina: Ampicilina para cubrir a SGB, enterococos, *Listeria monocitógenas* y algunas *Escherichia coli*; Gentamicina para los Gram negativos. La observación de petequias y la mala respuesta clínica y biológica al tratamiento empírico deben hacer sospechar la posible infección por *Haemophilus influenzae*, resistente a gentamicina, por lo que habría que instaurar tratamiento con cefotaxima.

Isaacs recoge 10 puntos para reducir la resistencia a antibióticos en las unidades neonatales en su revisión de 2006¹⁶⁴:

1. Siempre recoger hemocultivo (y quizá cultivo de LCR y/o orina) antes de inicio de antibioterapia.
2. Usar antibióticos del más estrecho espectro posible, casi siempre una penicilina y un aminoglucósido (gentamicina, netilmicina, amikacina).
3. No empezar el tratamiento, como regla general, con una cefalosporina de 3ª generación (cefotaxima, ceftazidima) o un carbapenem (imipenem, meropenem).
4. Desarrollar políticas antibióticas locales y nacionales para restringir el uso de antibióticos caros de amplio espectro.
5. Contrastar con el laboratorio de microbiología. Basarse en los resultados del hemocultivo.
6. No creer que los resultados anormales de un test no específico, como la PCR, significan que el neonato está definitivamente séptico.
7. Si los cultivos son negativos a los 2-3 días, es casi siempre seguro y apropiado suspender los antibióticos.

8. Intentar no usar los antibióticos por largo período.
9. Tratar la sepsis, no la colonización.
10. Mejorar la prevención de la infección nosocomial, reforzando el control de la infección, particularmente con el lavado de manos.

En 2005 se publica una revisión sistemática de la evidencia de los ensayos clínicos controlados en neonatos con la dosificación de la gentamicina con intervalo ampliado (24 horas en neonato a término y 36-48 horas en neonatos inmaduros) comparada con la dosificación tradicional (intervalo típico de 8-12 horas en a término y 12-24 en inmaduros)¹⁶⁵.

La epidemiología de la sepsis vertical la estudia en nuestro país el “Grupo de Hospitales Castrillo” desde el año 1996. Según un estudio multicéntrico llevado a cabo por este grupo¹⁶⁶ la sepsis probada aparece en 2,5/1000 nacidos vivos, la sepsis clínica en 3,6/1000 nacidos vivos y la bacteriemia de transmisión vertical en 0,76/1000 nacidos vivos. Los RN PMBN mostraron una mayor incidencia de sepsis confirmada (26,5/1000 nacidos vivos) y de sepsis clínica (32,4/1000 nacidos vivos), respecto a los de peso superior a 1500 g. El SGB fue el patógeno más frecuente en la sepsis probada (51%) y en la bacteriemia (33%). El más frecuente entre los nacidos con menos de 1500 g fue el E. coli. La mortalidad en la sepsis probada fue mayor que en la sepsis clínica: 8,7% vs 4,3%, excepto en los RN PMBN, en los que no hubo diferencia significativa. La sepsis clínica fue el diagnóstico más frecuente, probablemente relacionado con la profilaxis intraparto.

Con los resultados hasta el año 2003¹⁶⁷ el grupo Castrillo concluye:

La incidencia de sepsis vertical probada desciende desde el 2,4‰ en el año 1996 hasta el 1‰ en el 2001, pero a partir de entonces la incidencia se mantiene estable. La disminución de la incidencia es más acusada en los RN > 1500 g.

Sepsis neonatal tardía

Causada por gérmenes presentes en los servicios de neonatología (especialmente en la UCI). Los factores de riesgo son: sobreutilización de antibióticos (AB) y la insuficiencia de personal sanitario que haga difícil el cumplimiento de los protocolos de limpieza, lo que da lugar a la permanencia y difusión de bacterias patógenas en detrimento de las bacterias saprofitas. Tras la contaminación, los gérmenes pueden atravesar la barrera cutáneo-mucosa e invadir el torrente circulatorio (punciones venosas y arteriales, utilización de catéteres invasivos).

Continúa siendo un problema importante entre los RN de muy bajo peso al nacimiento. Babara J. Stoll y cols.¹⁶⁸ comunican, que la sepsis de comienzo tardío es un factor de riesgo importante de muerte entre los menores de 1500 g y prolonga la estancia hospitalaria entre los supervivientes. En su estudio el 21% de los supervivientes al tercer día desarrollaron uno o más episodios de sepsis con hemocultivo positivo. La edad media del primer episodio fue de 2 semanas. Factores relacionados con la infección fueron: duración prolongada de catéteres centrales, hiperalimentación parenteral, retraso en inicio de alimentación enteral y ventilación mecánica prolongada. La mayoría de las infecciones fueron debidas a microorganismos Gram positivos (70%), con el estafilococo coagulasa negativo a la cabeza, la mayoría resistentes a antibióticos rutinarios, por lo que ha de emplearse la vancomicina. Los que desarrollaron sepsis por Gram negativos o por

hongos tuvieron un mayor riesgo de muerte (36% y 32% respectivamente, frente al 11,2% de las muertes por Gram positivos en general y el 9,1% por estafilococo coagulasa negativo en particular). Los índices de muerte más altos fueron para los neonatos infectados por *Pseudomonas*, *C albicans*, *Serratia* (germen más frecuente entre los Gram negativos) y *E.coli*. La mortalidad fue de un 18% entre los que desarrollaron algún episodio de sepsis tardía frente al 7% de entre los que no la desarrollaron.

Otro estudio, llevado a cabo en Israel¹⁶⁹ señala una incidencia de sepsis tardía del 30%, con predominio de los gérmenes Gram positivos (55,4%) sobre los Gram negativos (31,2%), con *Estafilococo coagulasa negativo* y *Klebsiella* como principales causantes respectivamente. También se encontró una mayor mortalidad entre los que desarrollaron sepsis tardía (16,6% vs 8,6%) y entre aquellas causadas por Gram negativos (26,2%) y *Candida* (27,6%) frente al 8,7% entre las debidas a Gram positivos. Factores predictivos independientes fueron: menor edad gestacional, nacimiento mediante cesárea, ventilación mecánica, ductus arterioso persistente, enterocolitis necrotizante y displasia broncopulmonar.

Según un estudio del Grupo de Hospitales Castrillo¹⁷⁰ la frecuencia de sepsis nosocomial en nuestro país es del 2,1%(más alta en <1500 g (15,6 frente a 1,6%) y en los RN ingresados en hospitales de tercer nivel (2,36 frente a 1,06).

La etiología se debió a: *S. epidermidis* (42%), *Candida spp* (11,5%), *E. coli* (7,8%), *Enterococcus* (7,7%) y *Klebsiella* (7%).

Entre los principales hallazgos clínicos y de laboratorio en la septicemia se pueden destacar¹⁷¹: apnea, intolerancia al alimento, distensión abdominal, sangre oculta en heces, soporte ventilatorio,

letargia e hipotonía (datos clínicos). Los indicadores de laboratorio más comunes fueron recuento de leucocitos anormal, acidosis metabólica inexplicada e hiperglucemia.

Los antibióticos empíricos seleccionados para el tratamiento de la sospecha de sepsis en los RN de más de 3 días necesitan cubrir eficazmente a los patógenos Gram negativos, especialmente a *Pseudomonas*, ya que estos aún siendo menos frecuentes, se asocian estrechamente con la sepsis fulminante tardía en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Estudios recientes sugieren que la profilaxis con fluconazol reduce la incidencia de colonización e infección fúngica invasiva^{172,173}.

Nutrición

El soporte nutricional en este tipo de pacientes, debe ser precoz, en orden a cubrir las amplias necesidades energéticas y las escasísimas reservas. El aparato digestivo de estos pacientes no es capaz de soportar el volumen de leche que precisa, por lo que será necesario instaurar, al menos temporalmente, un programa de alimentación parenteral y mixta hasta que el neonato sea capaz de cubrir sus necesidades por vía enteral. Debe iniciarse muy precozmente el aporte enteral de alimento (minimal enteral feeding)¹⁷⁴.

Durante las primeras 72 horas de vida, el RN de muy bajo peso al nacimiento tiene una tasa muy alta de pérdida de agua (5-7 ml/kg/h) debido a evaporación excesiva de agua, función renal inmadura y espacio extracelular expandido¹⁷⁵. La pérdida excesiva de agua puede generar con rapidez un estado de deshidratación hipertónica caracterizado por hipernatremia, hiperglucemia e hiperpotasemia. La ingestión de sodio ha de restringirse, y los líquidos se administran a

volúmenes necesarios para conservar la concentración de sodio por debajo de 150 mEq/l¹⁷⁶. La administración excesiva de agua en los prematuros aumenta el riesgo de ductus arterioso permeable¹⁷⁷. En tanto el RN está en la fase oligúrica ha de restringirse la administración de líquido y sodio. La restricción del aporte de líquidos se mantiene durante la fase de diuresis, hasta la disminución del peso corporal entre el 15-20% del peso al nacimiento que suele coincidir con el día 4-5 de vida.

El primer objetivo nutricional en estos niños es lograr balance positivo de energía tan pronto como sea posible¹⁷⁸. Las necesidades se han cifrado en 120-140 kcal/kg/d. Actualmente se recomienda la introducción de alimentación parenteral de forma precoz en RN pretérmino por debajo de las 30-32 semanas de gestación. Esto ayuda a prevenir un balance nitrogenado negativo durante los primeros días del nacimiento. La administración de aminoácidos como arginina y leucina, ayudan a mejorar la producción de insulina en el RN pretérmino. La menor producción de esta hormona es un factor que habitualmente contribuye a la hiperglucemia observada en estos RN.

Los glúcidos deberían aportar entre el 35-55% de las calorías totales. El hidrato de carbono usado generalmente es la glucosa, que a una dosis inicial de 6-8 mg/kg/min es bien tolerada.

Se han demostrado claramente las ventajas de la introducción precoz de solución de aminoácidos para nutrición parenteral de RN PMBN y PEBN. En la gran mayoría de estos RN se puede comenzar con 0,5-1 g de aminoácidos/kg/d desde el primer o segundo día después del nacimiento, y aumentar dicha cantidad de forma progresiva durante los días siguientes hasta un máximo de 3-3,5 g/kg/d (10% de las calorías totales).

Con la evidencia clínica actual, la administración de lípidos se podría iniciar el primer día de vida. En general se recomienda empezar con 0,5-1 g/kg/d de soluciones al 20%, administradas en 20-24 horas. De esta forma es muy poco probable que la velocidad de infusión contribuya a exceso de triglicéridos o ácidos grasos en sangre. Aumentos entre 0,5-1 g/kg/d cada 1 o 2 días, hasta un máximo de 3g/kg/d (40% de las calorías totales), son en general bien tolerados. La mayoría de las veces no es necesario administrar cantidades mayores, a menos que existan requerimientos elevados de energía. Si se administran concomitantemente más de 20 g/kg/d de glucosa, los lípidos pueden no ser utilizados como fuente de energía y se acumularán.

Inicio y manejo de la alimentación enteral: los RN con edades gestacionales por debajo de 30-32 semanas todavía no han alcanzado un grado importante de madurez de la motilidad intestinal. Sin embargo existe evidencia clara que demuestra que la introducción de alimentación enteral mínima, es decir, de un volumen de hasta 25-35 ml/kg/d de líquidos que contienen sustratos, en períodos precoces después del nacimiento es muy beneficioso y no comporta un aumento del riesgo de enterocolitis necrotizante. El usar leche materna debería ser de preferencia, con fortificantes añadidos. No se ha demostrado una ventaja importante entre su administración como bolo o de forma continua.

Según un estudio del 2002 la leche de fórmula con proteínas hidrolizadas mejoró la tolerancia a la alimentación y permitió un establecimiento más rápido de la alimentación enteral completa en los RN PMBN comparada con la fórmula estándar para prematuros¹⁷⁹.

Enterocolitis necrotizante

La enterocolitis necrotizante neonatal (ENN) es un proceso intestinal agudo, de etiología desconocida, con tasa de mortalidad alta, especialmente en los neonatos de muy bajo peso que requieren cirugía, y en los que la morbilidad es también muy elevada. La incidencia es variable, de 1-2,4 por mil nacidos vivos. Afecta esencialmente a los prematuros. La patogenia es compleja y multifactorial. Los mediadores inflamatorios juegan un papel crucial. El diagnóstico y tratamiento precoz consiguen los mejores resultados¹⁸⁰.

Los únicos factores asociados a la ENN son la prematuridad y la nutrición enteral con suficiente evidencia científica.

La sintomatología que acompaña a los signos digestivos es inespecífica. Los trastornos respiratorios suelen ser los signos más precoces, seguidos de inestabilidad hemodinámica, con hipotensión arterial, mala perfusión periférica y shock. Otros síntomas asociados son: oliguria, acidosis metabólica y trastornos de la coagulación.

La distensión abdominal, palpación dolorosa y retención gástrica, especialmente de aspecto bilioso, son los signos clínicos más frecuentes. La presencia de sangre en heces traduce una fase más avanzada de la enfermedad, igual que la distensión abdominal progresiva, la ascitis, enrojecimiento, edema e induración de la pared abdominal y palpación de una masa abdominal.

La presencia de gas intramural (neumatosis intestinal), localizado o generalizado, o la presencia de gas portal son signos radiológicos diagnósticos de ENN. Sin embargo la ausencia no la excluye. La distensión de asas intestinales y el edema de pared pueden ser signos radiológicos precoces. La desaparición del aire y las ascitis son un hallazgo frecuente en estadios avanzados. El neumoperitoneo

evidencia perforación intestinal. Un asa intestinal fija persistente traduce necrosis intestinal.

El tratamiento médico consiste en: supresión de la alimentación enteral, sonda nasogástrica abierta, cultivos (sangre, orina, heces y LCR) previo al tratamiento antibiótico (ampicilina y gentamicina en los casos de inicio precoz, vancomicina y cefotaxima o ceftazidima en casos de inicio tardío, se añade clindamicina o metronidazol ante sospecha de anaerobiosis), balance de líquidos estricto, aporte calórico suficiente para evitar el estado catabólico (nutrición parenteral), control de la función renal y de los trastornos hematológicos, control del estado hemodinámico, soporte respiratorio si es preciso y retirada de catéter de arteria umbilical.

Ante el deterioro clínico progresivo y el aumento en la radiografía del líquido peritoneal, la colocación precoz de un drenaje peritoneal puede frenar la progresión de la lesión intestinal y favorecer la recuperación del intestino dañado¹⁸¹.

La aparición de neumoperitoneo es una de las indicaciones clásicas de intervención quirúrgica.

Tras un periodo de ayuno se inicia de nuevo la alimentación por vía intestinal durante 7-10 días, de forma lenta con pequeños incrementos en la dieta. La nutrición del prematuro con leche materna y la instauración de la alimentación de forma progresiva, puede reducir en gran medida la incidencia de ENN¹⁸².

Últimamente se habla del papel de los probióticos orales. Se dice que con ellos disminuiría la incidencia de ENN y la severidad de los casos¹⁸³.

Enfermedad pulmonar crónica

Sigue siendo una de las mayores complicaciones de los niños prematuros que sobreviven después de haber recibido ventilación mecánica¹⁸⁴. Aunque clásicamente se le ha llamado displasia broncopulmonar, en estos momentos se prefiere el término de enfermedad pulmonar crónica (EPC). En los últimos años el aumento en la supervivencia de los prematuros de muy bajo peso ha dado lugar a un aumento en el número de niños con riesgo de desarrollar EPC. La incidencia de EPC en niños con un peso menor 1500 g que han recibido ventilación mecánica oscila entre el 15-50%.

Hay 2 formas principales de presentación clínica:

1. La forma clásica: más frecuente antes de la introducción de los corticoides prenatales y del tratamiento con surfactante. Se ve en prematuros que necesitan ventilación mecánica por fallo respiratorio grave, la mayoría de los cuales requiere presiones y concentraciones de oxígeno altos durante los primeros días de vida. La aparición de enfisema intersticial, persistencia del ductus arterioso e infecciones nosocomiales contribuyen al daño crónico de los pulmones. Frecuentemente necesitan ventilación mecánica y oxígeno durante semanas y tienen cambios radiográficos crónicos tales como infiltrados reticulolineales, atelectasias y cambios quísticos. En los casos más graves aparece hipertrofia ventricular derecha. A veces el requerimiento de oxígeno se prolonga durante meses e incluso años. Se han comunicado tasas de mortalidad de hasta el 30-40%, la mayoría en el primer año, debido a fallo respiratorio, infecciones intercurrentes o cor pulmonale secundario a hipertensión pulmonar.

2. Formas menos graves: más frecuentes en la actualidad. El inicio es un cuadro respiratorio leve que requiere ventilación mecánica

prolongada, por apneas o esfuerzo respiratorio insuficiente. La necesidad de oxígeno inicial es baja, posteriormente tienen un deterioro progresivo de su función respiratoria y requieren un aumento en la concentración de oxígeno inspirado, y en ocasiones reintubación. Muchas veces este deterioro se debe a infecciones sistémicas o pulmonares o a una persistencia del ductus arterioso. Los cambios radiográficos son más leves.

Para prevenir la EPC hay que evitar el barotrauma en la ventilación mecánica. Se deben usar la presión inspiratoria y concentración de oxígeno mínimos necesarios para obtener una ventilación y oxigenación adecuadas.

. El aporte de líquidos y sodio se debe reducir al mínimo necesario para mantener un aporte calórico suficiente para sus necesidades metabólicas y de crecimiento.

El uso de diuréticos en enfermos con EPC se asocia a una mejoría rápida de la distensibilidad pulmonar y disminución de la resistencia en la vía aérea, pero los gases arteriales no siempre mejoran. Las complicaciones del tratamiento crónico con diuréticos incluyen hipocaliemia, hiponatremia, alcalosis metabólica, hipercalciuria con nefrocalcinosis e hipocloremia.

Los niños con EPC tienen hipertrofia de la capa muscular de la vía aérea. Por ello es necesaria una buena oxigenación para prevenir la broncoconstricción. Los Beta-2 inhalados pueden reducir la resistencia de la vía aérea. Las metilxantinas vía sistémica también disminuyen la resistencia bronquial, aparte de ser estimulantes respiratorios y tener efecto diurético.

La nutrición adecuada es un punto clave. Se pueden usar fórmulas con alto contenido calórico y suplementos para maximizar el aporte de calorías.

Hay que controlar las infecciones. Se pueden hacer cultivos traqueales periódicos.

Debido al importante papel de la inflamación en el desarrollo de la EPC, se han usado los corticoides como tratamiento. Muchos trabajos demuestran la mejoría de la función pulmonar, con lo que se facilita la retirada de la ventilación mecánica. Pero aún no se ha establecido la dosis, edad, régimen y duración óptimos, ni tampoco se ha demostrado una mejoría clara en el pronóstico a largo plazo.

El uso de dexametasona posnatal se ha relacionado con incremento de la infección en menores de 1500 g¹⁸⁵. También se asocia con un peor desarrollo neurológico¹⁸⁶. Según una revisión de 2008, no se encontraron diferencias en el desarrollo cognitivo o motor de los prematuros tratados con hidrocortisona, aunque hay estudios que indican un incremento del riesgo de infección invasiva por *Candida*¹⁸⁷.

Los corticoides posnatales a dosis farmacológicas alteran el crecimiento, incluyendo el crecimiento del cerebro, dando lugar a reducciones importantes de la sustancia gris cortical. Otros efectos a corto plazo incluyen: hiperglucemia, hipertensión, hipertrofia cardíaca, hemorragia y perforación gastrointestinal y leucomalacia periventricular¹⁸⁸. En el momento actual habría que actuar con cautela y limitar la utilización de corticoides sistémicos posnatales a circunstancias clínicas excepcionales, administrando la mínima dosis que se ha mostrado eficaz, por un mínimo período de tiempo, nunca precozmente, y con control estricto de las variables fisiológicas que

pueden afectar a la perfusión cerebral, como la presión arterial y la PaCO₂¹⁸⁹. Una alternativa podrían ser los corticoides inhalados.

Hemorragia peri-intraventricular

La hemorragia de la matriz germinal/intraventricular (HMG/HIV) es la lesión cerebral más frecuente del RN prematuro. Su incidencia entre los menores de 1500 g es del 20-30%¹⁹⁰. Se ha producido una disminución de las formas graves, así como de la lesión parenquimatosa asociada: el infarto hemorrágico periventricular (IHP).

Esta patología es la causa de la mayoría de las lesiones cerebrales que conducen a alteraciones en el neurodesarrollo, como la IHP y la ventriculomegalia poshemorrágica (VPH), y tienen una asociación muy estrecha con lesiones isquémicas, como la leucomalacia periventricular o necrosis neuronal selectiva.

En un 90% de los casos el inicio del sangrado se localiza en la matriz germinal subependimaria, en el núcleo caudado, debido a la fragilidad que tienen sus capilares. Además, la matriz germinal es muy vulnerable a la agresión hipóxico-isquémica, debido al alto requerimiento metabólico de sus células. Entre un 85-90% de las HMG se abren hacia el sistema ventricular, y en un 15% se asocia un IHP. En la mayoría de los casos ocurre muy precozmente.

La administración de corticoides prenatales reduce tanto la mortalidad como la gravedad de la HMG/HIV.

En general es asintomática, por lo que su diagnóstico ha de realizarse mediante ecografía cerebral. La hemorragia puede estar localizada únicamente en la matriz germinal subependimaria (grado I), ocupar menos del 50% del área ventricular (grado II), o un área mayor,

distendiendo el ventrículo (grado III), o afectar también al parénquima (grado IV).

En el estudio de Murphy y cols.¹⁹¹ se encontró evidencia de hemorragia germinal/intraventricular en 22% de los RN PMBN, con una edad gestacional media de 26,8 semanas. El 25% de los mismos desarrollaron dilatación ventricular poshemorrágica, que se resolvió espontáneamente en el 38%. Del 62% restante, un 48% recibió tratamiento médico (farmacológico, punciones lumbares seriadas), un 34% requirió intervención quirúrgica con derivación ventriculoperitoneal y un 18% murió. La severidad de la hemorragia fue el predictor más importante para el desarrollo de dilatación ventricular poshemorrágica, para la evolución adversa de la misma a corto plazo y para la necesidad de cirugía.

Retinopatía de la prematuridad (ROP)

La retinopatía del prematuro es una vitreoretinopatía proliferativa periférica con etiología multifactorial, siendo la inmadurez y el oxígeno los factores que con más frecuencia se han implicado en su patogenia¹⁹². Las formas moderadas regresan con poca o nula afectación de la visión a largo plazo. Las formas más graves pueden provocar pérdida importante de agudeza visual e incluso, ceguera.

Para su clasificación se valoran 3 factores: 1. Localización: zona I (la más interna), zona II y zona III (externa a la anterior). 2. Extensión: contabilizada en sectores horarios de retina afecta. 3. Estadios o grados: del 1 al 5, con gravedad progresiva. Se habla de enfermedad “plus” cuando hay dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior, e indica actividad (puede acompañar a cualquier estadio de la retinopatía). Retinopatía umbral se refiere a la existencia de 5

sectores horarios continuos u 8 acumulativos con un estadio 3 “plus” en la zona 1 o 2.

Actualmente el tratamiento de elección es la ablación de la retina periférica con láser de diodo. Los resultados obtenidos con láser y con crioterapia son superponibles, pero el láser requiere menor manipulación del ojo, es menos traumático, más fácil de aplicar cuando la retinopatía es posterior y además, induce menos miopía¹⁹³.

En un estudio del Hospital Vall d’Hebron¹⁹⁴ (Barcelona), se encontró una incidencia del 29,2%, y, a partir de los datos obtenidos, se limitó el cribado de retinopatía a: recién nacidos prematuros con menos de 1251 g o menores de 31 semanas de gestación, menores de 1501 g o menores de 34 semanas de gestación con enfermedad de la membrana hialina o que con intervención quirúrgica en el primer mes de vida y todo recién nacido superviviente de una enfermedad neonatal grave. Según sus resultados, se concluye que la primera exploración ha de realizarse a las 4 semanas de vida en nacidos con una edad gestacional mayor o igual a 28 semanas y a las 5 semanas de vida si son más inmaduros. Entre los factores de riesgo se encontró asociación con: menor peso, menor edad gestacional, sexo masculino, administración de surfactante y administración de oxígeno durante más de 15 días. La retinopatía del prematuro grave se ha asociado también a hemorragia intraventricular, síndrome de distrés respiratorio grave, enterocolitis y anemia¹⁹⁵.

El Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona)¹⁹⁶, comunica una incidencia del 22,8%, con un 26% en estadios 1 y 2, comparado con el estudio multicéntrico Vermont-Oxford-Network (VON) del 2001¹⁹⁷, que fue de un 35%. Estos mismos autores encuentran en los estadios graves un 10% frente al 5% en el estudio catalán. A pesar de la

frecuencia relativamente elevada de la ROP, los estadios graves son los más infrecuentes, por lo que la mayoría de pacientes evolucionan hacia la curación espontánea (85% en el estudio del Sant Joan de Déu).

La indicación del tratamiento se establece en todos los pacientes en estadio umbral, aunque hay trabajos que tratan en estadio preumbral cuando está afectada la zona más posterior y central de la retina (zona I)¹⁹⁸.

Es necesario el seguimiento de estos niños durante los primeros años de vida, por la mayor incidencia de defectos de refracción y estrabismo¹⁹⁹.

Riesgo auditivo en los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento

Los RN PMBN, tienen una mayor incidencia de déficit auditivo que los niños nacidos con peso normal. Hay estudios^{200,201} que muestran una incidencia de pérdida auditiva entre 0,25 y 0,5% en niños nacidos con peso superior a 1500 g, pero se incrementa del 2,1-17,5% en los menores de 1500 g.

Jyang ZD y cols.²⁰², estudiaron a 70 RN con peso al nacimiento < 1500 g, mediante potenciales evocados auditivos de tronco cerebral, a las 37-42 semanas de edad posconcepcional. Se encontró un 14% de niños con déficit auditivo periférico y un 17% con déficit central (4% de los mismos también con déficit periférico); por lo que la prevalencia total fue de un 27%. La alta prevalencia del déficit auditivo en estos niños sugiere que hay factores pre-peri y posnatales que pueden dañar la función auditiva y su desarrollo temprano. Estos factores de riesgo son: hiperbilirrubinemia, incubadoras ruidosas, antibióticos ototóxicos,

crecimiento intrauterino retardado, síndrome de distrés respiratorio, acidosis metabólica y enfermedad pulmonar crónica.

La detección precoz suele efectuarse con una primera exploración mediante otoemisiones acústicas evocadas por click en el momento del alta hospitalaria, y si no la superan, repetición de la prueba a los 15-30 días. En caso de no superar dicha prueba, se llevaría a cabo una exploración con potenciales auditivos de tronco cerebral (PEACT) antes de los 3 meses de vida²⁰³. A los niños con riesgo de hipoacusia retrococlear (hiperbilirrubinemia, hipoxia, meningitis y determinados síndromes) se les realiza PEACT aunque las otoemisiones sean normales, debido a que este trastorno no es detectado por las mismas²⁰⁴.

Mortalidad y evolución.

La morbimortalidad neonatal global y la específica de los nacidos pretérmino han disminuido notablemente. Sin embargo la tasa de prematuridad ha aumentado en toda Europa²⁰⁵. Los menores de 1500 g suponen sólo el 1,2% de los nacimientos pero abarcan el 46% de la mortalidad.

Los datos recogidos por el grupo colaborativo español dentro del proyecto europeo EURAIL⁴¹, muestran una incidencia de 1,2% de menores de 1500 g; una mortalidad del 78,6% entre los menores de 500 g, del 45,5% entre 500-749g, del 26,1% entre 750-999, del 11,8% entre 1000-1249 g y del 3,6% entre 1250-1499 g. La media de recién nacidos pretérmino ingresados con edad gestacional entre 24-27 semanas fue de 14.727/año. El 52,5% de los RN de muy bajo peso recibieron al menos una dosis de corticoides prenatales. Todos los centros usaban surfactante (97% naturales): entre las 24-27 semanas, el

60,8% lo administró antes de las 2 horas, una vez establecido el diagnóstico de SDR (uso precoz) y el 35,7% como profilaxis (<15 minutos); entre las 28-31 semanas, el 46,2% lo usaba de modo terapéutico (FiO₂ media de 0,4) y el 63,1% de modo más temprano; si la gestación era superior a las 31 semanas, el 72,9% lo usan en una estrategia de “rescate”, a FiO₂ variables. El 41% de los niños fueron intubados al nacer. Sólo se aplicó presión positiva (CPAP) nasal al 5%, antes o después de la ventilación mecánica, que se aplicó durante más de 6 horas en el 47,6%. Sólo en el 8,9% de centros se extuba de modo inmediato a algunos casos tratados con surfactante. El 80,4% empleaba corticoides posnatales. El uso de los corticoides se efectuó de forma preventiva y la mayoría (83,4%) sólo de modo terapéutico. De los que usaban corticoides posnatales, el 37,5% sólo lo hacía en el supuesto de que el paciente permaneciera intubado, el 25% sin ventilación mecánica y el otro 33% en ambas situaciones. La pauta más habitual era administrar los corticoides entre los 7-14 días, con una duración del ciclo de 3 a 9 días, en el 58,7% de centros, y de 10 a 15 días en el 17,4%. Las principales causas de morbilidad fueron: enfermedad pulmonar crónica (14%), ductus con tratamiento médico (16,7%), ductus con tratamiento quirúrgico (1,7%), hemorragia intraventricular grados 3 y 4 (8,5%), leucomalacia periventricular (4,8%), retinopatía de la prematuridad (4,5%) y enterocolitis necrotizante (87,3%).

En el estudio comparativo entre los años 1987 y 1993 llevado a cabo en California por Gould y cols.²⁰⁶, se observó un descenso de la mortalidad de los RN PMBN de un 28,4%, descenso presente en los tres grupos de peso (del 18,8% en los de 500-749 g, del 43,3% en los de 750-999 g, del 40,1% en los de 1000-1449). Esto no supuso un aumento del número de días de estancia hospitalaria hasta la muerte

para los neonatos de muy bajo peso en general (22 vs 23,6), aunque sí para los de peso entre 750-999 (de 24,3 a 32,5) y entre los de 1000-1499 (de 32,3 a 47).

En Italia se comunica una mortalidad del 43,5% entre los neonatos de muy bajo peso en 1988. Según un estudio multicéntrico realizado en este país²⁰⁷, sólo los esteroides prenatales, como estimulantes de la maduración pulmonar, tuvieron una influencia significativa en la supervivencia, pero sólo los recibieron un 10,1%. Se encontró un 8,7% de pacientes con leucomalacia periventricular, de los cuales un 54% desarrolló parálisis cerebral.

Los intensos cambios en una década (1991 a 1999) son patentes en el trabajo publicado por Horbar JD y cols, dentro de la Vermont Oxford Network²⁰⁸. Hay un aumento de: número de nacidos menores de 1500 g (de 3868 a 26.007), partos múltiples (del 21,2% al 27,2%), de los pequeños para la edad gestacional (del 20,3 al 21,3%), del cuidado prenatal (del 90,7 al 94,4%), del uso de los corticoides prenatales (del 23,8 al 71,6%), de las cesáreas (del 58,5% al 60,9%), del uso de la CPAP nasal (34,1 frente al 55,2%), utilización del surfactante (del 53,1 al 62,3%), del empleo de ventilación de alta frecuencia (del 7,7 al 23,6%), enterocolitis necrotizante (del 6,3 al 6,7%) y del uso de corticoides posnatales (del 19,1 al 26,5%). Se produce un descenso en: niños con Apgar ≤ 3 (del 32,8 al 24,9%), peso medio al nacimiento (de 1065 a 1048 g), edad gestacional media (de 28,6 a 28,5 semanas), mortalidad (del 18,1 al 14,8%), neumotórax (del 8,6 al 6,3%), síndrome de distrés respiratorio (del 71,1 al 69,2%), hemorragia intraventricular grados 1 a 4 (del 27,4 al 25,3%) y hemorragia intraventricular grados 3 a 4 (del 10,1 al 8,4%). Los

cambios más intensos se produjeron sobre todo en la primera mitad de la década.

Bauer y cols.²⁰⁹ encuentran una supervivencia del 84% entre los 4.438 menores de 1500 g (54% entre los de 501-750 g, 86% entre los de 751-1000g, 94% entre los de 1001-1250, 97% entre los de 1251-1500 g). La incidencia de enfermedad pulmonar crónica, definida como necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posconcepcional, fue del 23%, la de enterocolitis necrotizante probada 7% y la de hemorragia intraventricular grados III-IV 11% (todas ellas se mantuvieron sin cambios entre 1991 y 1996). El 97% de los menores de 1500 g y el 99% de los menores de 1000 g tuvieron pesos menores del percentil 10 en la semana 36 posconcepcional. La mortalidad entre los de 401-500 g fue del 89%, con desarrollo de enfermedad pulmonar crónica en casi todos los supervivientes. La mortalidad entre los de 501-600 g fue del 71%, y de los que sobrevivieron presentaron enfermedad pulmonar crónica el 62%, el 35% hemorragia intracraneal severa y el 15% enterocolitis necrotizante probada. La mayor mortalidad y morbilidad se registró entre los nacidos con peso menor de 600 g.

Un estudio finlandés sobre menores de 1000g en el período 1996-97²¹⁰ muestra una mortalidad perinatal del 55%, constituyendo el 39% de todas las muertes perinatales. El 34% nació muerto, el 21% murió en los primeros 6 días y el 3% del día 7 al 28. La mortalidad neonatal fue del 38% y la posnatal del 2%. Entre los niños que sobrevivieron más de 12 horas, la incidencia de síndrome de distrés respiratorio fue del 76%; septicemia con hemocultivo positivo 22%; hemorragia intraventricular grados II-IV 20%; enterocolitis necrotizante con perforación intestinal 9%. El 2% necesitó una

derivación ventriculoperitoneal por dilatación ventricular poshemorrágica. El 40% del total y el 60% de los nacidos vivos sobrevivió hasta el alta o hasta la edad posconcepcional de 40 semanas. La dependencia de oxígeno a la edad correspondiente a 36 semanas posconcepcionales fue del 39%, y el 9% tuvo retinopatía de la prematuridad estadios 3-5. El estado neurológico se consideró totalmente normal en el 74% de los supervivientes.

En Canadá²¹¹, la estancia media en la unidad de cuidados intensivos neonatales fue de 19 días. No sobrevivió ningún niño con menos de 22 semanas de gestación. El 7% tuvo al menos un episodio de infección, pero el 75% recibió antibióticos. El 43% recibió soporte respiratorio y el 14% surfactante. El óxido nítrico se utilizó en 102 pretérmino. La supervivencia entre los menores de 1500 g fue del 87%; desarrolló enfermedad pulmonar crónica el 26%; retinopatía de la prematuridad \geq estadio 3, 11%; hemorragia intraventricular grado III o mayor el 10%; infección nosocomial un 22%; enterocolitis necrotizante el 7%. El 69% sobrevivió sin morbilidad mayor (hemorragia intraventricular grado 3 o mayor, enfermedad pulmonar crónica, enterocolitis necrotizante, retinopatía de la prematuridad estadio 3 o mayor).

Un estudio realizado en el Hospital de Cruces (Bilbao)²¹² compara los períodos 1994-97 y 1998-2000. El peso (1.113 vs 1.068), la edad gestacional promedio (29 semanas en ambos períodos), la distribución por sexo (51% de niños vs 49% niñas) y la tasa de cesáreas (64,8% vs 69,4%) fueron similares. Aumentaron la utilización de corticoides prenatales (75,9% vs 86,9%), los partos múltiples (33,2% vs 51,8%), la utilización de CPAP nasal (46,6% vs 57,1%), ventilación mecánica (44,9% vs 50,6%), el uso de surfactante profiláctico (0,4% vs

44,7%), enfermedad pulmonar crónica (17% vs 19,4%), enterocolitis necrosante (2% vs 4,7%), sepsis tardía (18,2% vs 19,4%) y mortalidad (17,8% vs 18,8%). Disminuye la utilización de la ventilación de alta frecuencia (17% vs 12,9%), la hemorragia intraventricular global (22,7% vs 13,5%), mientras que las de grado III-IV permanecen prácticamente igual (8,1% vs 8,2%), al igual que el uso de surfactante de rescate (36,4% vs 35,9%). La persistencia del conducto arterioso (18,6% vs 15,3%) y la intubación al nacimiento (55,9% vs 48,8%) disminuyen. En las intervenciones respiratorias el aumento sólo fue significativo en la administración precoz de surfactante exógeno y aplicación de CPAP nasal. La mortalidad descendió excepto en los más inmaduros. Fueron significativos el aumento de uso de corticoides prenatales y el porcentaje de embarazos múltiples. La tasa de hemorragia intraventricular descendió significativamente. El exceso de mortalidad se concentra sobre todo en los menores de 800 g.

Un estudio noruego publicado en 2005²¹³ sobre datos de 1999-2000 (636 nacimientos) indica una supervivencia del 59% de los menores de 1000 g (peso entre 500-999g). La supervivencia según edad gestacional distinguiendo entre nacimientos totales-admitidos en UCIN fue: 0% en <23 semanas, 16% y 39% para los de 23 semanas, 44% y 60% para los de 24 semanas, 66% y 80% para los de 25 semanas, 72% y 84% para los de 26, 82% y 93% para los de 27 y 69% y 90% para los nacidos con más de 27 semanas. Entre los supervivientes, comparado con estudios previos, los días de ventilación mecánica disminuyeron de una media de 37 días a 3. La proporción con retinopatía de la prematuridad que requirió tratamiento fue del 33% para los de 23 semanas y del 0% para los >25. La hemorragia periventricular > grado 2 ocurrió en el 6% y la leucomalacia

periventricular significativa en el 5%, sin asociación significativa con la edad gestacional. La proporción de supervivientes sin severa morbilidad neurosensorial o pulmonar fue del 44% para los de 23 semanas y del 86% para los de 27 semanas. Aparte de la retinopatía de la prematuridad el índice de morbilidad no se asoció con la edad gestacional.

En Japón la mortalidad de los menores de 1000 g bajó del 55,3% en 1980 al 28,2% en 1990 y al 17,8% en el año 2000²¹⁴. En 2003 la supervivencia de los menores de 1500 g fue del 90%²¹⁵.

En Estados Unidos hubo un incremento de mortalidad infantil de 6,8 muertes por cada 1000 nacidos vivos en 2001 a 7,0 en 2002, debido al aumento de RN con peso <750 g, en particular de los menores de 500 g (nacidos predominantemente de madres de entre 20 y 34 años). La conclusión de este artículo de 2005, que analiza el hecho, es que el máximo esfuerzo para disminuir la mortalidad infantil en EE.UU pasa por prevenir los nacimientos de muy bajo peso²¹⁶.

Morse y col²¹⁷ nos hablan, en su estudio llevado a cabo en Florida con 5076 niños-as de extremo bajo peso al nacimiento, de una mayor supervivencia al año de las niñas y de la raza negra.

En un reciente estudio español²¹⁸ se concluye que la reanimación cardiopulmonar avanzada en recién nacidos de extremo bajo peso no parece implicar un aumento de la mortalidad neonatal ni de la morbilidad significativa no neurológica. Aunque la prevalencia individual de problemas neurológicos fue similar en ambos grupos, la reanimación cardiopulmonar avanzada conllevó un claro aumento de la morbilidad global neurológica, incrementando tres veces el riesgo de lesión del sistema nervioso central.

Deulofeut y col. en su publicación²¹⁹ sobre 397 niños ≤ 1250 g concluyen que la reanimación cardiopulmonar en la sala de partos de estos RN está asociada con mayor mortalidad y con peores tasas de morbilidad, tanto a corto como a largo plazo.

Existen redes de recogida prospectiva sistemática de indicadores homogéneos que permiten evaluar y comparar entre centros la calidad de la asistencia prestada a estos pacientes de tan alto riesgo. Ejemplos son la red Vermont- Oxford (EE.UU.), EuroNeoNet y la red SEN-1500 de la Sociedad Española de Neonatología; esta última comunica una mortalidad del 17,3% entre los años 2002-2005²²⁰. Un proyecto europeo reciente es EuroNeoStat²²¹, financiado con un millón de euros por la Dirección General de Sanidad y Protección al consumidor (DGSANCO) de la Comisión Europea, dentro del VI Programa Marco de Investigación, desde 2006 a 2008. Se pretende obtener datos perinatales y de seguimiento (evaluación del estado de salud de los niños que sobrevivan a los 24 meses de edad posnatal corregida) de al menos 4000 RNMBP al año, de 50 UCIN de 23 países europeos. El objetivo es desarrollar un sistema de información para monitorizar y mejorar la calidad de los cuidados asistenciales prestados a los recién nacidos muy inmaduros (< 32 semanas de gestación) o RNMBP (< 1500 g).

Costes económicos.

La vida humana no tiene precio, pero es importante conocer el coste que supone la asistencia sanitaria en aras de la mejora en la administración de los recursos. Según un artículo español del año 1996²²² la estancia diaria de un paciente en una unidad de cuidados intensivos se situaba en 256.500 pesetas.

El coste de la asistencia neonatal de un recién nacido de muy bajo peso se estima en 15.000-30.000€ y como en España nacen aproximadamente 5000 al año, el coste sanitario generado por estos pacientes es de 75-150 millones de euros anuales⁴¹. Los costes del seguimiento y de las numerosas intervenciones terapéuticas y reingresos que precisan son aún mayores.

Datos americanos²²³, en un estudio publicado en 1998, sobre el coste promedio, durante el primer año de vida de los supervivientes con peso al nacimiento inferior a 1500g, muestran una cifra de 93.800 dólares. El coste se incrementa al disminuir el peso al nacimiento, en menores de 750 g (273.900 dólares), entre 750 a 999 g (138.800 dólares) y de 75.100 dólares entre 1000-1249g y 58.200 entre 1250 y 1499 g.

El cuidado prenatal es relativamente barato, y cada nacimiento normal en vez de un muy bajo peso ahorra 59.700 dólares. El coste de la hospitalización inicial en los menores de 1500 g fue de 53.600 dolares en 1987, con un promedio de estancia hospitalaria de 42 días. Los niños que murieron en los primeros 11 días de vida supusieron un coste de 22.500 dólares. De los 296 niños que murieron en la hospitalización inicial, 205 (69%) murieron en el primer día de vida. El tratamiento promedio de estos niños costó 6.300 dólares. Para los niños que murieron durante el resto de la hospitalización inicial, el coste fue de 58.800 dólares con una estancia de 30,4 días. Los niños que sobrevivieron a la hospitalización inicial supusieron un coste de 69.200 dólares, con una estancia media de 57,1 días. Los costes de la hospitalización inicial están relacionados con el momento de la muerte. Los niños que sobrevivieron hasta el final del primer año gastaron 68.900 dólares en la hospitalización inicial. Para los que sobrevivieron

a la hospitalización inicial, pero murieron durante el primer año, el coste de la hospitalización inicial fue de 75.700 dólares, lo que refleja el incremento de enfermedad severa. La estancia hospitalaria fue de 48 días para el grupo de peso entre 1000-1250 g comparado con los 40 días de los otros grupos de peso. Un tercio de los niños muere durante la hospitalización inicial. Entre los que sobreviven, el índice de rehospitalización durante el primer año es alto (38,9%).

Según un estudio publicado en 2007²²⁴ el coste hospitalario medio para los prematuros/bajo peso fue 25 veces mayor y la estancia media 11 días más larga que para los nacimientos no complicados. El coste medio para los nacidos con un peso <1500 g se situó en 52.300 dólares. Los nacidos antes de la semana 28 de gestación/<1000 g (8% de los prematuros/bajo peso en este estudio) supusieron un coste medio de 65.600 dólares y una estancia media de 42,2 días.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

En base a la revisión efectuada se observan grandes cambios en las intervenciones perinatales, cambios que se suceden con gran rapidez, por lo que la evaluación periódica de los resultados obtenidos es imprescindible. Esta evaluación permite conocer la calidad asistencial que se presta y corregir aquello que se desvíe de lo obtenido por otros centros, nacionales e internacionales. De otro lado, la asistencia a los recién nacidos con muy bajo peso y edad gestacional constituye un enorme gasto sanitario, por lo que resulta de gran interés el conocimiento de los resultados de esta asistencia.

OBJETIVOS

General:

Estudiar la repercusión asistencial de los recién nacidos de muy bajo peso en la provincia de Granada.

Específicos:

- 1.- Conocer la frecuencia de recién nacidos de peso inferior a 1500 g en la provincia de Granada.
- 2.-Estudiar la duración de la estancia hospitalaria, los requerimientos asistenciales y los factores asociados a mayores necesidades.
- 3.-Estimar el coste hospitalario de los recién nacidos de muy bajo peso y las variaciones existentes en función de las características del niño, la patología asociada y la supervivencia.
- 4.-Analizar la mortalidad precoz, tardía y posneonatal, y los factores asociados.

PACIENTES Y MÉTODO

1. ENTORNO DEL ESTUDIO.

El Hospital Materno Infantil (HMI) forma parte de la Ciudad Sanitaria u Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN), junto al Hospital General Médico Quirúrgico “Ruiz de Alda” (HMQ), al Hospital de Traumatología y Rehabilitación (HTR), al Hospital de San Juan de Dios (HSJD), centro periférico de especialidades “Cartuja” y “Gran Capitán”, pabellón Licinio de la Fuente (Investigación y docencia) y pabellón de Gobierno (Administración, Escuela Universitaria de Enfermería y Laboratorio Anatomopatológico); pertenecientes a la red del SAS.

Da cobertura al área de Salud Norte de Granada (incluida Alcalá la Real (Jaén) y su comarca) y como centro de referencia para Granada y Almería, entre otras, de las especialidades de Cirugía Cardíaca, Cirugía Torácica, Transplante renal, Transplante de Médula Ósea, Unidad del Dolor, Laboratorio de Hemodinámica y Unidad de Reproducción Asistida; así como Cirugía Maxilofacial, Cirugía Plástica, Neurocirugía, Neurofisiología, Rehabilitación y Resonancia Nuclear Magnética.

La Ciudad Sanitaria “Virgen de las Nieves”, como centro de referencia regional presta atención a una población total de 1.252.284; siendo referencia directa del Área Hospitalaria Norte. El distrito sanitario de Guadix, aunque tiene el Hospital comarcal de Baza como referencia teórica, tiende a utilizar (y fundamentalmente para la atención urgente) nuestra Ciudad Sanitaria. El distrito sanitario de Baza, al disponer de Hospital comarcal, presenta unos

índices de frecuentación de urgencias (referidos a nuestra Ciudad Sanitaria) muy bajos.

Los pacientes del Área Hospitalaria Sur y el Distrito Granada Sur tienen como referencia el Hospital Universitario “San Cecilio” y el Hospital Comarcal “Santa Ana” (Motril).

Los Distritos Granada y Metropolitano en cambio presentan áreas que dependen de un hospital y otras del otro. Esta situación da lugar a confusiones de los pacientes que dependen de un hospital y en cambio acuden a las urgencias hospitalarias del otro. En la Tabla 1 se puede apreciar el peso específico de cada hospital en la capital.

Tabla 1. Comparación de los hospitales de la ciudad de Granada.

	2002	2003	2004
H.U. Virgen de las Nieves			
Población asistida	499.035	439.035	442.523
Camas Instaladas	1.062	1.057	1.057
H.U. Clínico San Cecilio			
Población asistida	265.820	268.822	261.114
Camas Instaladas	699	655	656

Fuente: Memoria Actividad SAS 2002 a 2004.

2. TIPO DE ESTUDIO.

Estudio ecológico observacional de la población nacida con un peso al nacimiento menor a 1500 g en ambos hospitales.

3. PERIODO DE ESTUDIO.

Desde el día 1 de enero del 2002 al 31 de diciembre del año 2004.

4. POBLACIÓN ELEGIBLE.

Todos los pacientes nacidos en este rango de peso en los hospitales de referencia o en el Hospital santa Ana de Motril, o el Hospital de Baza

Son **criterios de exclusión** los siguientes:

- Niños con las características descritas pero que fallecieron intraparto (n=2)

5. MUESTRA.

Se incluyeron 232 recién nacidos.

6. PACIENTES.

La población estudiada incluye todos los RN de estas características (<1500g) ingresados en las unidades de cuidados intensivos neonatales de los hospitales de tercer nivel de Granada (Hospital Universitario Materno-Infantil (Virgen de las Nieves) y Hospital Universitario San Cecilio) durante los años 2002, 2003 y 2004 (se incluyen los trasladados desde otro hospital de nivel inferior que tenga como hospital de referencia uno de los dos anteriores). En todos los casos se ha solicitado el consentimiento informado de los padres. Los datos recogidos se han utilizado exclusivamente con fines epidemiológicos.

7. METODOLOGÍA DE RECOGIDA DE DATOS.

a) Obtención de los datos.

Para la recogida de datos se ha utilizado el protocolo de morbilidad de la SEN (Sociedad Española de Neonatología) para los menores de 1500 g (Anexo 1).

- b) Creación y cumplimentación de la base de datos: se procede a la introducción de todas las variables de cada caso. Se numera cada protocolo de forma consecutiva. Los datos se cruzan entre sí buscando erratas e incongruencias para subsanarlas. Se unen las bases de datos de los tres periodos de estudio. Finalizada esta tarea la base de datos se encuentra en disposición de ser analizada estadísticamente.

8. VARIABLES DEL ESTUDIO.

-Variables independientes: peso al nacimiento, edad gestacional, sexo, gestación múltiple, corticoides prenatales, Apgar al minuto y a los 5 minutos, técnicas de reanimación en la sala de partos (intubación endotraqueal, masaje cardíaco, adrenalina), índice de CRIB a las 12 horas de vida (Tabla 2), CPAP nasal, ventilación mecánica convencional, ventilación de alta frecuencia, FiO₂ máxima, MAP máxima, surfactante, hora de la primera dosis de surfactante, n°dosis de surfactante, hipotensión, inotrópicos para la hipotensión, ductus persistente, cierre farmacológico del ductus, cierre quirúrgico del ductus, enfermedad de membrana hialina, neumotórax, enterocolitis necrotizante, sepsis precoz, sepsis tardía, sepsis por *Staphylococcus epidermidis*, sepsis por hongos, hemorragia periventricular, leucomalacia periventricular, retinopatía de la prematuridad, nutrición parenteral a los 28 días de vida, ganancia ponderal/día.

-Variables dependientes: mortalidad global, mortalidad precoz, mortalidad tardía y posneonatal, estancia prolongada.

9. MÉTODO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se efectuó mediante el Statistical Package for Social Sciences (SPSS 14).

Para el análisis descriptivo, las variables cuantitativas fueron descritas como media aritmética \pm desviación estándar de la media. Las variables cualitativas se expresaron como número de pacientes y porcentajes.

Para la estancia en UCIN se definió la variable “estancia prolongada” como aquella superior al percentil 75 (≥ 43 días), con 2 categorías: NO/SÍ).

Dentro de la variable “ganancia de peso/día” se establecieron 4 categorías: ganancia $\leq 11,45$ g; $11,45 < \text{ganancia} < 16,73$; $16,729 < \text{ganancia} < 20,86$; ganancia $> 20,859$.

En el análisis bivariable se ha estimado el riesgo relativo (RR) de mortalidad global, mortalidad precoz, mortalidad tardía y posneonatal, y de estancia prolongada, y su intervalo de confianza al 95% utilizando una regresión logística simple; de esta manera, el parámetro que se obtiene es la odds ratio (OR), que nos indica el número de veces que el efecto analizado es más frecuente en cada categoría respecto a la referencia. Así, una OR de 1,9 indica que la frecuencia de muerte en UCI es 1,9 veces mayor en expuestos que en no expuestos. La significación estadística de este parámetro se indica mediante el intervalo de confianza al 95%, obtenido en la misma regresión logística. Cuando el intervalo de confianza contiene el valor 1 asumimos que el efecto no es

significativo. Las variables dependientes elegidas fueron mortalidad global, mortalidad precoz (1ª semana), mortalidad tardía y posneonatal (>1 semana) y estancia prolongada (definida como >P75 (≥ 43 días)).

En el análisis multivariable se ha utilizado una regresión logística múltiple paso a paso hacia atrás con una p de salida de 0,20. En primer lugar se introdujeron conjuntamente todas las variables para las que se obtuvieron resultados significativos en el análisis bivariante. La elevada correlación existente entre gran parte de ellas y la colinealidad resultante hizo inviable esta estrategia. Para determinar las variables con un efecto independiente se optó por un abordaje en dos fases. En la primera se elaboraron modelos separados para grupos de variables. Por una parte variables relacionadas con el estado del neonato al nacer (Modelo 1a: peso, edad gestacional, índice de gravedad, apgar, etc) por otra las variables ligadas a la reanimación inicial (Modelo 1b), aquellas relacionadas con la patología respiratoria (Modelo 1c) y las relacionadas con la evolución y complicaciones (Modelo 1d). En la segunda fase se incluyeron sólo las variables seleccionadas por los modelos previos (Modelo 2).

Anexo 1. Protocolo de morbimortalidad de la SEN para los menores de 1500 g.

1. Peso nacimiento: _____g Longitud: _____ cm Perímetro craneal: _____ cm
2. Edad gestacional: _____ semanas y días

3. Sexo: Masculino Femenino
4. Parto múltiple: No Sí N° orden: _____ Desconocido
5. FIV: Sí No Desconocido
6. Fallece en la sala de partos: Sí No
7. Lugar del nacimiento: Hospital Externo Procedencia _____
8. Fecha de ingreso en la unidad: __/__/__
9. Edad al ingreso: __ horas
10. Cuidados prenatales: Sí No Desconocido
11. Visita pediátrica prenatal: Sí No Desconocido
12. Esteroides prenatales: No Parcial Completo Desconocido
13. Antibioterapia materna preparto: Sí No Desconocido
14. Tipo de parto: Vaginal Cesárea
15. Rotura de membranas: __ horas pre nacimiento Desconocido
16. Apgar 1 min __ Apgar 5 min __
17. Técnicas de reanimación en la sala de partos
- a) Oxígeno: Sí No Desconocido
 - b) BAG/MASK (ambú): Sí No Desconocido
 - c) Intubación endotraqueal: Sí No Desconocido
 - d) Adrenalina: Sí No Desconocido
 - e) Masaje cardíaco: Sí No Desconocido
18. Índice de CRIB* a las 12 horas de vida: _____
19. Soporte respiratorio tras salir de la sala de partos:
- a) Oxígeno: Sí No Desconocido
 - b) CPAP nasal: Sí No Desconocido
 - c) Ventilación convencional: Sí No Desconocido
 - d) VAF oscilatoria: Sí No Desconocido
 - e) Parámetros ventilatorios máximos: FiO₂ __% PMVA: __ cm agua
 - f) Duración total VMC + VAFO: _____ días
 - g) Duración total de oxígeno: _____ días.
20. Surfactante:
- a) Surfactante en la sala de partos: Sí No Desconocido
 - b) Surfactante en algún momento: Sí No Desconocido
 - c) Edad a la 1ª dosis de surfactante: horas __ minutos __

d) Número total de dosis de surfactante: ____

21. Inotrópicos para la hipotensión: Sí No Desconocido
22. Esteroides para la DBP: No Sí Días de inicio ____ Desconocido
23. Indometacina profiláctica: Sí No Desconocido
24. Óxido nítrico inhalado: No Sí Días de inicio ____ Desconocido
25. Cierre farmacológico PCA: Indometacina Ibuprofeno No Desconocido
26. Cirugía:
- a) Ligadura PCA: Sí No Desconocido
 - b) Cirugía para ROP: Sí No Desconocido
 - c) Cirugía para ECN: Sí No Desconocido
 - d) Cirugía para hidrocefalia: Sí No Desconocido
 - e) Otra cirugía mayor: Sí No Desconocido
- Especificar _____

Diagnósticos:

27. Enfermedad de membrana hialina: Sí No Desconocido
28. Neumotórax: Sí No Desconocido
29. Hipotensión arterial: Sí No Desconocido
30. Persistencia conducto arterioso: Sí No Desconocido
31. Enterocolitis necrotizante: Sí No Desconocido
32. Perforación gastrointestinal focal: Sí No Desconocido
33. Sepsis bacteriana temprana y/o meningitis (antes de 72 horas):
- Sí No Desconocido
34. Sepsis y/o meningitis tardía (después de 72 horas):
- Sí No Desconocido
- a) Patógeno bacteriano (no EPC-): Sí No Desconocido
- Especificar: _____
- b) Estafilococo coagulasa negativo: Sí No Desconocido
 - c) Hongo (Candida): Sí No Desconocido
35. Ecografía cerebral y hemorragia periventricular-intraventricular:
- No eco <28 d Sí eco Grados HIV (0-4): ____ Desconocido
36. Leucomalacia periventricular:
- No Ecogénica Quística Desconocido
37. Fondo de ojo y retinopatía del prematuro: No fondo de ojo

Sí fondo de ojo Grados de ROP (0-4): ____

38. Defectos congénitos mayores: Sí No

Descripción _____

Situación a los 28 días de vida:

39. Fecha al 28 día de vida: __/__/__

40. O₂ a los 28 días de vida: Sí No No procede

41. CPAP nasal a los 28 días de vida: Sí No No procede

42. Ventilación mecánica a los 28 días de vida: Sí No No procede

43. Nutrición parenteral a los 28 días de vida: Sí No No procede

44. Peso a los 28 días de vida: _____ g

Situación al alta:

48. Ecografía cerebral al alta:

No practicada Normal Anormal

Especificar _____

49. Screening auditivo al alta (OEA, PEAET):

No practicado Normal Anorma

50. Lactancia al alta:

Materna exclusiva Mixta Artificial

51. Oxígeno al alta: Sí No Desconocido

52. Monitor de apneas al alta: Sí No Desconocido

53. Riesgo social al alta: Sí No Desconocido

54. Lugar al alta: Domicilio Fallecido Aún hospitalizado al alta

Transferido a otro hospital _____

55. Fecha de alta: __/__/__

56. Edad del fallecimiento en días ____ y horas ____

57. Días en UCI: _____

58. Peso al alta: _____ g Longitud: _____ cm Perímetro craneal: _____ cm

Peso al nacer (g)	Puntuación
> 1350	0
851-1350	1
701-850	4
< 700	7
Edad gestacional (semanas)	
> 24	0
< 24	1
Malformaciones congénitas	
Ninguna	0
Sin riesgo de vida agudo	1
Con riesgo de vida	3
Máximo exceso de bases	
≥ 7	0
- 7 a - 9,9	1
-10 a -14,9	2
≤ 15	3
FiO₂ mínima a las 12 horas	
< 0,40	0
0,41-0,60	2
0,61-0,90	3
0,91-1	4
FiO₂ máxima a las 12 horas	
< 0,40	0
0,41-0,80	1
0,81-0,90	3
0,91-1	5

Tabla 2. índice de CRIB.

RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

En el periodo de estudio el número total de nacidos vivos fue de 20.398. De ellos 232 tuvieron un peso <1500 g al nacimiento, lo que supone el 1,14%. Del total de nacidos vivos 90 fallecieron (0,44%): 61 en la primera semana (0,30 %) y 29 después (0,14%).

► Edad gestacional, somatometría al nacimiento y días de estancia en UCIN y en el Hospital.

De los 232 pacientes, 122 fueron niñas y 110 niños. En la tabla 1 se puede observar la media de la EG, el peso al nacimiento, la talla, el PC y los días de estancia en UCIN y en el Hospital. La distribución de los pacientes según EG está expresada en la tabla 2 y según peso en la tabla 3. Aunque se mantienen todos los casos en el análisis descriptivo (salvo en los grupos de edad gestacional y peso) de las variables preconceptionales y relativas al parto, en la mayor parte de los análisis se han excluido dos niños que fueron muerte intraparto.

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo;Maximo
EG	232	29,20	3,067	22 ; 38
Peso	232	1101,13	280,101	380 ; 1495
Talla	202	37,2649	3,84338	27 ; 44
PC	202	26,2572	2,61940	18 ; 31,5
Días UCI	215	33,04	34,659	1 ; 240
Días Hospital	222	52,25	37,198	1 ; 240

Tabla 1. Estadísticos para edad gestacional, somatometría al nacimiento y días de estancia en UCIN y en el Hospital

► **Parto múltiple, fecundación in vitro, exitus en parto y número de días al ingreso.**

Del conjunto de niños, 216 nacieron en el propio hospital y 16 provenían de otro hospital. En el gráfico 1 se muestra la distribución según la multiplicidad del parto: 154 único (azul), 26 parejas de gemelos (verde), 8 de trillizos (gris) y un parto de cuatrillizos (violeta). Sólo se registraron 2 exitus en el momento del parto. 34 (15%) nacieron tras fecundación in vitro, en 9 (4%) se desconoce este dato y el resto la fecundación se produjo de forma natural (81%). El ingreso en la Unidad de Neonatología se produjo en el mismo día del nacimiento en 228 (98%), con un día en 1 (0,4%) y con más de 2 días en 3 (1,6%).

Edad gestacional		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	< 26	22	9,6	9,6
	26-27	52	22,6	32,2
	28-29	44	19,1	51,3
	30-31	54	23,5	74,8
	≥ 32	58	25,2	100
Total		230	100,0	

Tabla 2. Distribución de los pacientes según edad gestacional

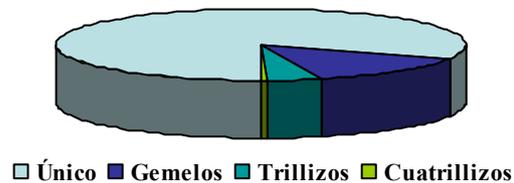
Peso	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
< 750 g	28	12,2	12,2
750-999 g	56	24,3	36,5
1000-1249 g	58	25,2	61,7
1250-1500 g	88	38,3	100
Total	230	100,0	

Tabla 3. Distribución de los pacientes según grupo de peso

► **Historia neonatal y tipo de parto**

El 36% (83) no recibió maduración previa con corticoides, en el 21% (49) fue parcial, completa en el 30% (70) y desconocida en el 13% (30). Se utilizó antibioterapia en el embarazo y/o parto en el 39% de las madres (91 casos), desconociéndose este dato en el 14% (33). La vía del parto fue vaginal en el 31% (72), cesárea en el 67% (156) y desconocida en el 2%. La rotura de membranas se produjo entre las 0-4 horas previas al parto en 121 (52%), en 5 (2%) entre las 5-12 horas, entre las 12-24 horas en 17 (7%), con más de 24 horas de bolsa rota hubo 41 casos (18%) y desconocido en 47 (21%).

Gráfico 1. Parto único/múltiple



► **REANIMACIÓN EN SALA DE PARTOS E ÍNDICE DE CRIB.**

En la tabla 4 se puede apreciar la necesidad de reanimación requerida por los niños en estudio.

	Sí	No	Desconocido
Oxígeno	190 (82%)	39 (17%)	3 (1%)
PPI (bolsa y mascarilla)	132 (57%)	97 (42%)	3 (1%)
Intubación	104 (45%)	125 (54%)	3 (1%)
Adrenalina	7 (3%)	222 (96%)	3 (1%)
Masaje cardíaco	7 (3%)	222 (96%)	3 (1%)

Tabla 4. Maniobras de reanimación en sala de partos

En el gráfico 2 se muestra la distribución del valor del índice de crib a las 12 horas de vida.

► **Necesidad de apoyo respiratorio durante su estancia en la Unidad Neonatal.**

En la tabla 5 se muestran los valores medios de la presión media en la vía aérea (MAP), de la duración de ventilación mecánica y suplemento de oxígeno. Requirieron oxígeno suplementario 201/229 (88%), CPAP 88 (38%), ventilación mecánica convencional 142 (62%) y ventilación mecánica de alta frecuencia oscilatoria 44 (19%). La FiO₂ máxima (n = 200) fue de 0,21 en el 13%; 0,22-0,40 en el 19%; 0,41-0,60 en el 13% y > 0,6 en el 55%.

Se administró surfactante endotraqueal en 106/230 (46%), de lo cuales 75 recibieron una sola dosis (71%), 27 dos dosis (26%), 3 tres dosis (2%) y 1 más de tres dosis (1%). En 78 (73%) se instiló en la primera hora de vida, en 8 (7%) en la segunda, en 3 (3%) en la tercera, en 4 (4%) en la cuarta, en 4 (4%) en la quinta, en 3 (3%) en la sexta y en 6 (6%) en las siguientes 48 horas de vida.

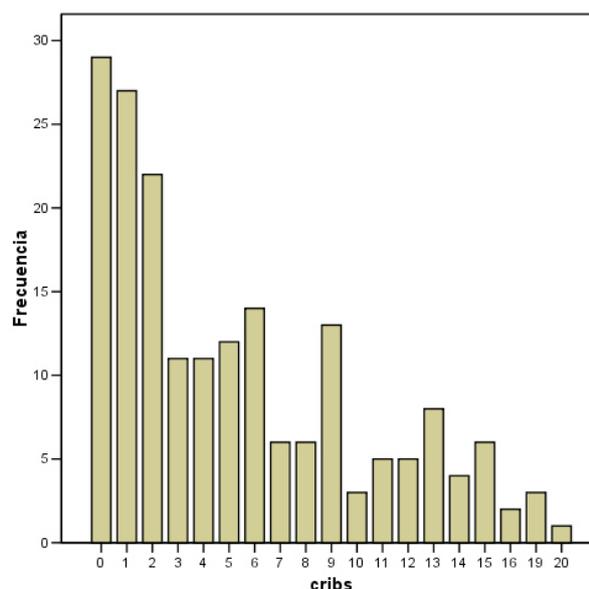


Gráfico 2. Índice de Crib

► **Medicación inotropa, corticoides posnatales, óxido nítrico inhalado y cierre farmacológico del ductus arterioso persistente**

La medicación inotropa se utilizó en 123 pacientes de los 229 en los que se conoce este dato (54%); los esteroides posnatales en 12 de 230 (5%), con una media de edad de administración de $20,2 \pm 15$, con valor mínimo de 1 día y máximo de 41; recibieron óxido nítrico inhalado 2 pacientes (1%); se administró medicación para el cierre del ductus en 28 de los 40 niños con ductus arterioso persistente (70%), de los cuáles 15 fue con indometacina (54%) y 13 con ibuprofeno (46%).

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
MAP	117	4	22	10,58	3,56
Días V. mecánica	135	1	120	11,26	16,13
Días oxígeno	180	1	150	21,07	29,66
N válido (según lista)	178				

Tabla 5. Estadísticos para la presión media en la vía aérea, días de ventilación mecánica y días de oxígeno

► **Tratamiento quirúrgico.**

Necesitaron cierre quirúrgico del ductus un 20% de los niños con este problema (8 de 40); en relación a los 230 niños seguidos, 7 requirieron cirugía por retinopatía de la prematuridad, de los cuales 5 recibieron láser y 2 crioterapia; en 5 casos se realizó cirugía por procesos de enterocolitis necrotizante y 8 niños precisaron cirugía por hidrocefalia.

► **Enfermedad de membrana hialina, hipotensión arterial, enterocolitis necrotizante, perforación intestinal focal y neumotórax.**

En la tabla 6 se puede observar la frecuencia de enfermedad de membrana hialina, hipotensión arterial, enterocolitis necrotizante, perforación intestinal focal y neumotórax. Casi dos terceras partes de los niños estudiados presentaron enfermedad de la membrana hialina y algo más de la mitad tuvieron hipotensión. Un 7% presentó enterocolitis necrotizante y el 4% perforación intestinal focal. El neumotórax complicó la evolución del 5% de los casos.

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedad de membrana hialina	150	64,7
Hipotensión arterial	126	54,3
Enterocolitis necrotizante	17	7,3
Perforación intestinal focal	9	3,9
Neumotórax	11	4,7

Tabla 6. Frecuencia de complicaciones posnatales

► **Infección.**

La sepsis temprana se detectó en 29 pacientes de los 230 (13%), mientras que la sepsis tardía apareció en 117 (51%); 37 casos

presentaron sepsis debida a un patógeno diferente a *Staphylococcus coagulasa* negativo, de los cuales 19 (51%) se debieron a *Enterobacter cloacae*, 6 (16%) a *Klebsiella pneumoniae*, 5 (14%) a *Pseudomonas aeruginosa*, 2 (5%) a *Escherichia coli*, y los 4 restantes a *Campylobacter*, *Enterococo faecium*, *Corynebacterium spp* y *Klebsiella oxytoca* respectivamente. Las infecciones tardías (nosocomiales) por *Staphylococcus coagulasa* negativo fueron 71 de 227 (31%) y por hongos 38 (17%). En los casos restantes el diagnóstico fue clínico sin confirmación etiológica.

► **Ecografía transfontanelar y fondo de ojo.**

Se realizó ecografía transfontanelar en 191 neonatos (83% de los 230 con esta variable conocida), de los cuales no presentaron patología 158/191 (82%). La hemorragia peri-intraventricular fue de grado I en 12 (6%), grado II en 7 (4%), grado III en 7 (4%) y grado IV en otros 7 (4%).

Se detectó leucomalacia periventricular en 22 niños, que representa el 10% de los 229 en los que se conoce esta variable. Respecto a las características de la leucomalacia, en 6 pacientes fue ecogénica (27%) y en los 16 restantes (73%) quística.

La ecografía transfontanelar al alta se realizó en 161 niños, lo que supone el 76% de los 213 en los que se conoce esta variable. Fue normal en 130 (81%); de los 31 con patología, 9 (29%) correspondieron a leucomalacia periventricular quística, 8 (26%) a hidrocefalia, 6 (19%) a hemorragia peri-intraventricular, 3 (10%) a ventriculomegalia, 3 (10%) a leucomalacia periventricular ecogénica, 1 (3%) a asimetría ventricular y otro (3%) a hemorragia subdural.

Se hizo fondo de ojo en 125 niños (54% de los 230 con variable conocida), de los cuales 22 resultaron patológicos (18%).

Hubo 6 (27%) con retinopatía de la prematuridad grado 1, 6 (27%) con grado 2, 9 (41%) con grado 3, 1 con grado 4 (5%) y ninguno con grado 5.

► **Nutrición parenteral a los 28 días, peso a los 28 días y a las 36 semanas de edad posconcepcional.**

A los 28 días se mantenía la nutrición parenteral en 33 niños de 224 (15%) y el peso medio, conocido en 153 casos, fue de 447 ± 392 gramos, con un mínimo de 695 y un máximo de 2450.

El peso a las 36 semanas (se conoce para 129 niños) presentó un valor medio de 1623 ± 303 g, con un mínimo de 815 y un máximo de 2400 g.

► **Ganancia ponderal/día y estancia en UCIN.**

La ganancia ponderal media diaria pudo calcularse en 211 casos. Presentó una media de 14,3 gramos $\pm 11,77$ y osciló entre -50 y 26 gramos. La tabla 7 muestra la distribución por percentiles de esta variable.

Ganancia/día	Frecuencia	Porcentaje	Acumulativo
< 11,45	52	22.61	30.87
11,45 < ganancia < 16,73	54	23.48	46.09
16,729 < ganancia < 20,86	53	23.04	69.13
> 20,86	71	30.87	100.00
Total	230		100.00

Tabla 7. Ganancia ponderal/día.

La duración media de la estancia en UCIN fue de 33 días. Se consideró como estancia prolongada la permanencia en la UCIN superior a 43 días, cifra que correspondió al percentil 75 para la estancia (tabla 8).

Estancia prolongada	Frecuencia	Porcentaje	Acumulativo
NO	164	71.30	71.30
SÍ	66	28.70	100.00
Total	230		100.00

Tabla 8. Estancia prolongada.

► **Situación al alta.**

Precisaban oxígeno al alta 7 niños (4% de 195), todos llevaron monitor de apneas a su domicilio.

El lugar al alta fue a su domicilio en 161 de 228 (70%), fallecidos 57 (25%), aún hospitalizados en el año siguiente al del nacimiento 4 (2%) y transferidos a otro hospital 6 (3%). La edad media al exitus fue de 16 ± 19 días. De los 57 exitus recogidos, 29 ocurrieron en la primera semana y han sido calificados como mortalidad precoz, los 28 restantes ocurrieron entre los 8 y los 74 días, con una media de $30,18 \pm 18,50$ días, y fueron clasificados como mortalidad tardía y posneonatal.

En la tabla 9 aparece la media de peso, talla y perímetro cefálico al alta y/o exitus.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Peso	217	350	3785	1973,63	649,721
Talla	167	26,0	53,0	42,743	5,9871
P Cefálico	167	18,0	37,5	30,210	4,1487
N válido (según lista)	166				

Tabla 9. Estadísticos para el peso, talla y perímetro cefálico al alta.

► **COSTES DE LOS NEONATOS <1500 g AL NACIMIENTO^a.**

- Neonato <750 g alta con vida-----127.492,81(€)
- Neonato <750 g Exitus-----36.817,54(€)
- Neonato 750-999 g alta con vida-----95.398,98(€)
- Neonato 750-999 g Exitus-----57.347,70(€)
- Neonato 1000-1499 g con cirugía alta con vida-----103.337,85(€)
- Neonato 1000-1499 g sin cirugía alta con vida-----41.802,11(€)
- Neonato 1000-1499 g Exitus-----35.185,17(€)

En las tablas 10 y 11 se muestra el coste diario de los pacientes menores de 1500 g según el coste estimado de su estancia total en el Hospital, distinguiendo entre alta con vida y exitus.

Peso	Alta vivo	Días media	Coste Total (€)	Coste/día(€)
< 750 g	6	123,33	127.492,81	1.033,73
750-999g	35	94,14	95.398,98	1.013,34
1000-1499 g PQ	2	106,5	103.337,85	970,31
1000-1499 g noPQ	122	52,84	41.802,11	791,04

Tabla 10. Coste de los neonatos dados de alta con vida.

Peso	Exitus	Días media	Coste Total(€)	Coste/día(€)
<750 g	22	9,91	36.817,54	3.715,53
750-999 g	20	18,60	57.347,70	3.083,21
1000-1499 g PQ	0	-	-	-
1000-149 g noPQ	15	24,47	35.187,17	1.438,09

Tabla 11. Coste de los neonatos que fueron exitus.

^a BOJA nº 210, Octubre 2005, pg 56

**FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD GLOBAL.
ANÁLISIS BIVARIABLE.**

Como puede observarse en la Tabla 12, es notable la protección que ofrece el aumento de peso al nacimiento, igual que el incremento de la edad gestacional a partir de las 28 semanas. La mortalidad resultó ser 2 veces más frecuente en niños que en niñas y 1,9 veces mayor en la gestación múltiple frente a la simple.

Peso	Total	Exitus N (%)	OR	IC 95%
<750	28	22 (78,57%)	1 [#]	
750-999	56	20 (35,71%)	0,15***	0,05-0,44
1000-1249	58	10 (17,24%)	0,05***	0,02-0,16
1250-1500	88	5 (5,68%)	0,02***	0,00-0,06
E. gestacional				
<26	22	14 (63,64%)	1 [#]	
26-27	52	23 (44,23%)	0,45 NS	0,16-1,26
28-29	44	10 (22,73%)	0,17**	0,05-0,51
30-31	54	8 (14,81%)	0,10***	0,03-0,31
≥32	58	2 (3,45%)	0,02***	0,00-0,11
Sexo				
Femenino	122	23 (18,85%)	1 [#]	
Masculino	107	34 (31,78%)	2,00*	1,09-3,69
G.Múltiple				
No	154	32 (20,78%)	1 [#]	
Sí	76	25 (32,89%)	1,87*	1,01-3,46
Corticoides				
No	81	28 (34,57%)	1 [#]	
Parcial	49	10 (20,41%)	0,48 NS	0,21-1,11
Completo	70	9 (12,86%)	0,28**	0,12-0,64
Desconocido	30	10 (33,33%)	0,95 NS	0,39-2,30

Tabla 12. Análisis bivariante. Peso, edad gestacional, sexo, gestación múltiple y corticoides prenatales.

[#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

La frecuencia de muerte fue 0,28 veces menor en aquellos que recibieron corticoterapia prenatal completa, mientras que su administración parcial y desconocida no resultó significativa. Tanto el test de Apgar al minuto como a los cinco minutos se asociaron fuerte y significativamente con el riesgo de muerte, de forma que cada punto adicional del Apgar al minuto supuso un descenso de 0,74 veces en el riesgo de muerte. Este efecto fue aún más significativo para el Apgar a los cinco minutos, variable para la que cada incremento puntual se asocia a un riesgo de muerte 0,61 veces inferior.

Apgar 1	Total	Exitus N (%)	OR	IC 95%
0	2	2 (100%)	1 [#]	
>0	214	52 (24,30%)	0,74***	0,64-0,84
Apgar 5				
1	1	1 (100%)	1 [#]	
>1	190	46 (24,21%)	0,61***	0,51-0,73
O₂ parto				
No/Desconocido	40	3 (7,50%)	1 [#]	
Sí	190	54 (28,42%)	4,90*	1,45-16,55
TET parto				
No/Desconocido	126	16 (12,70%)	1 [#]	
Sí	104	41 (39,42%)	4,47***	2,32-8,62
Masaje C parto				
No/Desconocido	224	52 (23,21%)	1 [#]	
Sí	6	5 (83,33%)	16,54*	1,89-144,75
Adrenalina parto				
No/Desconocido	223	52 (23,32%)	1 [#]	
Sí	7	5 (71,43%)	8,22*	1,55-43,62
CRIB				
<2	56	3 (5,36%)	1 [#]	
2-4	44	1 (2,27%)	0,41 NS	0,04-4,09
5-9	51	17 (33,33%)	8,83**	2,40-32,44
>9	37	24 (64,86%)	32,61***	8,50-125,16

Tabla 13. Análisis bivariable. Apgar 1 (al primer minuto), Apgar 5 (a los 5 minutos), O₂ parto, tet parto (intubación endotraqueal), masaje cardíaco parto, adrenalina parto y CRIB. [#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

La necesidad de reanimación aumenta el riesgo de muerte en todos los casos, llegando este a ser 16,54 veces más frecuente si se

precisa masaje cardíaco en relación con el riesgo de muerte de los niños que no necesitaron esta maniobra (Tabla 13).

CPAP	Total	Exitus N (%)	OR	IC 95%
No/Desconocido	141	37 (26,24%)	1 [#]	
Sí	88	19 (21,59%)	0,77 NS	0,41-1,45
VMC				
No/Desconocido	87	1 (1,15%)	1 [#]	
Sí	142	55 (38,73%)	54,37***	7,36-401,74
VAF				
No/Desconocido	184	26 (14,13%)	1 [#]	
Sí	44	30 (68,18%)	13,02***	6,10-27,79
FiO₂ máxima				
≤80%	101	4 (3,96%)	1 [#]	
>80%	129	53 (41,09%)	16,91***	5,86-48,80
MAP máxima				
<8	86	4 (4,65%)	1 [#]	
8-12	44	11 (25%)	6,83**	2,03-23
>12	49	29 (59,18%)	29,72***	9,37-94,25
Surfactante				
No/Desconocido	124	10 (8,06%)	1 [#]	
Sí	106	47 (44,34%)	9,08***	4,28-19,25
Nº Dosis surfact				
0	130	13 (10%)	1 [#]	
1	69	27 (39,13%)	5,78***	2,73-12,24
>1	31	17 (54,84%)	10,93***	4,40-27,16
Hora 1ª surfact				
No surfactante	133	14 (10,53%)	1 [#]	
1ª hora	69	31 (44,93%)	6,93***	3,34-14,38
>1 hora	28	12 (42,86%)	6,37***	2,51-16,17

Tabla 14. Análisis bivariante. CPAP, ventilación mecánica convencional (VMC), ventilación de alta frecuencia (VAF), FiO₂ máxima, MAP máxima, surfactante, nº de dosis de surfactante, hora de la 1ª dosis de surfactante.

[#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

La administración de CPAP no presentó un efecto significativo. La necesidad de ventilación mecánica convencional se asoció a un aumento del riesgo de muerte de 54,37 veces. También aparecen ligadas a mayor riesgo de muerte la ventilación de alta frecuencia (OR = 13,02) y una FiO₂ máxima > 80% (OR = 16,91). Para la presión media máxima en la vía aérea por encima de 8 cm de

H₂O no sólo se comprobó un efecto significativo sino además la existencia de un gradiente dosis respuesta para presiones de 8 a 12 cm de H₂O, el riesgo de muerte se incrementaba 6,83 veces y casi 30 veces para presiones mayores de 12 cm de H₂O. También la administración de surfactante mostró un efecto fuerte y significativo (OR = 9,08), igualmente se observó incremento del efecto con el número de dosis necesarias, aunque no con el momento en el que se administra (Tabla 14).

Inotrópicos	Total	Exitus N (%)	OR	IC 95%
No	92	1 (1,09)	1 [#]	
Sí	123	54 (43,90%)	71,22***	9,61-527,60
Desconocido	14	2 (14,29%)	15,17*	1,28-180,16
Hipotensión				
No/Desconocido	104	3 (2,88%)	1 [#]	
Sí	126	54 (42,86%)	25,25***	7,59-83,94
Ductus				
No/Desconocido	190	49 (25,79%)	1 [#]	
Sí	40	8 (20%)	0,72 NS	0,31-1,67
Ductus F				
No/Desconocido	202	51 (25,25%)	1 [#]	
Indom/ibuprof	28	6 (21,43%)	0,81 NS	0,31-2,10
Ductus Q				
No/Desconocido	222	56 (25,23%)	1 [#]	
Sí	8	1 (12,50%)	0,42 NS	0,05-3,52
EMH				
No/Desconocido	80	6 (7,5%)	1 [#]	
Sí	150	51 (34%)	6,35***	2,59-15,59
Neumotórax				
No/Desconocido	219	52 (23,74%)	1 [#]	
Sí	11	5 (45,45%)	2,67 NS	0,78-9,13
ECN				
No/Desc	213	48 (22,54%)	1 [#]	
Sí	17	9 (52,94%)	3,87**	1,41-10,57

Tabla 15. Análisis bivariable. Inotrópicos, hipotensión, ductus persistente, tratamiento farmacológico del ductus (ductus F), tratamiento quirúrgico del ductus (ductus Q), enfermedad de membrana hialina (EMH), neumotórax, enterocolitis necrotizante (ECN). [#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

En cuanto a los aspectos clínicos que se asociaron con la mortalidad (Tabla 15), hay que destacar la hipotensión arterial en el que la mortalidad fue 25,25 veces más frecuente, aumentando el

riesgo 71,22 veces en los que fue preciso el uso de ionotrópicos. Se incrementó el riesgo de muerte con la presencia de enfermedad de membrana hialina y enterocolitis necrotizante, mientras que no presentaron efectos significativos sobre el incremento de mortalidad la presencia de ductus arterioso permeable tratado farmacológicamente o de forma quirúrgica y la existencia de neumotórax.

Sepsis precoz	Total	Exitus N (%)	OR	IC 95%
No/Desconocido	201	47 (23,38%)	1 [#]	
Sí	29	10 (34,48%)	1,72 NS	0,75-3,96
Sepsis tardía				
No/Desconocido	113	27 (23,89%)	1 [#]	
Sí	117	30 (25,64%)	1,10 NS	0,60-2,00
Sepsis Staph.				
No/Desconocido	159	42 (26,42%)	1 [#]	
Sí	71	15 (21,13%)	0,75 NS	0,38-1,46
Sepsis hongos				
No/Desconocido	192	46 (23,96%)	1 [#]	
Sí	38	11 (28,95%)	1,29 NS	0,59-2,81
HIV				
Grado 0	197	44 (22,34%)	1 [#]	
Grado >0	33	13 (39,39%)	2,26*	1,04-4,90
LPV				
No	208	51 (24,52%)	1 [#]	
Ecogén/quística	22	6 (27,27%)	1,15 NS	0,43-3,10
ROP				
Grado 0	208	56 (26,92%)	1 [#]	
Grado >0	22	1 (4,55%)	0,13*	0,02-0,98
NParenteral 28				
No/Des/No proc	197	48 (24,37%)	1 [#]	
Sí	33	9 (27,27%)	1,16 NS	0,51-2,67
Ganancia p/d				
<11,45	52	43 (82,69%)	1 [#]	
≥11,45	178	14 (7,86%)	0,30***	0,21-0,44

Tabla 16. Análisis bivariable. Sepsis precoz, sepsis tardía, sepsis por *Staphilococcus epidermidis*, sepsis por hongos, hemorragia periventricular (HIV), leucomalacia periventricular (LPV), retinopatía de la prematuridad (ROP), nutrición parenteral a los 28 días, ganancia ponderal/día (p/d). [#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

La presencia de sepsis precoz y tardía, sepsis por estafilococos o por hongos no influye en la mortalidad (Tabla 16). La presencia de hemorragia peri-intraventricular aumentó el riesgo de muerte 2,26 veces, no demostró aumento del riesgo de muerte de forma significativa: la presencia de leucomalacia periventricular, de retinopatía de la prematuridad, nutrición parenteral a los 28 días y la ecografía transfontanelar patológica. El aumento de peso/día mostró un importante efecto protector, comparando con los niños con un aumento de peso medio diario inferior al percentil 25 (11,45 gramos), un aumento de peso diario medio superior implicó una disminución de 0,30 veces del riesgo de muerte.

FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD GLOBAL. ANÁLISIS MULTIVARIABLE.

Se realizó un análisis multivariable con el objetivo de valorar el efecto independiente de cada una de las variables asociadas al riesgo de muerte, para ello se empleó una estrategia por etapas, realizando en primer lugar modelos parciales por grupos de variables para a continuación incluir en un modelo global las variables que tuvieron un efecto significativo.

En el modelo 1a, en el que se incluyen variables relacionadas con el recién nacido en el momento del parto, se observa un efecto independiente para un peso mayor de 750 g, que llegó a suponer una disminución del riesgo de muerte de 0,03 veces para los nacidos con un peso entre 1250-1500 g. También resultó protectora la edad gestacional a partir de las 32 semanas (OR 0,15) y la mayor puntuación de Apgar a los 5 minutos. Aumentó el riesgo de muerte la gestación múltiple (4,06 veces).

MODELO 1 a	OR	IC 95%
Gestación múltiple ¹	4,06***	1,49-11,05
Cortic prenatal completo ²	0,33 NS	0,10-1,6
Peso 750-999 ³	0,17*	0,03-0,98
Peso 1000-1249 ³	0,05**	0,01-0,31
Peso 1250-1500 ³	0,03***	0,00-0,19
E.Gestacional ≥ 32 ⁴	0,15*	0,03-0,84
Apgar 1 ⁵ >0	1,38 NS	0,99-1,94
Apgar 5 ⁶ >1	0,57**	0,39-0,85

Tabla 17. Análisis multivariable. Modelo 1a: variables relacionadas con el momento del parto: gestación múltiple, corticoides prenatales , peso, edad gestacional, Apgar al minuto y a los 5 minutos. NS no significativo * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.

1.Referencia gestación múltiple no. 2.Referencia corticoides prenatales no. 3.Referencia peso al nacimiento < 750 g. 4. Referencia edad gestacional < 26 semanas. 5. Referencia Apgar al minuto de 0. 6. Referencia Apgar a los 5 minutos de 1.

El modelo 1b (variables relacionadas con la reanimación) muestra un aumento de la mortalidad de 4,17 veces por cada punto de aumento del índice de CRIB a partir de 2.

En el modelo 1c (Variables relacionadas con la patología respiratoria) se aprecia un incremento de la mortalidad de 15,59 veces entre aquellos que precisaron ventilación mecánica convencional; de 3,71 veces para aquellos en que se aplicó ventilación de alta frecuencia y de 5,26 veces para los que necesitaron una FiO_2 máxima >80%.

El modelo 1b (variables relacionadas con la reanimación) muestra un aumento de la mortalidad de 4,17 veces por cada punto de aumento del índice de CRIB a partir de 2.

En el modelo 1c (Variables relacionadas con la patología respiratoria) se aprecia un incremento de la mortalidad de 15,59 veces entre aquellos que precisaron ventilación mecánica convencional; de 3,71 veces para aquellos en que se aplicó

ventilación de alta frecuencia y de 5,26 veces para los que necesitaron una FiO₂ máxima >80%.

MODELO 1 b	OR	IC 95%
CRIB $\geq 2^1$	4,17***	2,61-6,68
MODELO 1 c		
VMC ²	15,59*	1,78-136,18
VAF ³	3,71**	1,39-9,92
MAP máxima 8-12 ⁴	0,49 NS	0,18-1,32
FiO ₂ máxima >80% ⁵	5,26**	1,55-17,86
MODELO 1 d		
Ganancia p/d $\geq 11,45^6$	0,40***	0,28-0,58
Hipotensión ⁷	14,14***	4,10-48,75
MODELO 2		
Peso ⁸	0,25***	0,12-0,52
Gestación múltiple ⁹	6,80**	1,61-28,62
VAF ³	6,07*	1,25-29,58
FiO ₂ máxima >80% ⁵	14,76**	2,32-94,06
MAP máxima >12 ⁴	3,09 NS	0,68-14,01

Tabla 18. Análisis multivariable. Modelo 1b: variables relacionadas con la reanimación: índice de CRIB. Modelo 1c: variables relacionadas con la patología respiratoria: ventilación mecánica convencional, ventilación de alta frecuencia oscilatoria, MAP máxima, FiO₂ máxima. Modelo 1d: variables relacionadas con la evolución y complicaciones: ganancia ponderal/día, hipotensión arterial. Modelo 2: variables significativas en los modelos previos: peso, gestación múltiple, ventilación de alta frecuencia, FiO₂ máxima, MAP máxima. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 *p<0,001. 1.Referencia CRIB<2. 2.Referencia VMC no/desconocido. 3. Referencia VAF no/desconocido. 4.Referencia MAP máxima<8. 5.Referencia FiO₂≤80%. 6.Referencia ganancia p/d<11,45 g. 7.Referencia no/desc. 8. Referencia peso<750 g. 9.Referencia gestación múltiple no.**

El modelo 1d (variables relacionadas con la evolución y complicaciones) indica un aumento del riesgo de mortalidad de 14,14 veces para la hipotensión arterial y una disminución del mismo de 0,40 veces cuando el incremento del peso/día es $\geq 11,45$ g. El modelo 2 muestra una disminución en el riesgo de muerte con el incremento de peso al nacimiento (0,25 veces). Aumentaron el riesgo de

mortalidad: la gestación múltiple (6,80 veces), la ventilación de alta frecuencia (6,07 veces) y la FiO₂ máxima \geq 80%.

FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD PRECOZ. ANÁLISIS BIVARIABLE.

En la tabla 19 se observa el efecto protector del nacimiento con mayor peso y mayor edad gestacional.

Peso	Total	Exitus N (%)	OR	IC 95%
<750	28	13 (46,43%)	1 [#]	
750-999	56	8 (14,29%)	0,19**	0,07-0,55
1000-1249	58	5 (8,62%)	0,11***	0,03-0,35
1250-1500	88	2 (2,27%)	0,03***	0,01-0,13
Edad gestacional				
<26	22	9 (40,91%)	1 [#]	
26-27	52	12 (23,08%)	0,43 NS	0,14-1,26
28-29	44	3 (6,82%)	0,10**	0,02-0,45
30-31	54	4 (7,41%)	0,11***	0,03-0,43
Sexo				
Femenino	122	13 (10,66%)	1 [#]	
Masculino	107	15 (14,02%)	1,37 NS	0,62-3,02
Gestación múltiple				
No	154	16 (10,39%)	1 [#]	
Sí	76	12 (15,79%)	1,62 NS	0,72-3,62
Corticoides prenatal				
No	81	16 (19,75%)	1 [#]	
Parcial	49	4 (8,16%)	0,36 NS	0,11-1,15
Completo	70	1 (1,43%)	0,06**	0,01-0,46
Desconocido	30	7 (23,33%)	1,24 NS	0,45-3,39

Tabla 19. Análisis bivariable. Peso, edad gestacional, sexo, gestación múltiple, corticoides prenatales. [#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

No resultaron significativos la pertenencia al sexo masculino ni la gestación múltiple. La administración completa de corticoides prenatales disminuyó el riesgo de muerte precoz en 0,06 veces, mientras su administración parcial no resultó significativa.

Apgar 1	Total	Exitus N (%)	OR	IC 95%
0	2	2 (100%)	1 [#]	
>0	214	24 (11,21%)	0,85***	0,72-0,99
Apgar 5				
1	1	1 (100%)	1 [#]	
>1	190	22 (11,60%)	0,74***	0,59-0,93
O₂ parto				
No/Desconocido	40	1 (2,50%)	1 [#]	
Sí	190	27 (14,21%)	6,46 NS	0,85-4,90
TET parto				
No/Desconocido	126	4 (3,17%)	1 [#]	
Sí	104	24 (23,08%)	9,15***	3,06-27,36
Masaje C parto				
No/Desconocido	224	23 (10,27%)	1 [#]	
Sí	6	5 (83,33%)	43,69***	4,89-390,3
Adrenalina parto				
No/Desconocido	223	23 (10,31%)	1 [#]	
Sí	7	5 (71,43%)	21,74***	3,99-118,4
CRIB				
<2	56	2 (3,57%)	1 [#]	
5-9	51	5 (9,80%)	2,93 NS	0,54-15,84
>9	37	16 (43,24%)	20,57***	4,35-97,30

Tabla 20. Análisis bivariable. Apgar al minuto y a los 5 minutos, O₂ parto, tet parto, masaje cardíaco parto, adrenalina parto y CRIB. [#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

La mayor puntuación en el test de Apgar disminuyó el riesgo de muerte precoz 0,85 veces al minuto y 0,74 a los 5 minutos. Las maniobras de reanimación tras el parto incrementaron el riesgo de muerte precoz, efecto muy notable si el RN precisa masaje cardíaco, con una OR de 43,69. El índice de CRIB >9 aumentó 20,57 veces el riesgo de muerte en los primeros 7 días de vida (Tabla 20).

La CPAP nasal disminuyó 0,16 veces el riesgo de mortalidad precoz mientras que lo incrementaron: la necesidad de ventilación mecánica convencional (20,19 veces), la ventilación de alta

frecuencia (9,90 veces). También se mostraron como factores de riesgo de muerte precoz la FiO₂ máxima >80%, con un incremento de 26,47 veces, y una presión media en la vía aérea >12 cm de H₂O (OR 16,8). La administración de surfactante incrementó el riesgo de muerte en la primera semana, así como la administración de más de una dosis (Tabla 21).

CPAP	Total	Exitus N (%)	OR	IC 95%
No/Desconocido	141	25 (17,73%)	1 [#]	
Sí	88	3 (3,41%)	0,16**	0,05-0,56
VMC				
No/Desconocido	87	1 (1,15%)	1 [#]	
Sí	142	27 (19,01%)	20,19**	2,69-151,50
VAF				
No/Desconocido	184	11 (5,98%)	1 [#]	
Sí	44	17 (38,64%)	9,90***	4,19-23,40
FiO₂ máxima				
≤80%	101	1 (0,99%)	1 [#]	
>80%	129	27 (20,93%)	26,47***	3,53-198,48
MAP máxima				
<8	86	2 (2,33%)	1 [#]	
8-12	44	3 (6,82%)	3,07 NS	0,49-19,11
>12	49	14 (28,57%)	16,8***	3,63-77,83
Surfactante				
No/Desconocido	124	3 (2,42%)	1 [#]	
Sí	106	25 (23,58%)	12,45***	3,64-42,60
NºDosis surfact				
0	130	6 (4,62%)	1 [#]	
1	69	12 (17,39%)	4,35**	1,55-12,17
>1	31	10 (32,26%)	9,84***	3,23-29,94
Hora 1ª surfact				
No surfactante	133	6 (4,51%)	1 [#]	
1ª hora	69	16 (23,19%)	6,39***	2,37-17,22
>1 hora	28	6 (21,43%)	5,77**	1,71-19,53

Tabla 21. Análisis bivariante. CPAP, VMC , VAF, FiO₂ máxima, MAP máxima, surfactante, nº de dosis de surfactante, hora de la 1ª dosis de surfactante.

[#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

La hipotensión arterial y el uso de inotrópicos aumentaron de forma notable el riesgo de muerte precoz (28,09 y 25,29 veces

respectivamente) así como la presencia de enfermedad de membrana hialina (OR 17,34). No resultaron significativos el ductus arterioso persistente, el neumotórax y la enterocolitis necrotizante (Tabla 22).

Inotrópicos	Total	Exitus N (%)	OR	IC 95%
No	92	1 (1,09%)	1 [#]	
Sí	123	27 (21,95%)	25,29**	3,41-192,21
Hipotensión				
No/Desconocido	104	1 (0,96%)	1 [#]	
Sí	126	27 (21,43%)	28,09***	3,75-210,62
Ductus				
No/Desconocido	190	27 (14,21%)	1 [#]	
Sí	40	1 (2,50%)	0,15 NS	0,02-1,17
EMH				
No/Desconocido	80	1 (1,25%)	1 [#]	
Sí	150	27 (18%)	17,34**	2,31-130,18
Neumotórax				
No/Desconocido	219	26 (11,87%)	1 [#]	
Sí	11	2 (18,18%)	1,65 NS	0,34-8,06
ECN				
No/Desc	213	27 (12,68%)	1 [#]	
Sí	17	1 (5,88%)	0,43 NS	0,05-3,38

Tabla 22. Análisis bivariable. Inotrópicos, hipotensión, ductus persistente, EMH, neumotórax, ECN. [#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

La sepsis precoz incrementó 2,73 veces el riesgo de muerte precoz, mientras que lo disminuyó la sepsis tardía, la sepsis por *Staphilococcus epidermidis* y la ganancia ponderal $\geq 11,45$ g/d. No influyeron significativamente la sepsis por hongos, la hemorragia peri-intraventricular ni la leucomalacia periventricular (Tabla 23).

Sepsis precoz	Total	Exitus N (%)	OR	IC 95%
No/Desconocido	201	21 (10,45%)	1 [#]	
Sí	29	7 (24,14%)	2,73*	1,04—7,14
Sepsis tardía				
No/Desconocido	113	25 (22,12%)	1 [#]	
Sí	117	3 (2,56%)	0,09***	0,03-0,32
Sepsis Staph.				
No/Desconocido	159	27 (16,98%)	1 [#]	
Sí	71	1 (1,41%)	0,07**	0,01-0,52
Sepsis hongos				
No/Desconocido	192	27 (14,06%)	1 [#]	
Sí	38	1 (2,63%)	0,16 NS	0,02-1,25
HIV				
Grado 0	197	27 (13,71%)	1 [#]	
Grado >0	33	1 (3,03%)	0,20 NS	0,02-1,50
LPV				
No	208	27 (12,98%)	1 [#]	
Ecogén/quística	22	1 (4,55%)	0,32 NS	0,04-2,47
Ganancia p/d				
<11,45	52	24 (46,15%)	1 [#]	
≥11,45	178	4 (2,25%)	0,24***	0,14-0,43

Tabla 23. Análisis bivariable. Sepsis precoz, sepsis tardía, sepsis por *Staphylococcus epidermidis*, sepsis por hongos, HIV, LPV, ganancia p/d. [#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD PRECOZ. ANÁLISIS MULTIVARIABLE.

El modelo 1a nos muestra la disminución del riesgo de muerte en los primeros 7 días de vida debida a un mayor peso al nacimiento (0,51 veces) y a una mayor puntuación de Apgar a los 5 minutos (0,60 veces).

En el modelo 1b se aprecia el incremento de riesgo de muerte precoz con puntuaciones más altas en el índice de CRIB (3,74 veces).

El modelo 1c informa de un aumento de 4,32 veces de riesgo de mortalidad precoz con la utilización de la ventilación de alta frecuencia.

MODELO 1a	OR	IC 95%
Apgar 5 >1 ¹	0,60***	0,46-0,79
Peso ≥750 ²	0,51*	0,29-0,90
Corticoides completo ³	0,19 NS	0,02-1,59
MODELO 1b		
CRIB ≥2 ⁴	3,74***	2,00-6,99
Adrenalina parto ⁵	7,24 NS	0,84-62,12
MODELO 1c		
VAF ⁶	4,32*	1,40-13,32
Surfactante ⁷	4,08 NS	0,82-20,44
FiO ₂ >80% ⁸	6,96 NS	0,80-60,32
MODELO 1d		
Hipotensión ⁹	19,81*	2,50-156,78
Ductus ¹⁰	0,09*	0,01-0,75
HIV ¹¹	0,12 NS	0,01-1,01
EMH ¹²	8,80 *	1,03-75,07
Sepsis precoz ¹³	2,99 NS	0,91-9,84
MODELO 2		
VAF ⁶	5,36*	1,21-23,72
CRIB ≥2 ⁴	2,42 NS	0,97-6,05
Ductus ¹⁰	0,12 NS	0,01-1,23
Peso ²	0,61 NS	0,29-1,29
HIV ¹¹	0,12 NS	0,01-1,26
Surfactante ⁷	4,25 NS	0,64-27,98

Tabla 24. Análisis multivariable. Modelo 1a: variables relacionadas con el momento del parto: Apgar a los 5 minutos, peso, corticoides completo. Modelo 1 b: variables relacionadas con la reanimación: índice de CRIB, adrenalina parto. Modelo 1 c: variables relacionadas con la patología respiratoria: VAF, surfactante, FiO₂ máxima >80%. Modelo 1 d: variables relacionadas con la evolución y complicaciones: hipotensión arterial, ductus, HIV, EMH, sepsis precoz. Modelo 2: variables significativas en los modelos previos: VAF, índice de CRIB, ductus, peso, HIV, surfactante. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001. 1.Referencia Apgar 5=1. 2.Referencia peso <750 g. 3. Referencia corticoides no. 4.Referencia CRIB<2. 5.Referencia adrenalina no/desc. 6.Referencia VAF no/Desc. 7.Referencia surfactante no/Desc. 8.Referencia FiO₂≤80%. 9.Referencia hipotensión no/Desc. 10.Referencia ductus no/Desc. 11.Referencia HIV grado 0. 12.Referencia EMH no/Desc. 13.Referencia sepsis precoz no/Desc.

La hipotensión aumentó 19,81 veces el riesgo de muerte precoz y la enfermedad de membrana hialina lo incrementó 8,80 veces. La presencia de ductus arterioso resultó un factor protector (Modelo 1d).

En el modelo 2 sólo resultó significativo el empleo de ventilación de alta frecuencia, con un incremento del riesgo de muerte de 5,36 veces.

FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD TARDÍA Y POSNEONATAL. ANÁLISIS BIVARIABLE.

En la tabla 25 se observa la disminución progresiva del riesgo de muerte posterior al 7º día con el incremento de peso y la edad gestacional al nacimiento. La mortalidad fue 2,58 veces más frecuente en niños que en niñas, mientras que la gestación múltiple y la administración prenatal de corticoides no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Peso	Total	Exitus N (%)	OR	IC 95%
<750	28	9 (32,14%)	1 [#]	
750-999	56	12 (21,43%)	0,22*	0,06-0,75
1000-1249	58	5 (8,62%)	0,07***	0,02-0,28
1250-1500	88	3 (3,41%)	0,02***	0,01-0,11
Edad gestacional				
<26	22	5 (22,72%)	1 [#]	
26-27	52	11 (21,15%)	0,61 NS	0,16-2,26
28-29	44	7 (15,91%)	0,33 NS	0,08-1,31
30-31	54	4 (7,41%)	0,14*	0,03-0,63
≥32	58	2 (3,45%)	0,06**	0,01-0,34
Sexo				
Femenino	122	10 (8,20%)	1 [#]	
Masculino	107	19 (17,76%)	2,58*	1,13-5,87
Gestación múltiple				
No	154	16 (10,40%)	1 [#]	
Sí	76	13 (17,10%)	1,94 NS	0,87-4,33
Corticoides prenatal				
No	81	12 (14,81%)	1 [#]	
Parcial	49	6 (12,24%)	0,68 NS	0,23-1,97
Completo	70	8 (11,43%)	0,58 NS	0,22-1,52
Desconocido	30	3 (10%)	0,66 NS	0,17-2,60

Tabla 25. Análisis bivariable. Peso, edad gestacional, sexo, gestación múltiple, corticoides prenatales.

[#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

O₂ parto	Total	Exitus N (%)	OR	IC 95%
No/Desconocido	40	2 (5%)	1 [#]	
Sí	190	27 (14,21%)	3,67 NS	0,83-16,16
TET parto				
No/Desconocido	126	12 (9,52%)	1 [#]	
Sí	104	17 (16,35%)	2,47*	1,11-5,51
CRIB				
<2	56	1 (1,78%)	1 [#]	
2-4	44	1 (2,27%)	1,23 NS	0,07-20,29
5-9	51	12 (23,53%)	18,70**	2,32-150,47
>9	37	8 (21,62%)	32,61**	3,74-284,39

Tabla 26. Análisis bivariable. O₂ parto, tet parto e índice de CRIB.

[#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

CPAP	Total	Exitus N (%)	OR	IC 95%
No/Desconocido	141	12 (8,51%)	1 [#]	
Sí	88	16 (18,18%)	2,01 NS	0,89-4,51
VAF				
No/Desconocido	184	15 (8,15%)	1 [#]	
Sí	44	13 (29,54%)	9,78***	3,89-24,59
FiO₂ máxima				
≤80%	101	3 (2,97%)	1 [#]	
>80%	129	26 (20,15%)	11,06***	3,23-37,94
MAP máxima				
<8	86	2 (2,32%)	1 [#]	
8-12	44	8 (18,18%)	9,93**	2,00-49,29
>12	49	15 (30,61%)	30,75***	6,45-145,50
Surfactante				
No/Desconocido	124	7 (5,64%)	1 [#]	
Sí	106	22 (20,75%)	6,07***	2,45-15,04
NºDosis surfact				
0	130	7 (5,38%)	1 [#]	
1	69	15 (21,74)	5,97***	2,28-15,65
>1	31	7 (22,58%)	8,36***	2,55-27,34
Hora 1ª surfact				
No surfactante	133	8 (6,01%)	1 [#]	
1ª hora	69	15 (21,74%)	5,87***	2,31-14,92
>1 hora	28	6 (21,43%)	5,57**	1,71-18,16

Tabla 27. Análisis bivariante. CPAP, VAF, FiO₂ máxima, MAP máxima, surfactante, nº de dosis de surfactante, hora de la 1ª dosis de surfactante.

[#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

La necesidad de intubación endotraqueal en la reanimación incrementó el riesgo de muerte en 2,47 veces en este periodo, así como un índice de CRIB ≥ 5 con una OR de 32,61 para un CRIB >9 (Tabla 26).

Incrementaron el riesgo de muerte tardía y posneonatal la ventilación de alta frecuencia (9,78 veces), la FiO₂ máxima >80% (11,06 veces), el incremento de presión media en la vía aérea (30,75 veces con MAP >12 cm de H₂O), la necesidad de surfactante (6,07

veces), así como la utilización de más de una dosis del mismo (8,36 veces) (Tabla 27).

Inotrópicos	Total	Exitus N (%)	OR	IC 95%
No	92	0 (0%)	1 [#]	
Sí	123	27 (21,95%)	2,65 e ^{7***}	5553772-1,26e ⁸
Hipotensión				
No/Desconocido	104	2 (1,92%)	1 [#]	
Sí	126	27 (21,43%)	18,94***	4,36-82,18
Ductus				
No/Desconocido	190	22 (11,58%)	1 [#]	
Sí	40	7 (17,5%)	1,40 NS	0,55-3,56
Ductus F				
No/Desconocido	202	23 (11,39%)	1 [#]	
Indom/ibuprof	28	6 (21,43%)	1,79 NS	0,66-4,88
Ductus Q				
No/Desconocido	222	28 (12,61%)	1 [#]	
Sí	8	1 (12,50%)	0,85 NS	0,10-7,15
EMH				
No/Desconocido	80	5(6,25%)	1 [#]	
Sí	150	24 (16%)	3,59*	1,31-9,84
Neumotórax				
No/Desconocido	219	26 (11,87%)	1 [#]	
Sí	11	3 (27,27%)	3,21 NS	0,76-13,64
ECN				
No/Desc	213	21 (9,86%)	1 [#]	
Sí	17	8 (47,06%)	7,86***	2,67-23,13

Tabla 28. Análisis bivariable. Inotrópicos, hipotensión, ductus persistente, ductus F, ductus Q, EMH, neumotórax, ECN. [#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

La mortalidad entre los niñ@s mayores de 7 días fue 18,94 veces más frecuente entre los que sufrieron hipotensión arterial y 7,86 veces superior entre aquellos con enterocolitis necrotizante (Tabla 28).

Sepsis precoz	Total	Exitus N (%)	OR	IC 95%
No/Desconocido	201	26 (12,93%)	1 [#]	
Sí	29	3 (10,34%)	0,93 NS	0,26-3,38
Sepsis tardía				
No/Desconocido	113	2 (1,77%)	1 [#]	
Sí	117	27 (23,08%)	13,34***	3,08-57,86
Sepsis Staph.				
No/Desconocido	159	15 (9,43%)	1 [#]	
Sí	71	14 (19,72%)	1,95 NS	0,88-4,32
Sepsis hongos				
No/Desconocido	192	19 (9,89%)	1 [#]	
Sí	38	10 (26,31%)	2,85*	1,19-6,78
HIV				
Grado 0	197	17 (8,63%)	1 [#]	
Grado >0	33	12 (36,36%)	5,40***	2,25-12,94
LPV				
No	208	24 (11,54%)	1 [#]	
Ecogén/quística	22	5 (22,73%)	2,04 NS	0,68-6,09
ROP				
No/Desconocido	208	28 (13,46%)	1 [#]	
Sí	22	1 (4,54%)	0,26 NS	0,03-2,00
NParenteral 28				
No/Desconocido	197	20 (10,15%)	1 [#]	
Sí	33	9 (27,27%)	2,79*	1,14-6,85
Ganancia p/d				
<11,45	52	19 (36,54%)	1 [#]	
≥11,45	178	10 (5,62%)	0,36***	0,23-0,56

Tabla 29. Análisis bivariable. Sepsis precoz, sepsis tardía, sepsis por Staphilococcus epidermidis, sepsis por hongos, HIV, LPV, ganancia p/d.
[#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

La infección incrementó el riesgo de muerte, resultando significativo en los casos de sepsis tardía (mortalidad 13,34 veces mayor) y sepsis por hongos (OR 2,85). También incrementó el riesgo de muerte la necesidad de nutrición parenteral a los 28 días, mientras que resultó protectora la ganancia ponderal diaria $\geq 11,45$ g (Tabla 29).

FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD TARDÍA Y POSNEONATAL. ANÁLISIS MULTIVARIABLE.

MODELO 1a	OR	IC 95%
Peso $\geq 750^1$	0,28***	0,14-0,56
Gestación múltiple ²	3,60*	1,15-11,28
Edad gestacional $\geq 26^3$	0,68 NS	0,40-1,13
Sexo masculino ⁴	2,09 NS	0,71-6,10
MODELO 1b		
CRIB $\geq 2^5$	4,99***	2,42-10,31
TET parto ⁶	0,44 NS	0,13-1,43
MODELO 1c		
VAF ⁷	3,60*	1,27-10,19
FiO ₂ >80% ⁸	3,56 NS	0,92-13,73
MODELO 1d		
Hipotensión ⁹	14,23***	2,97-68,08
ECN ¹⁰	4,72*	1,23-18,11
Ductus ¹¹	0,07*	0,01-0,87
Ductus F ¹²	6,89 NS	0,54-88,38
HIV ¹³	5,79**	1,63-20,61
LPV ¹⁴	0,37 NS	0,08-1,68
Ganancia p/d >11,45 ¹⁵	0,56*	0,34-0,93
MODELO 2		
Peso ¹	0,16***	0,06-0,43
Edad gestacional ³	1,97 NS	0,94-4,10
Gestación múltiple ²	3,58 NS	0,99-12,96
Sexo masculino ⁴	9,25**	2,14-40,05
VAF ⁷	24,42***	5,10-117,02
FiO ₂ >80% ⁸	12,68*	1,77-90,78
Ductus ¹¹	0,30 NS	0,07-1,38
ECN ¹⁰	10,90*	1,69-70,46
Ganancia p/d >11,45 ¹⁵	0,53 NS	0,27-1,02

Tabla 30. Análisis multivariante. Modelo 1a: variables relacionadas con el momento del parto: peso, gestación múltiple, edad gestacional, sexo masculino. Modelo 1 b: variables relacionadas con la reanimación: índice de CRIB, TET parto. Modelo 1 c: variables relacionadas con la patología respiratoria: VAF, FiO₂ máxima >80%. Modelo 1 d: variables relacionadas con la evolución y complicaciones: hipotensión arterial, ECN, ductus, ductus F, HIV, LPV, ganancia p/d >11,45. Modelo 2: variables significativas en los modelos previos: peso, edad gestacional, gestación múltiple, sexo masculino, VAF, FiO₂ >80%, ductus, ECN, ganancia p/d >11,45. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001. 1.Referencia peso<750 g. 2.Referencia gestación múltiple no. 3.Referencia edad gestacional<26 semanas. 4.Referencia sexo femenino. 5.Referencia CRIB<2. 6.Referencia TET parto no/desc. 7.Referencia VAF no/desc. 8.Referencia FiO₂ \leq 80%. 9.Referencia hipotensión no/desc. 10.Referencia ECN no/desc. 11.Referencia ductus no/desc. 12.Referencia ductus farmacológico no/desc. 13.Referencia HIV grado 0. 14. Referencia LPV no. 15.Referencia ganancia p/d \leq 11,45 g.

En el modelo 1a el mayor peso al nacimiento disminuyó el riesgo de muerte después del séptimo día de vida (0,28 veces). La gestación múltiple incrementó el riesgo de muerte (3,60 veces).

El modelo 1b muestra un aumento del riesgo de muerte de 4,99 veces para aquellos con un índice de CRIB ≥ 2 .

En el modelo 1c incrementó el riesgo de muerte la necesidad de ventilación de alta frecuencia (3,60 veces).

En el modelo 1d se observan como factores de incremento de riesgo de muerte: la hipotensión (14,23 veces), la enterocolitis necrotizante (4,72 veces) y la hemorragia peri-intraventricular (5,79 veces). Disminuyó el riesgo de muerte la presencia de ductus arterioso persistente (0,07 veces) y la ganancia ponderal/día $\geq 11,45$ g.

El modelo 2 indica una disminución del riesgo de mortalidad a partir del día 7 con un peso ≥ 750 g. Aumentaron el riesgo de muerte: ser niño (9,25 veces), precisar ventilación de alta frecuencia (24,42 veces), la FiO₂ máxima $>80\%$ (12,68 veces) y la enterocolitis necrotizante (10,90 veces).

FACTORES ASOCIADOS CON LA ESTANCIA PROLONGADA. ANÁLISIS BIVARIABLE.

Se consideró estancia prolongada cuando la permanencia en la unidad de cuidados intensivos neonatales superó el percentil 75, en nuestra serie 43 días. Cumplieron esta condición 54 niños, que tuvieron una estancia media de $80,07 \pm 35,61$ días (rango entre 45 y 240 días).

Tanto el mayor peso al nacimiento como la edad gestacional más avanzada disminuyeron el riesgo de estancia prolongada,

aunque el primero lo hizo de manera no significativa. Tampoco resultaron significativos ser niño frente a niña, la gestación múltiple ni la administración de corticoides prenatales (Tabla 31).

Peso	Total	Estancia prolongada N (%)	OR	IC 95%
<750	28	6 (21,43%)	1 [#]	
≥750	202	60 (29,70%)	0,78 NS	0,59-1,02
E. gestacional				
<26	22	6 (27,27%)	1 [#]	
≥26	208	60 (28,85%)	0,20*	0,05-0,79
Sexo				
Femenino	122	34 (27,87%)	1 [#]	
Masculino	107	32 (29,91%)	1,10 NS	0,62-1,96
G.Múltiple				
No	154	47 (30,52%)	1 [#]	
Sí	76	19 (25%)	0,76 NS	0,41-1,41
Corticoides				
No	81	18 (22,22%)	1 [#]	
Parcial	49	15 (30,61%)	1,54 NS	0,69-3,44
Completo	70	19 (27,14%)	1,30 NS	0,62-2,74
Desconocido	30	14 (46,67%)	3,06 NS	1,26-7,44

Tabla 31. Análisis bivariante. Peso, edad gestacional, sexo, gestación múltiple y corticoides prenatales.

[#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

La mayor puntuación en el test de Apgar al minuto disminuyó el riesgo de estancia prolongada en 0,84 veces. Aumentaron el riesgo de estancia prolongada la intubación endotraqueal en la reanimación (2,40 veces) y la mayor puntuación en el índice de CRIB (Tabla 32).

La estancia prolongada fue más frecuente cuando se utilizó CPAP nasal (3,36 veces), cuando se precisó oxígeno suplementario (6,07 veces), con ventilación mecánica convencional (3,83 veces),

con FiO₂ máxima $\geq 80\%$ (2,24 veces), con presión máxima en la vía aérea entre 8-12 cm de H₂O (14,60 veces) y >12 cm de H₂O (7,74 veces), cuando se administró surfactante (3 veces) y cuando la primera dosis de surfactante se administró cuando el neonato tenía más de 1 hora de vida (3,40 veces) (Tabla 33).

Apgar 1	Total	Estancia prolongada N (%)	OR	IC 95%
0	2	0 (0%)	1 [#]	
>0	214	59 (27,57%)	0,84**	0,75-0,95
Apgar 5				
1	1	0 (0%)	1 [#]	
>1	190	46 (24,21%)	0,99 NS	0,84-1,17
O₂ parto				
No/Desconocido	40	8 (20%)	1 [#]	
Sí	190	58 (30,53%)	1,76 NS	0,76-4,05
TET parto				
No/Desconocido	126	26 (20,63%)	1 [#]	
Sí	104	40 (38,46%)	2,40**	1,34-4,31
Masaje C parto				
No/Desconocido	224	65 (29,02%)	1 [#]	
Sí	6	1 (16,67%)	0,49 NS	0,06-4,27%
Adrenalina parto				
No/Desconocido	223	64 (28,70%)	1 [#]	
Sí	7	2 (28,57%)	0,99 NS	0,19-5,25
CRIB				
<2	56	4 (7,14%)	1 [#]	
2-4	44	13 (29,55%)	5,45**	1,63-18,20
5-9	51	18 (35,29%)	7,09***	2,20-22,80
>9	37	12 (32,43%)	6,24**	1,83-21,31

Tabla 32. Análisis bivariable. Apgar 1, Apgar 5, O₂ parto, tet parto, masaje cardíaco parto, adrenalina parto e índice de CRIB. [#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

También se incrementó con la hipotensión arterial (2 veces), la administración de inotrópicos (3 veces) y cuando ésta no se conocía (13,93 veces), con la persistencia del ductus arterioso (3,13 veces), cuando se administró tratamiento farmacológico para su cierre (3,42 veces) y cuando su cierre fue quirúrgico (19,34 veces) y con la enfermedad de membrana hialina (4,83 veces) (Tabla 34).

CPAP	Total	Estancia prolongada N (%)	OR	IC 95%
No/Desconocido	141	27 (19,15%)	1 [#]	
Si	88	39 (44,32%)	3,36***	1,85-6,09
Oxígeno				
No/Desconocido	28	2 (7,14%)	1 [#]	
Si	201	64 (31,84%)	6,07*	1,40-26,37%)
VMC				
No/Desconocido	87	12 (13,79%)	1 [#]	
Si	142	54 (38,03%)	3,83***	1,91-7,70
VAF				
No/Desconocido	184	53 (28,80%)	1 [#]	
Si	44	13 (29,55%)	1,04 NS	0,50-2,13
FiO₂ máxima				
≤80%	101	20 (19,80%)	1 [#]	
>80%	129	46 (35,66%)	2,24**	1,22-4,12
MAP máxima				
<8	86	6 (6,98%)	1 [#]	
8-12	44	23 (52,27%)	14,60***	5,27-40,45
>12	49	18 (36,73%)	7,74***	2,81-21,31
Surfactante				
No/Desconocido	124	23 (18,55%)	1 [#]	
Si	106	43 (40,57%)	3,00***	1,65-5,44
NºDosis surfact				
0	130	26 (20%)	1 [#]	
1	69	31 (44,93%)	3,26***	1,72-6,19
>1	31	9 (29,03%)	1,63 NS	0,67-3,97
Hora 1ª surfact				
No surfactante	133	27 (20,30%)	1 [#]	
1ª hora	69	26 (37,68%)	2,37**	1,24-4,52
>1 hora	28	13 (46,43%)	3,40**	1,45-8,00

Tabla 33. Análisis bivariante. CPAP, oxígeno,VMC, VAF, FiO₂ máxima, MAP máxima, surfactante, n° de dosis de surfactante, hora de la 1ª dosis de surfactante.

[#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

La sepsis precoz incrementó el riesgo de estancia prolongada en 2,27 veces. También lo incrementaron: la sepsis tardía (8,22 veces), la sepsis por *Staphylococcus epidermidis* (4,88 veces), la sepsis por hongos (6,12 veces), la hemorragia peri-intraventricular (5,05 veces), la leucomalacia periventricular (11,03 veces), la retinopatía de la prematuridad (11,03 veces) y la nutrición

parenteral a los 28 días (9,84 veces). La ganancia ponderal/día $\geq 11,45$ g no resultó significativa (Tabla 35).

Inotrópicos	Total	Estancia prolongada N (%)	OR	IC 95%
No	92	14 (15,22%)	1 [#]	
Sí	123	42 (34,15%)	3,00**	1,46-5,70
Desconocido	14	10 (71,43%)	13,93***	3,83-50,68
Hipotensión				
No/Desconocido	104	22 (21,15%)	1 [#]	
Sí	126	44 (34,92%)	2*	1,10-3,63
Ductus				
No/Desconocido	190	46 (24,21%)	1 [#]	
Sí	40	20 (50%)	3,13***	1,55-6,32
Ductus F				
No/Desconocido	202	51 (25,25%)	1 [#]	
Indom/ibuprof	28	15 (53,57%)	3,42**	1,52-7,66
Ductus Q				
No/Desconocido	222	59 (26,58%)	1 [#]	
Sí	8	7 (87,50%)	19,34**	2,33-160,51
EMH				
No/Desconocido	80	9 (11,25%)	1 [#]	
Sí	150	57 (38%)	4,83***	2,24-10,42
Neumotórax				
No/Desconocido	219	61 (27,85%)	1 [#]	
Sí	11	5 (45,45%)	2,16 NS	0,65-7,33
ECN				
No/Desc	213	62 (29,11%)	1 [#]	
Sí	17	4 (23,53%)	0,75 NS	0,23-2,39

Tabla 34. Análisis bivariable. Inotrópicos, hipotensión, ductus , ductus F, ductus Q, EMH, neumotórax, ECN. [#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

Sepsis precoz	Total	Estancia prolongada N (%)	OR	IC 95%
No/Desconocido	201	53 (26,37%)	1 [#]	
Sí	29	13 (44,83%)	2,27*	1,02-5,03
Sepsis tardía				
No/Desconocido	113	11 (9,73%)	1 [#]	
Sí	117	55 (47,01%)	8,22***	4,00-16,90
Sepsis Staph.				
No/Desconocido	159	29 (18,24%)	1 [#]	
Sí	71	37 (52,11%)	4,88***	2,64-9,03
Sepsis hongos				
No/Desconocido	192	42 (21,88%)	1 [#]	
Sí	38	24 (63,16%)	6,12***	2,91-12,87
HIV				
Grado 0	197	46 (23,35%)	1 [#]	
Grado >0	33	20 (60,61%)	5,05***	2,33-10,93
LPV				
No	208	49 (23,56%)	1 [#]	
Ecogén/quística	22	17 (77,27%)	11,03***	3,87-31,44
ROP				
Grado 0	208	49 (23,56%)	1 [#]	
Grado >0	22	17 (77,27%)	11,03***	3,87-31,44
NParenteral 28				
No/Des/No proc	197	42 (21,32%)	1 [#]	
Sí	33	24 (72,73%)	9,84***	4,25-22,76
Ganancia p/d				
<11,45	52	8 (15,38%)	1 [#]	
≥11,45	178	58 (32,58%)	0,82 NS	0,64-1,05

Tabla 35. Análisis bivariante. Sepsis precoz, sepsis tardía, sepsis por Staphilococcus epidermidis, sepsis por hongos, HIV, LPV,ROP, nutrición parenteral a los 28 días, ganancia p/d. [#]Grupo de referencia. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

FACTORES ASOCIADOS CON LA ESTANCIA PROLONGADA. ANÁLISIS MULTIVARIABLE.

MODELO 1a	OR	IC 95%
Peso $\geq 750^1$	1,49 NS	0,83-2,68
Edad gestacional $\geq 26^2$	0,50**	0,32-0,78
Apgar 5 $> 1^3$	1,22 NS	0,94-1,59
CRIB $\geq 2^4$	1,40 NS	0,85-2,29
MODELO 1b		
CPAP ⁵	2,39*	1,07-5,33
FiO ₂ $> 80\%^6$	0,38 NS	0,13-1,13
MAP máxima 8-12 ⁷	22,37***	5,91-84,67
MAP máxima $> 12^7$	11,30***	2,76-46,35
MODELO 1c		
Hipotensión ⁸	0,29**	0,12-0,73
EMH ⁹	2,91*	1,10-7,72
Ductus ¹⁰	0,46 NS	0,15-1,42
Ductus Q ¹¹	40,66**	2,96-558,89
Sepsis precoz ¹²	2,32 NS	0,80-6,67
Sepsis tardía ¹³	4,78***	1,88-12,16
Sepsis hongos ¹⁴	2,71*	1,00-7,30
LPV ¹⁵	4,73*	1,28-17,45
ROP ¹⁶	10,11***	2,60-39,28
Nparenteral 28 ¹⁷	4,43**	1,46-13,50

Tabla 36. Análisis multivariable. Modelo 1a: variables relacionadas con el momento del parto y la reanimación: peso, edad gestacional, Apgar 5 e índice de CRIB. Modelo 1b: variables relacionadas con la patología respiratoria: CPAP, FiO₂ máxima, MAP máxima Modelo 1c: variables relacionadas con la evolución y complicaciones: hipotensión, EMH, ductus, ductus Q, sepsis precoz, sepsis tardía, sepsis por hongos, LPV, ROP, nutrición parenteral a los 28. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 *p<0,001. 1.Referencia peso<750 g. 2.Referencia edad gestacional<26 semanas. 3. Referencia Apgar 5=1. 4.Referencia CRIB<2 5. Referencia CPAP no/desc. 6.Referencia FiO₂ $\leq 80\%$. 7.Referencia MAP<8. 8.Referencia hipotensión no/desc.9.Referencia EMH no/desc. 10.Referencia ductus no/desc. 11.Referencia ductus quirúrgico no/desc. 12.Referencia sepsis precoz no/desc. 13. Referencia sepsis tardía no/desc. 14.Referencia sepsis por hongos no/desc. 15.Referencia LPV no. 16.Referencia ROP grado 0. 17.Referencia nutrición parenteral a los 28 días no/desc/no procede.**

En el modelo 1a la edad gestacional ≥ 26 semanas disminuyó 0,50 veces la frecuencia de estancia prolongada.

En el modelo 1b se incrementó el riesgo de estancia prolongada cuando la presión media máxima en la vía aérea fue entre 8-12 cm de H₂O (22,37 veces) y cuando fue mayor de 12 (11,30 veces); también se incrementó con la CPAP nasal (2,39 veces).

En el modelo 1c aumentó la frecuencia de estancia prolongada con la enfermedad de membrana hialina (2,91 veces), la cirugía del ductus arterioso persistente (40,66 veces), la sepsis tardía (4,78 veces), la sepsis por hongos (2,71 veces), la leucomalacia periventricular (4,73 veces), la retinopatía de la prematuridad (10,11 veces) y la necesidad de nutrición parenteral a los 28 días de vida (4,43 veces).

MODELO 2	OR	IC 95%
Corticoides parcial ¹	11,53**	2,23-59,58
Corticoides completo ¹	4,78*	1,04-21,95
Corticoides desconocido ¹	57,61**	3,03-1095,92
Surfactante ²	2,71 NS	0,62-11,81
MAP máxima 8-12 ³	11,37**	1,94-66,62
MAP máxima >12 ³	7,26*	1,08-48,75
Sepsis tardía ⁴	20,13***	4,44-91,25
Nparenteral 28 ⁵	8,30**	2,21-30,87
HIV ⁶	4,79*	1,13-20,27
Ganancia p/d $\geq 11,45$ ⁷	3,79***	1,78-8,07

Tabla 37. Análisis multivariable. Modelo 2: variables significativas en los modelos anteriores: Corticoides, surfactante, MAP máxima, sepsis tardía, nutrición parenteral a los 28 días, HIV, ganancia p/d. NS no significativo *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001. 1.Referencia corticoides no. 2.Referencia surfactante no/des. 3.Referencia MAP máxima <8. 4.Referencia sepsis tardía no/desc. 5.Referencia nutrición parenteral a los 28 días no/desc/no procede. 6.Referencia HIV grado 0. 7.Referencia ganancia p/d<11,45 g.

Cuando se incluyeron en un solo modelo todas las variables que en los pasos previos habían mostrado un efecto significativo, mostraron un efecto independiente, significativo y de riesgo

(aumento de la probabilidad de estancia prolongada): la administración parcial, completa y desconocida de corticoides prenatales (OR de 11,53; 4,78 y 57,61 respectivamente), la MAP máxima entre 8-12 cm de H₂O (OR 11,37) y >12 cm de H₂O (OR 7,26), la sepsis tardía (OR 20,13), la nutrición parenteral a los 28 días (OR 8,30), la hemorragia peri-intraventricular (OR 4,79) y la ganancia ponderal diaria $\geq 11,45$ g (OR 3,79).

DISCUSIÓN

Los RNMBP, menores de 1.500 g de peso al nacimiento, suponen el 1-2 % de todos los nacidos, pero, dada su mortalidad (15-20 %) y morbilidad elevadas (10-20 %) contribuyen en gran manera por un lado a la mortalidad neonatal e infantil²²⁵ y por otro, a la presencia de enfermedades crónicas y discapacidad durante la niñez, llegando muchos de ellos a la vida adulta. Este aspecto por sí solo, justifica la importancia del análisis periódico de los resultados no sólo a nivel nacional, también a nivel regional y de cada hospital para elaborar estrategias de mejora en la asistencia neonatal, y en el caso que nos ocupa, a los prematuros de muy bajo peso al nacimiento.

En nuestro estudio se ha evaluado la relación de los hallazgos clínicos e incidencias durante su estancia hospitalaria con la mortalidad, tanto global como en los primeros 7 días de vida y después de la primera semana. Así mismo se analizan los factores que contribuyen a una mayor estancia hospitalaria. Todo ello en un grupo de 232 niños (2 muertes intraparto), que representan la población de menores de 1500 g en la provincia de Granada en los años 2002, 2003 y 2004. La mayoría (216) nacieron en los Hospitales de referencia (Virgen de las Nieves y San Cecilio).

Como se describe en la introducción, las tasas de prematuridad han aumentado en toda Europa de 4-5% a 7-7,5%²²⁶, siendo actualmente la incidencia de prematuridad de entre el 5-10% en la mayoría de los países desarrollados²²⁷. En estados Unidos ha aumentado en las últimas 2 décadas del 9 al 12%. La incidencia de RN de muy bajo peso se mantiene en torno a un 1-2%²²⁸. Una de las causas más importantes del aumento de prematuridad y RN de muy

bajo peso es la fecundación in vitro y los partos múltiples. La incidencia de RN de muy bajo peso al nacimiento en nuestro periodo de estudio fue del 1,14%, algo menor que lo referenciado en la literatura^{4,41}.

Análisis descriptivo:

Como en otras series publicadas sobre RNMBP^{212,229}, el peso medio de la población estudiada fue de 1101,13 g (con un 36,5 % de peso inferior a 1000 g) y la edad gestacional de 29,20 semanas (32,2% \leq 27 semanas). Un 34,78% de los nacimientos correspondieron a una gestación múltiple, destacando 26 parejas de gemelos, 8 de trillizos y un parto cuádruple. Prácticamente la mitad fueron niñas (52,60%) y la otra mitad niños (47,4%). La estancia media en la unidad de cuidados intensivos neonatales fue 33 días, con una estancia $>$ 43 días en el 28,70%. El 15% de los pacientes fueron concebidos mediante técnicas de fertilización in vitro.

El uso de corticoides prenatales administrados a la madre se inició en la década de los años 80, pero en el año 1995 en Estados Unidos sólo el 18% de mujeres con parto prematuro los recibieron³⁹. La implantación de esta medida y su cumplimiento han tenido una distribución desigual en cada país. En los años analizados en nuestro medio, la maduración previa con corticoides fue completa sólo en el 30% y parcial en el 21%, resultados parecidos a la encontrada en el estudio publicado por Vals i Soler en 2003⁴¹, ya que el 52,5% de los recién nacidos de muy bajo peso recibieron al menos una dosis de corticoides prenatales, el 28,8% un ciclo completo y el 9,3% más de uno.

Esta medida en los últimos años ha mejorado ya que está ampliamente demostrado que la inducción farmacológica de la

madurez pulmonar fetal con corticoides es la intervención que más ha cambiado el pronóstico de estos niños, al disminuir en el 50% el riesgo de SDR y en el 40% el de muerte^{38, 230}. En Europa y en España en particular, la situación es mejor, pero dista mucho de ser óptima. En Europa no existe consenso para su utilización, por lo que hay una gran variabilidad en las tasas de exposición a corticoides, que oscilan del 80 al 90% en los países escandinavos, a no más del 40% en otros⁴⁰. Existen en la actualidad suficiente evidencias científicas para no recomendar el uso de ciclos repetidos de corticoides ya que aunque puede disminuir la gravedad del distrés respiratorio⁴⁵, parece demostrada la irreversibilidad de la madurez pulmonar fetal inducida con un ciclo⁴⁶ y su uso repetido puede comprometer el desarrollo cerebral fetal⁴⁷ y además no previene el desarrollo posnatal de displasia broncopulmonar⁴⁸.

Según Hillier et al.⁷, cerca del 30% de los casos con RPMP, la infección es previa a la rotura de membranas, en nuestro trabajo se utilizó antibioterapia en el embarazo y/o parto en el 39% de las madres. La rotura de la bolsa mayor de 12 horas se produjo en el 28% de los casos siendo ésta la causa de administración de antibióticos maternos. Cada vez se otorga mayor importancia a las infecciones maternas como causa de parto prematuro y este aspecto introduciría las indicaciones de tratamiento de la madre con amenaza de parto prematuro, tanto con bolsa rota como con bolsa íntegra¹¹.

Una de los temas más controvertidos en neonatología es el tipo de parto recomendado en los PMBP. Según el estudio de Jonas y cols⁵⁹, sobre la relación entre el nacimiento por cesárea y la mortalidad neonatal en estos RN, ésta no incrementa la supervivencia de los RN prematuros con peso superior a 750g (sí incrementa la supervivencia en

los de peso inferior), si no se producen complicaciones obstétricas. No obstante concluyen que la posibilidad del efecto protector de la cesárea en la supervivencia de presentaciones difíciles/nalgas y de los de PMBN con peso entre 500-749g requiere más estudios. En esta línea va el hecho de que sean más frecuentes las cesáreas que los partos vaginales entre los menores de 1500g⁶⁰, en nuestros pacientes el 67% de los niños nacieron mediante cesárea.

La reanimación de estos RN en el momento del nacimiento ha sido siempre motivo de especial preocupación. Las indicaciones para ventilación son apnea o gasping, pobre esfuerzo respiratorio, frecuencia cardiaca menor de 100 lpm y cianosis central persistente a pesar de la administración de O₂ al 100%. En la actualidad se preconiza el uso de CPAP nasal frente a la intubación, cuando el RN presenta movimientos respiratorios²²⁹. El 6% de todos los RN requieren algún tipo de reanimación en la sala de partos. Las necesidades de reanimación aumentan a un 80% entre los RNPMBN⁶¹. En muchos centros se intuba a todos los RN <1000g, otros postulan una actitud menos agresiva, con el uso de CPAP/IMV nasal en la sala de partos. El 45% de nuestros pacientes precisó intubación endotraqueal y el 7% masaje cardíaco y adrenalina. En otros estudios la incidencia de reanimación cardiopulmonar en la sala de partos es mayor, si bien se refieren sólo a <1000 g²¹⁸ y ≤1250 g²¹⁹.

En cuanto a la necesidad de apoyo respiratorio durante su estancia hospitalaria, casi todos requirieron suplemento de O₂ (88%), se utilizó más la ventilación mecánica convencional (62%), seguida de la CPAP nasal (38%) y de la de alta frecuencia oscilatoria (19%). El neumotórax complicó la patología respiratoria en sólo un 4,7%. Casi dos terceras partes de los pacientes estudiados presentaron

enfermedad de membrana hialina (64,7%), aunque sólo se administró surfactante al 46%, la mayoría sólo precisó una dosis (71%) y ésta se administró en la primera hora de vida (73%), nuestros resultados son muy parecidos a los datos recogidos por el grupo colaborativo español dentro del proyecto europeo EURAIL⁴¹ y del trabajo publicado por Horbar JD y cols, dentro de la Vermont Oxford Network²⁰⁸.

La hipotensión es uno de los problemas reconocidos en los RN de muy bajo peso^{75,76}, ya que se asocia a un aumento de la morbilidad del sistema nervioso central y de la mortalidad⁷⁷. En nuestra serie más de la mitad de los niños (54%) precisó la administración de medicación inotrópica.

La persistencia de ductus arterioso permeable se presentó en 40 niños (17%), una incidencia menor del 29% comunicado por otros hospitales como La Fé de Valencia¹⁴⁰, quizá debido a cierre espontáneo sin diagnóstico previo. De ellos el 70% fue tratado con medicación, utilizándose la indometacina (54%) y el ibuprofeno (46%) con una frecuencia similar. Ambos, indometacina e ibuprofeno han demostrado igual eficacia en el cierre de ductus, aunque este último parece dar lugar a menos efectos secundarios renales e intestinales, aunque según los estudios no siempre se encuentran diferencias significativas^{147,140}. El 20% precisó cirugía (frente al 14,9% del estudio valenciano¹⁴⁰).

Se detectó sepsis precoz en el 13%, similar a lo comunicado por el Grupo Castrillo. La sepsis nosocomial apareció en el 51% frente al 15,6% del Grupo Castrillo¹⁷⁰; la causa más frecuente (31%) fue el *Staphylococcus coagulasa negativo*, como en otras series^{169,170}.

La hemorragia peri-intraventricular (sobre todo las formas graves) es la causa de la mayoría de lesiones cerebrales que conducen a alteraciones en el neurodesarrollo. La ecografía transfontanelar se realizó en el 83% de los neonatos (la mayoría de las no realizadas fueron en niños-as con muerte precoz), detectándose hemorragia en el 18%, porcentaje similar a otras publicaciones^{190,191}, con 4% de hemorragia grado III y grado IV, igual que en el estudio japonés de 2006²³¹. La leucomalacia periventricular, lesión isquémica muy relacionada con la hemorragia peri-intraventricular, supuso un 10%, algo mayor que en el estudio japonés (4%)²³¹, con predominio claro de la leucomalacia quística.

La retinopatía de la prematuridad, relacionada sobre todo con la inmadurez y la necesidad de suplemento de O₂¹⁹², sigue constituyendo una secuela importante entre los RN de muy bajo peso de menor edad gestacional. En nuestro estudio el resultado del fondo de ojo fue patológico en el 18% de entre los que se realizó esta prueba (54% del total), incidencia menor que en otros centros españoles (29% en H. Vall d'Hebron¹⁹⁴, 22,8% en H. Sant Joan de Déu¹⁹⁶) y americanos (35% de la VON¹⁹⁷), de los cuales el 41% fue de grado 3, sin ningún caso de grado 5. El 3% de los 230 pacientes precisó cirugía, que fue con láser en 5 de los 7 casos. Se han comprobado resultados similares con el empleo de láser o crioterapia, pero es de gran importancia la menor manipulación del ojo y la menor inducción de miopía con la utilización del láser¹⁹³.

Es fundamental en estos niños-as, lograr un balance positivo de energía en los primeros días de vida¹⁷⁸. Se consiguió una ganancia ponderal media diaria de 14 gramos, aunque algunos perdieron hasta 50 gramos al día y un 15% aún mantenía la nutrición parenteral a los

28 días de vida, alejado de las recomendaciones de nutrición enteral completa a la semana.

La mortalidad de estos RN ha disminuido en los últimos años, pero sigue concentrándose entre los más inmaduros, con peso inferior a 800 g²¹². Nuestra mortalidad fue de un 25% (lejana al 10% de Japón²¹⁵), con el 78,57% de fallecimientos entre los < 750 g; 35,71% entre los 750-999 g; 17,24% entre 1000-1249 g y 5,68% entre 1250 y 1500 g, cifras algo más altas que las comunicadas a nivel nacional en el proyecto EURAIL⁴¹. La mitad de fallecimientos se produjeron en la primera semana.

Aunque la vida humana no tiene precio²²², qué duda cabe de la importancia del coste económico que supone la asistencia de los RNMBP. Son escasos los datos españoles en este sentido⁴¹, ya que es difícil calcular el coste exacto del cuidado de cada uno de estos niños-as. Mientras que el cuidado prenatal “resulta barato”, el nacimiento de un menor de 1500 g supone un desembolso estatal importante, mayor cuanto más inmaduro es el RN²²³. El coste hospitalario medio es hasta 25 veces mayor y la estancia media hasta 11 días más larga que para los nacimientos no complicados²²⁴. El coste día fue mayor en los exitus que en los dados de alta con vida. También fue mayor cuanto menor el peso al nacimiento (1033,73 euros/día en menores de 750 g frente a 791,04 en los de 1000-1499 g sin patología quirúrgica).

Análisis bivariante/multivariante:

La mejora en la supervivencia de los <1500 incrementa tanto el número de niños-as sin secuelas a corto y largo plazo como el número de los que si las tienen²³². Por ello, conocer los factores determinantes de mortalidad, y los protectores en su caso, nos ayuda

también a predecir la calidad de vida de los RNMBP que sobreviven. En nuestro estudio las variables independientes analizadas están muy relacionadas entre sí, es por ello que no se alcanzó significación estadística en algunos casos esperados al realizar el análisis multivariable.

En la neonatología actual la mayor morbilidad y mortalidad se concentra en los niños-as de menor edad gestacional y peso al nacimiento²³³. Como era previsible el mayor peso al nacimiento resultó un factor protector de mortalidad global, tanto más cuanto mayor peso, con una mortalidad del 78,57% entre los menores de 750 g. Para la edad gestacional este efecto protector sólo pudo demostrarse en ≥ 32 semanas al analizar las variables conjuntamente. Aunque el valor del test de Apgar se cuestione, por una mayor relación del escaso tono muscular y la reducida actividad refleja con la inmadurez que con el peor estado al nacimiento, el Apgar >1 a los 5 minutos tuvo un efecto positivo. La ganancia ponderal/d $\geq 11,45$ g también disminuyó el riesgo de muerte, remarcando la importancia no sólo del peso del que se parte, también de la rapidez en la recuperación de la pérdida inicial y del aumento del mismo¹⁷⁸. Es importante señalar que el empleo de corticoides prenatales resultó como factor protector, pero sin significación estadística, debido sin duda a la gran interrelación de las variable independientes analizadas, como comentamos anteriormente, ya que son muchos los estudios que demuestran que el empleo de corticoides prenatales se asocia con una disminución de la mortalidad^{38,51}, siendo la estrategia preventiva de más impacto en la asistencia perinatal⁴⁹. El índice de CRIB ≥ 2 aumentó el riesgo de mortalidad de forma notable, aunque en los últimos años se cuestione su capacidad para predecir la

muerte⁷⁴. Otros factores de riesgo de mortalidad global fueron los de intervención en patología respiratoria (hasta el 50% de estos pacientes requieren ventilación mecánica u otro tipo de asistencia respiratoria^{41,211}): ventilación mecánica convencional, ventilación de alta frecuencia y FiO₂ máxima $\geq 80\%$; la hipotensión (causa ya probada como promotora de muerte y alteraciones en el neurodesarrollo⁷⁷) y la gestación múltiple, esta última implicada al incrementar el número de nacimientos de RNMBP. En el análisis conjunto concluimos que el mayor peso al nacimiento es el factor protector frente a la muerte del prematuro que más influye, mientras que se mantienen como factores de riesgo de muerte la gestación múltiple, el empleo de ventilación mecánica de alta frecuencia y la necesidad de una alta fracción inspirada de O₂.

La mortalidad neonatal en los primeros 7 días de vida es más elevada que la posterior (inmediata (<24 h) 1 por mil nacidos vivos; precoz (1-6 d) 1,02 por mil nacidos vivos; tardía (7-27 d) 0,81 por mil nacidos vivos²³⁴), es por ello de gran importancia encontrar los factores que aumentan este riesgo. Al analizar la mortalidad precoz encontramos que el peso ≥ 750 g al nacimiento continúa siendo un factor protector, al igual que el Apgar >1 a los 5 minutos. Los factores de riesgo de mortalidad encontrados fueron: la hipotensión, la enfermedad de membrana hialina y la ventilación de alta frecuencia; siendo esta última la variable que permaneció significativa al analizarlas en conjunto. Esto puede ser debido a que en los años estudiados (2002-2003-2004) el empleo de VAFO era por lo general el último recurso en niños muy graves y no al hecho en si mismo de aplicación de esta modalidad respiratoria.

El peso ≥ 750 g continuó protegiendo de la mortalidad después de los 7 días, al igual que la ganancia ponderal/d $\geq 11,45$ g. Los factores de riesgo de muerte en este periodo resultaron ser de nuevo la hipotensión de forma marcada, la gestación múltiple, el índice de CRIB ≥ 2 , la enterocolitis necrotizante y la hemorragia intraventricular, estos dos últimos factores en relación con el incremento de la morbilidad con el aumento de la supervivencia^{182, 191}. En el modelo estadístico final el peso mayor se mantiene como factor protector, y como factores de riesgo de muerte: la ventilación de alta frecuencia, la $FiO_2 \geq 80\%$, la enterocolitis necrotizante y el sexo masculino, este último con nueve veces mayor mortalidad que el femenino tras la primera semana. El estudio de Morse²¹⁷ nos habla también de la mayor supervivencia de las niñas.

Es lógico que la estancia hospitalaria se prolongue en los < 1500 g²²⁴, ello en muchas ocasiones ligado al aumento de morbilidad. Los factores independientes de riesgo de estancia prolongada fueron: la administración de corticoides (parcial, completa y desconocida) debido a su impacto en la disminución de la mortalidad de los RNMBP⁴⁹; la presión en la vía aérea por encima de 8 cm de H_2O , la sepsis tardía, la nutrición parenteral a los 28 días de vida, la hemorragia peri-intra ventricular y la ganancia ponderal/día $\geq 11,45$ g; esto último en relación con la mayor supervivencia de los niños-as con mejor incremento ponderal.

CONCLUSIONES

Aproximadamente 1 de cada 100 niños nacidos en Granada tiene un peso inferior a 1500 g y va a necesitar asistencia neonatal intensiva. La escasa frecuencia de maduración con corticoides previa al parto sugiere que estos casos no son detectados previamente. La mitad de los RNMBP precisó intubación endotraqueal al nacimiento.

Prácticamente dos tercios de los niños presentaron enfermedad de membrana hialina, pero sólo precisó surfactante la mitad (primera dosis en la primera hora de vida). Más de la mitad de los niños requirió ventilación mecánica convencional (más utilizada que la CPAP nasal) y medicación inotrópica. Dos tercios de los niños con ductus arterioso persistente requirió medicación para su cierre (se utilizó por igual la indometacina y el ibuprofeno).

La estancia media fue ligeramente superior al mes. El porcentaje de sepsis nosocomial fue muy elevado, y se asoció, junto con la administración de corticoides prenatales, la necesidad de MAP alta y de nutrición parenteral y la presencia de hemorragia periventricular, a mayor duración de la estancia.

El coste/día estimado dependió del peso al nacimiento, y fue de 2 a 3 veces superior en los niños que mueren respecto a los que sobreviven, aumentando este desfase al disminuir el peso.

Sobreviven 3 de cada 4 niños nacidos con menos de 1500 g. El peso al nacer fue la principal variable asociada a la mortalidad precoz y tardía-posneonatal. Entre los factores de riesgo de mortalidad precoz destacó, además del peso, la necesidad de VAFO. Para la mortalidad tardía-posneonatal, los factores de riesgo fueron la necesidad de alto suplemento de oxígeno, la VAFO, la enterocolitis necrotizante y el sexo masculino.

-
- ¹ Lee KG, Cloherty J.P. Identificación del recién nacido de alto riesgo y valoración de la edad gestacional, prematuridad, hipermadurez, peso elevado y bajo peso para la edad gestacional. En: Cloherty JP, Stark AR editores. Manual de cuidados neonatales 4ª edición. Barcelona. Ediciones Masson, 2005. p.50-66.
- ² Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of extremely-low-birth-weight infants between 1982-1988. N Engl J Med. 1989;321:1642-47.
- ³ Chatterjee J, Gullam J, Vatish M, Thornton S. The management of preterm labour. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007; 92:88-93.
- ⁴ Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007; 92: 11-14.
- ⁵ Gamissans O. Retraso del crecimiento intrauterino. Prematuridad. En: González-Merlo J, Del Sol JR editores. Obstetricia 4ª edición. Barcelona. Ediciones Masson, 1992. p.677-9.
- ⁶ Rodríguez-Alarcón J, Melchor JC. Rotura prematura de membranas pretérmino. En: Valls i Soler A, Morcillo F, Salcedo S editores. Algoritmos diagnóstico-terapéuticos en el recién nacido de muy bajo peso 1ª edición. Barcelona. Ediciones Laboratorios Serono, 2000. p.15-16.
- ⁷ Hillier SL, Martius J, Krohn M, et al. A case controlled study and histologic chorioamnionitis in prematurity. N Engl J Med 1988; 319:972-8.
- ⁸ González-Bosquet E, Cerqueira MJ, Dominguez C, Gasser I, Bermejo B, Cabero L. Amniotic fluid glucosa and cytokines values in the early diagnosis and amniotic infection in patients with preterm labor and intact membranes. J Mater-Fetal Med 1999; 8:155-8.
- ⁹ Van der Elst CW, Bernal AL, Sinclair Smith CC. The role of chorioamnionitis and prostaglandins in premature labor. Obstet Gynecol 1991; 77:672-6.
- ¹⁰ Romero R, Kadar N, Hobbins JC, Duff GW. Infection and labor: the detection of endotoxin in amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol 1987; 157:815-9.
- ¹¹ Goldenberg RL, Aut. JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. N Engl Med 2000; 342:1500-7.
- ¹² Cararach V, Botet F, Sentis J, Almiral R, Pérez-Piñacol E. Administration of antibiotics to patients with rupture of membranas at term: A prospective, randomized, multicentric study. Acta Obstet Gynecol Scand 1998; 77:298-302.
- ¹³ Lamont RF. The prevention of preterm birth with the use of antibiotics. Eur J Pediatr 1999; 158(suppl 1):2-4.
- ¹⁴ Ernest JM. Neonatal consequences of preterm PROM. Clin Obstet Gynecol 1998; 41:827-31.
- ¹⁵ Egarter C, Leitich H, Husslein P, Kaider A, Schemper M. Adjunctive antibiotic treatment in preterm labor and neonatal morbidity: A meta-analysis. Obstet Gynecol 1996; 88:303-9.

-
- ¹⁶ Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS.. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis* 1982; 145 :1-8.
- ¹⁷ Guzick DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985; 65:11-16.
- ¹⁸ Morales WJ. The effect of chorioamnionitis on the developmental outcome of the preterm infants at one year. *Obstet Gynecol* 1987; 70:183-6.
- ¹⁹ González-Luis G, Jordán I, Rodríguez-Miguélez J, Botet F, Figueras J. Patología neonatal en los menores de 1500 gramos con relación al antecedente de corioamnionitis. *An Esp Pediatr* 2002; 56:551-5.
- ²⁰ Gould JM, Sternglass EJ. Nuclear fallout, low birthweight, and immune deficiency. *Int J Health Serv* 1994; 24:311-35.
- ²¹ Shoham-Verdi I, Leiberman JR, Kopernik G. The association of primiparity with intrauterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 53:95-101.
- ²² Balcazar H. Mexican Americans intrauterine growth retardation and maternal risk factors. *Ethn Dis* 1993; 3:169-75.
- ²³ Ericson A, Eriksson M, Kallen B, Zetterstrom R. Methods for the evaluation of social effects on birth weight experiences with Swedish population registres. *Scand J Soc Med* 1993; 21:69-76.
- ²⁴ Garg HK, Singhal KC, Arshad Z. A study of the effect of oral zinc supplementation during pregnancy on pregnancy outcome. *Indian J Physiol Pharmacol* 1993; 37:276-84.
- ²⁵ Molina JA, Bayés R. Drogadicción materna. *An Esp Pediatr* 1990; 33:25-8.
- ²⁶ Lawrence DD, Ramos-Santos E. Antepartum fetal assessment in hypertensive pregnancies. *Clin Perinatol* 1991; 18:809-32.
- ²⁷ Brown ZA, Mills JL, Metzger BE, Knopp RH, Simpson JL, Jovanovic- Peterson L et al. Reed GF. Early sonographic evaluation for fetal growth delay and congenital malformations in pregnancies complicated by insulin-requiring diabetes. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1992; 15:613-9.
- ²⁸ Stettler RW, Cunningham FG. Natural history of chronic proteinuria complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1219-24.
- ²⁹ Dwyer CM, Madgwick AJ, Crook AR, Stickland NC. The effect of maternal undernutrition on the growth and development of the guinea pig placenta. *J Dev Physiol* 1992; 18:295-302.
- ³⁰ Goodman PA, Sbraccia P, Brunetti A, Wong KY, Carter JD, Rosenthal SM et al. Growth factor receptor regulation in the Minn-1 leprechaun: defects in both insulin receptor and epidermal growth factor receptor gene expression. *Metabolism* 1992; 41:504-9.
- ³¹ Bayés R, Campoy C, Molina JA. Rubéola congénita. *An Esp Pediatr* 1990; 33:85.
- ³² Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Cardiac and extracardiac flows in discordant twins. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1321-7.
- ³³ Cliver SP, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Copper RL, Gotlieb SJ et al. The relationships among psychosocial profile, maternal size, and smoking in predicting fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1992; 80:262-7.

-
- ³⁴ Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaidis KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:547-55.
- ³⁵ Avery ME, Meade J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959; 97:517-23.
- ³⁶ Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50:515-25.
- ³⁷ Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980; 1:15-19.
- ³⁸ Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: An overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:11-25.
- ³⁹ NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1996; 273:413-8.
- ⁴⁰ Empana JP, Anceschi MM, Szabo I, Cosmi EV, Breart G, Truffert P; EURAIL Study Group. Antenatal corticosteroids policies in 14 European countries: factors associated with multiple courses. The EURAIL survey. *Acta Paediatr*. 2004; 93:1318-22.
- ⁴¹ Valls i Soler A, Páramo S, Fernández-Ruanova B, Morcillo F, Monleón FJ, Carretero V. Proyecto EURAIL. Estrategias de prevención y tratamiento contra la inmadurez pulmonar en España. *An Esp Pediatr* 2003; 58:45-51.
- ⁴² Quinlivan JA, Evans SF, Dunlop SA, Beazley LD, Newnham JP. Use of corticosteroids by Australian obstetricians—a survey of clinical practice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38:1-7.
- ⁴³ Brocklehurst P, Gates S, McKenzie-McHarg K, Alfirevic Z, Chamberlain G. Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids? A survey of practice in the U.K. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:977-9.
- ⁴⁴ Dammann O, Mattheews SG. Repeated Antenatal Glucocorticoid Exposure and the Developing Brain. *Pediatr Res* 2001; 50:563-4.
- ⁴⁵ Guinn DA, Atkinson MW. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1581-7.
- ⁴⁶ Anceschi MM, Antsaklis A. Beneficial effects of antepartum corticosteroids. *Prenat Neonat Med* 2001;6:31-41.
- ⁴⁷ Baud O, Laudenbach V, Evrard P, Gressens P. Neurotoxic effects of fluorinated glucocorticoid preparations on the developing mouse brain: Role of preservatives. *Pediatr Res* 2001; 50:706-11.
- ⁴⁸ Van Marten LJ, Allered EN. Antenatal glucocorticoid does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants. *J Pediatr* 2001;138:198-204.
- ⁴⁹ Visser GHA, Anceschi MM. Guidelines on antepartum corticosteroids. *Prenat Neonat Med* 2001;6:78-80.
- ⁵⁰ Dimitriou G, Kavvadia V, Marcou M, Greenough A. Antenatal steroids and fluid balance in very low birthweight infants. *Arch. Dis. Chil. Fetal Neonatal* 2005; 90: 509-13.

-
- ⁵¹ Figueras-Aloy J, Serrano MM, Rodríguez JP, Pérez CF, Serradilla VR, Jiménez JQ et al. Antenatal glucocorticoid treatment decreases mortality and chronic lung disease in survivors among 23 to 28 week gestational age preterm infants. *Amer J Perinatol* 2005;441-8.
- ⁵² Suresh GK, Horbar JD, Kenny M, Carpenter JH; Vermont Oxford Network. Major birth defects in very low birth weight infants in the Vermont Oxford Network. *J Pediatr* 2001 Sep;139(3):366-73.
- ⁵³ Tanner K, Sabrine N, Wren C. Cardiovascular malformations among preterm infants. *Pediatrics* 2005; 116:833-8
- ⁵⁴ Pérez A. Bases para la identificación clínica en dismorfología. *An Esp Pediatr* 1995(supl 70):138-42.
- ⁵⁵ Setzer ES, Webb IB, Cruz AC, Frias JL. Intrauterine positional deformations masquerading as multiple congenital malformations. *AJDC* 1984; 138:642-4.
- ⁵⁶ Cohen MM, Jr, editor. *The child with multiple birth defects*. 2ª ed. New York. Oxford University Press Books; 1997.
- ⁵⁷ Jones KL, editor. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 5ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1997.
- ⁵⁸ Walden R, Taylor S, Hansen N, Kenneth W, Stoll B, Abuelo D, et al. Major congenital anomalies place extremely low birth weight infants at higher risk for poor growth and developmental outcomes. *Pediatrics* 2007;120:1512-19.
- ⁵⁹ Jonas HA, Khalid N, Schwartz SM. The relationship between caesarean section and neonatal mortality in VLBW infants born in Washington State, USA. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999;13:170-89.
- ⁶⁰ Ismail MA, Nagib N, Ismail T, Cibils LA. Comparison of vaginal and cesarean section delivery for fetuses in breech presentation. *J Perinat Med* 1999;27:339-51.
- ⁶¹ Emergency Cardiac Care Committe and Subcommittees, American Heart Association. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care, VII: neonatal resuscitation. *JAMA*. 1992; 268:2276-81.
- ⁶² Goldsmith JP, Ginsberg HG, McGettigan MC. Ethical decisions in the delivery room. *Clin Perinatol* 1996;23:529-50.
- ⁶³ American Heart Association/American Academy of pediatrics. *Textbook of Neonatal Resuscitation*. Dallas: American Heart Association National Center. 1994.
- ⁶⁴ Davis DJ. How aggressive should delivery room cardiopulmonary resuscitation be for extremely low birth weight neonates? *Pediatrics* 1993; 92:447-50.
- ⁶⁵ Iriando M, Burón E. Anticipación y preparación. Límites de la reanimación. En: Grupo de RCP Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología editores. *Manual de reanimación neonatal Sociedad Española de Neonatología*. 2ª edición. Madrid: Ediciones Ergon, 2007. p. 31-6.
- ⁶⁶ Hawkins FG. Reanimación del pretérmino de peso extremadamente bajo al nacimiento. *Rev Esp Ped* 2002; 58: 3-7.
- ⁶⁷ Babnik J. Resuscitation and immediate care of the newborn. Ethical decisions in the delivery room. En: Kurjak A editor. *Textbook of Perinatal Medicine*. Lancs. The Parthenon Publishing Group, 1998. p.73-6.
- ⁶⁸ Neonatal Resuscitation Guidelines. *Circulation*. 2005;112:III-91-III-99.
- ⁶⁹ Scrig R, Arruza L, Izquierdo I, Villar G, Sáenz P, Gimeno A, et al. Achievement of targeted saturation values in extremely low gestational age neonates resuscitated with low or high oxygen concentrations: a prospective, randomized trial. *Pediatrics*

2008;121:875-81.

⁷⁰ Vento M, Saugstad OD, Ramji S. Reanimación normoxémica en la sala de partos. *An Pediatr (Barc)*.2006; 64:419-21.

⁷¹ American Academy of Pediatrics/American Heart Association: Textbook of Neonatal Resuscitation. Dallas, American Heart Association 1994.

⁷² Ginsberg HG, Goldsmith JP. Controversias in neonatal resuscitation. *Clin Perinatol* 1998; 25:1-15.

⁷³ The international Neonatal Network. The CRIB(clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993; 342:193-98.

⁷⁴ Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W, for the UK Neonatal Staffing Study Collaborative Group. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies. *Lancet* 2003; 361:1789-91.

⁷⁵ García-Muñoz F, Tejera C, García-Alix A. Hipotensión arterial en el recién nacido de muy bajo peso. En: Valls i Soler A editor. Algoritmos diagnóstico-teapéuticos en el recién nacido de muy bajo peso. 1ª ed. Madrid. Ediciones Laboratorios Serono, 2000. p. 45-8.

⁷⁶ Seri I. Circulatory support of the sick preterm infant. *Semin Neonatol* 2001; 6:85-93.

⁷⁷ Grether JK, Nelson KB, Emery ES 3rd, Cummins SK.. Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996; 128:407-14.

⁷⁸ Seri I. Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children. *J Pediatr* 1995;126:333-4.

⁷⁹ So KK, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child* 1997;76:43-6.

⁸⁰ Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-40.

⁸¹ Padbury JF, Berg RA. Developmental pharmacology of adrenergic agents. En Polin& Fox Fetal and neonatal physiology. 2ª ed 1998:194-202.

⁸² Helbock HJ, Insoft RM, Conte FA. Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics* 1993;92:715-17.

⁸³ Pérez CA, Reimer JM, Schreiber MD. Effect of high dose dopamine on urine output in newborn infants. *Crit Care Med* 1986;14:1045-49.

⁸⁴ Seri I, Evans J. Addition of epinephrine to dopamine increases blood pressure and urine output in critically ill extremely low birth weight neonates with uncompensated shock. *Pediatr Res* 1998;42:194-8.

⁸⁵ Collins S, Caron MG, Lefkowitz RJ. Regulation of adrenergic receptor responsiveness through modulation of receptor gene expression. *Ann Rev Physiol* 1991;53:497-508.

⁸⁶ Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999;104:1258-63.

⁸⁷ Tseng YT, Tucker MA, Kashiwai KT. Regulation of beta 1 adrenoreceptors by glucocorticoids and thyroid hormones in fetal sheep. *Eur J Pharmacol* 1995;289:353-9.

-
- ⁸⁸ Wehling M. Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Anu Rev Phydiol* 1997;59:365-93.
- ⁸⁹ Scott SM, Watterberg KL. Effect of gestacional age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. *Pediatr Res* 1995; 37:112-6.
- ⁹⁰ Bouchier D, Weston PJ. Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1997;76:174-8.
- ⁹¹ Gaissmaier RE, Pohlandt F. Single-dose dexamethasone treatment of hypotension in preterm infants. *J Pediatr* 1999;134:701-5.
- ⁹² Seri I, Tan R, Evans J. Efectos cardiovasculares de la hidrocortisona en los recién nacidos pretérmino con hipotensión resistente a los agentes presores. *Pediatrics (ed esp)* 2001;51:306-11.
- ⁹³ Pattle RE. Properties, function and origin of the alveolar lining layers. *Nature (Lond)* 1995;176:1125-6.
- ⁹⁴ Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T.. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980;1:64-8.
- ⁹⁵ Martin RJ. Neonatal surfactant therapy. Where do we go from here? *J Pediatrics* 1991;118:555-56.
- ⁹⁶ Halliday HL. Surfactant replacement. *Year Book of Neonatal Medicine* 1991. Klaus MH y Fanaroff AA editores. Mosby Year Book, St. Louis, EEUU, 1991:14-19.
- ⁹⁷ Saugstad OD, Bevilacqua G. Surfactant therapy in the newborn. *Prenat Neonat Med* 2001;6:56-9.
- ⁹⁸ Valls i Soler A, Fernández-Ruanova B, López Heredia J and Spanish Surfactant Collaborative group. A randomized comparison of surfactant dosing via a dual-lumen endotracheal tube in Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics* 1998; April 101, <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/4/e4>.
- ⁹⁹ Egberts J, Brand R, Walti H, Bevilacqua G, Bréart G, Gardini F. Mortality, severe respiratory distress syndrome, and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant curosurf. *Pediatrics* 1997;100:E1/E4.
- ¹⁰⁰ Thió M, Iriando M. El recién nacido de muy bajo peso. En: Grupo de RCP Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología editores. *Manual de reanimación neonatal Sociedad Española de Neonatología*. 2ª edición. Madrid: Ediciones Ergon, 2007. p. 129-40.
- ¹⁰¹ Halliday HL. Synthetic or natural surfactants. *Acta Paediatr* 1997;86:233-37.
- ¹⁰² Halliday HL. Natural vs synthetic surfactants in neonatal respiratory distress syndrome. *Drugs* 1996;51:226-37.
- ¹⁰³ Halliday HL. Overview of clinical trials comparing natural and synthetic surfactants. *Biol Neonate* 1995;67:32-47.
- ¹⁰⁴ Gastiasoro-Cuesta E, Alvarez-Diaz FJ, Rey-Santano C, Arnaiz-Renedo A, Loureiro-Gonzalez B, Valls-i-Soler A. Acute and sustained effects of lucinactant versus poractan- α on pulmonary gas exchange and mechanics in premature lambs with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2006;117(2):295-303.
- ¹⁰⁵ Navas VM, Cuevas MA. Profilaxis y tratamiento del síndrome de distrés respiratorio con diferentes surfactantes. *An Esp Pediatr*. 2002;56:40-4.

-
- ¹⁰⁶ Hack M, Wright LL, Shankaran S, Tyson JE, Horbar JD, Bauer CR, Younes N. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network, November 1989 to October 1990. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:457-64.
- ¹⁰⁷ Grupo Respiratorio Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones sobre ventiloterapia convencional neonatal. *An Esp Pediatr* 2001;55:244-50.
- ¹⁰⁸ Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M et al.. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? *Pediatrics.* 2000;105:1194-201.
- ¹⁰⁹ López M, Pallás CR, Muñoz MC. Uso de la CPAP en la estabilización inicial de los niños con un peso al nacimiento menor de 1500 g. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:422-7.
- ¹¹⁰ Aly HZ, Ades AM. Early use of nasal prongs continuous positive airway pressure (NP-CPAP) in the extremely low birth weight infants (ELBWI). *Pediatric Res.* 2000;2006.
- ¹¹¹ Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, Pohlandt F. Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics.* 1999;103:961-7.
- ¹¹² Greenough A, Prendergast M. Difficult extubation in low birthweight infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:242-5.
- ¹¹³ Wung JT. Continuous positive airway pressure. En: Wung JT, Polin RA, editors *Respiratory care of the newborn: a practical approach.* Nueva York: Ediciones Babies and Children's Hospital of New York. 2000.
- ¹¹⁴ Courtney SE, Pyon KH, Saslow JG, Arnold GK, Pandit PB, Habib RH. Lung recruitment and breathing pattern during variable versus continuous flow nasal continuous positive airway pressure in premature infants: An evaluation of the devices. *Pediatrics.* 2001;107:304-8.
- ¹¹⁵ Hutchison A, Bignall S. Non-invasive positive pressure ventilation in the preterm neonate: reducing endotrauma and the incidence of bronchopulmonary dysplasia. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:64-8.
- ¹¹⁶ Claire N, Bancalari E. New modes of mechanical ventilation in the preterm newborn: evidence of benefit. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:508-12.
- ¹¹⁷ Greenough A. High frequency oscillation (review). *Eur J Pediatr* 1994;153:S2-6.
- ¹¹⁸ Clark RH. High-frequency ventilation (review). *J Pediatr.* 1994;124:661-70.
- ¹¹⁹ Grupo de trabajo sobre patología respiratoria de la Sociedad Española de Neonatología. *An Esp Pediatr.* 2002;57:238-43.
- ¹²⁰ Gerstman DR, De Lemos RA, Clark RH. High frequency ventilation: Issues of strategy. *Clin Perinatol.* 1991;18:563-80.
- ¹²¹ González F, Harris T, Richardson P. Decreased gas flow through pneumothoraces in neonates receiving high-frequency jet versus conventional ventilation. *J Pediatr.* 1987;110:464-6.
- ¹²² Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM et al. The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: Improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1996;98:1044-57.

-
- ¹²³ Hatcher D, Watanabe H, Ashbury T, Vincent S, Fisher J, Froese A. Mechanical performance of clinically available high frequency oscillatory ventilators. *Crit Care Med* 1998;26:1081-8.
- ¹²⁴ Morcillo F, Gutiérrez A, Izquierdo I, Pérez J, Quero J, Elorza MD et al. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria en el recién nacido como terapia de rescate: estudio multicéntrico español. *An Esp Pediatr* 1999;50:269-74.
- ¹²⁵ Hifo Study Group. Randomized study of high-frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993;122:609-19.
- ¹²⁶ Jackson JC, Truog WE, Standaert TA, Murphy JH, Juul SE, Chi EY, et al.. Reduction in lung injury after combined surfactant and high-frequency ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:534-9.
- ¹²⁷ Stewart DL, Dela Cruz TV, Duncan SD, Cook LN. Response to high frequency jet ventilation may predict the need for extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Respir J* 1996;9:1257-60.
- ¹²⁸ Keszler M, Modanlou HD, Brudno DS, Clark FI, Cohen RS, Ryan RM, et al. Multi-center controlled clinical trial of high frequency ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997;100:593-9.
- ¹²⁹ Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, McArtor RD, Cleary JP, et al.. Early high-frequency oscillatory ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation in VLBW: a pilot study of two ventilation protocols. *J Perinatol* 2001;21:221-9.
- ¹³⁰ Thome UH, Carlo WA, Pohlandt F. Ventilation strategies and outcome in randomised trials of high frequency ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005;90:466-73.
- ¹³¹ Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N England J Med* 1997;336:597-604.
- ¹³² Skimming JW, Bender KA, Hutchison AA, Drummond WH.. Nitric oxide inhalation in infants with respiratory distress síndrome. *J Pediatr* 1997;130:225-30.
- ¹³³ Van Meurs KP, Rhine WD, Asselin JM, Durand DJ. Response of premature infants with severe respiratory failure to inhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:319-23.
- ¹³⁴ Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gerstmann DR, Labella JJ, Sardesai S, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonatos with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:1061-5.
- ¹³⁵ Hoehn T, Krause MF, Bühner C. Inhaled nitric oxide in premature infants: a meta análisis. *J Perinat Med* 2000;28:7-13.
- ¹³⁶ Aikio O, Saarela T, Pokela ML, Hallman M. Nitric oxide treatment and acute pulmonary inflammatory response in very premature infants with intractable respiratory failure shortly after birth. *Acta Paediatr* 2003;92:65-9.
- ¹³⁷ Figueras J, Castillo F, Elorza D, Sánchez-Luna M, Pérez J, Doménech E et al. Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones para la utilización del óxido nítrico inhalado en patología neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:260-6.
- ¹³⁸ Brook MM, Heymann MA. Patent Ductus Arteriosus. En: Moss AJ, Adams FH editores. *Herat Disease Infants, Children and Adolescents*. 5ª ed. Baltimore

Ediciones Williams & Wilkins, 1994. p. 746-64.

¹³⁹ Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, Talner NS, Lerer TJ, Lin L, et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983;71:364-72.

¹⁴⁰ Gimeno A, Cano A, Fernández C. Ibuprofeno frente a indometacina en el tratamiento del conducto arterioso persistente del prematuro. *An Pediatr (Barc)* 2005;63:212-18.

¹⁴¹ Burns S, Wernousky G. Enfermedades cardíacas. En: Cloherty J, Stark A Editores. *Manual de cuidados neonatales*. 4ª ed. Barcelona: Ediciones Masson, 2005. p.473-529.

¹⁴² Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995;127:774-79.

¹⁴³ Zinder AR, Serwer GA, Ritter SB. Abnormal Vascular Connections and Structures. En: *Echocardiography in Pediatrics Heart Disease*. 2ª Ed. Mosby-Year Book. St. Louis 1997:452-96.

¹⁴⁴ Brion LP, Campbell DE. Furosemide in indomethacin treated infants with symptomatic patent ductus arteriosus. En: *Neonatal Module of Cochrane Database of Systematic Reviews*. Cochrane Library. The Cochrane Neonatal Collaborative Review Group 1998, número 17.

¹⁴⁵ Fowlie PW. Prophylactic intravenous indomethacin in very low birth weight infants. En: Sinclair JC, Bracken HB, Horber JD. *Neonatal Module of Cochrane Database of Systematic Reviews*. Cochrane Neonatal Collaborative Review Group 1997, número 3.

¹⁴⁶ Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Bühner C, Obladen M.. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants : complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med* 2001; 29:327-34.

¹⁴⁷ Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2005;164:135-40.

¹⁴⁸ Desfrere L, Zohar S, Morville P, Brunhes A, Chevret S, Pons G, et al. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2005;30:121-32.

¹⁴⁹ Su B, Lin H, Chiu H, Hsieh H, Chen H, Tsai Y. Comparison of ibuprofen and indometacin for early-targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a randomised controlled trial. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:94-99.

¹⁵⁰ Bose C, Laughon M. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:498-502.

¹⁵¹ Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in neonatal susceptibility. En : Remington JS, Klein JO editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 4ª ed. Filadelfia: WB Saunders Co, 1995. p.17-67.

¹⁵² Polin RA, St Geme JW. Neonatal Sepsis. *Adv Pediatr Infect Dis* 1992; 7: 25-61.

¹⁵³ Klein JO, Marcy MS. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO editors. *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*. 4ª ed. Filadelfia: Saunders Co, 1995. p835-90.

¹⁵⁴ Humphrey MD, Bradford DL. Congenital syphilis: still a reality in 1996. *Med J*

Australia 1996;165:382-5.

¹⁵⁵ Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, et al. Risk factors and opportunities for the prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000;105:21-6.

¹⁵⁶ Stoll B, Schuchat A. Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:499-503.

¹⁵⁷ Kuruvilla KA, Thomas N, Jesudasan MV, Jana AK. Neonatal group B Streptococcal bacteremia in India: ten years' experience. *Acta Paediatr* 1999;88:1031-2.

¹⁵⁸ Bhutta Z A. Neonatal infections. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:133-40.

¹⁵⁹ Arengar A, Madhulica, Vani SN. Neonatal sepsis due to vertical transmisión from maternal genital tract. *Indian J Pediatr* 1991;58:661-64.

¹⁶⁰ Costello A. State of the world's Newborns. Save the children 2001.

¹⁶¹ Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, Sociedad Española de Neonatología: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica. Documento de consenso: Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por estreptococo beta-hemolítico del grupo B. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 1998;315:216-19.

¹⁶² Grupo Castrillo. Resultados del estudio de la septicemia neonatal de transmisión vertical. Reuniones 1995,1996,1997 y 1999.

¹⁶³ Miura E, Procyanoy RS. Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante a recién nacidos pretérmino con un diagnóstico clínico de sepsis de aparición temprana. *Pediatrics*(ed. Esp.) 2001;51:25-30.

¹⁶⁴ Isaacs D. Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units. *Archives of disease in childhood- fetal and neonatal edition* 2006;91:72-4.

¹⁶⁵ Nestaas E, Bangstad HJ, Sanvik L, Wathne KO. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a metaanalysis. *Archives of disease in childhood fetal and neonatal edition* 2005;90:294-300.

¹⁶⁶ López JB, Coto GD, Fernández B. Neonatal sepsis of vertical transmisión: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2000;28:309-15.

¹⁶⁷ López Sastre JB, Fernández Colomer B. Sepsis en el recién nacido. *An Pediatr Contin* 2005;3: 18-27.

¹⁶⁸ Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.

¹⁶⁹ Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, clinical and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics* 2002; 109:34-39.

¹⁷⁰ Carbonell-Estrany X, for the Castrillo Study Group. Nosocomial infections: Epidemiology and ethiology. The "Castrillo" Study Group Experience. En *Proceedings of the fifth world congress of Perinatal Medicine. Barcelona(Spain), september 23-27, 2001: 917-31.*

¹⁷¹ Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in VLBW infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal

Research Network. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:593-8.

¹⁷² Clerihew L, Austin N, Mcguire W. Systemic antifungal prophylaxis for very low birthweight infants: a systematic review. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:198-200.

¹⁷³ Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007;356:2483-95.

¹⁷⁴ Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green G. Gut hormones "minimal enteral feeding". *Acta Paediatr. Scand* 1986;75:719-23.

¹⁷⁵ Baumgart S. Water metabolism in the extremely low-birthweight infants. In Cowett RM, Hay WW Jr. editors. *The micropremie: The next frontier. Report of the 99th Ross Conference On Pediatric Research.* Ediciones Columbus OH. Ross Laboratories, 1990. p.83-93.

¹⁷⁶ Costarino AT Jr, Gruskay JA, Corcoran L, Polin RA, Baumgart S. Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: A randomized, blind therapeutic trial. *J Pediatr* 1992;120:99-106.

¹⁷⁷ Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med* 1980;302:598-604.

¹⁷⁸ Moya F. Nutrición del recién nacido pretérmino. En: Tojo R editor. *Tratado de nutrición pediátrica.* Ediciones Doyma. 2001. p.349-57.

¹⁷⁹ Mihatsch WA, Franz AR. La proteína hidrolizada acelera el progreso de la alimentación en los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento. *Pediatrics (Ed esp)* 2002;54(6):267-71.

¹⁸⁰ Faix RG, Nelson M. Neonatal necrotizing enterocolitis: progress, problems and prospects. En: TJ David editor. *Advances in Paediatrics.* 1^aed. New York: Ediciones Churchill Livingstone. 1998. p.1-24.

¹⁸¹ Demestre X, Ginovart G. Peritoneal drainage in the management of neonatal necrotizing enterocolitis. *Prenatal and Neonatal medicine. Abstracts of the XVI European Congress of Perinatal Medicine* 1998;3(supl 1):78.

¹⁸² Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of NEC in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;55:190-1.

¹⁸³ Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight. *J Pediatr* 2005;147:143-6.

¹⁸⁴ Bancalari E, del Moral T. Enfermedad pulmonar crónica. En: Raspall F, Demestre X editores. *Tópicos en neonatología II.* 1^a ed. Ed EASO, 2000. p.311-28.

¹⁸⁵ Stoll BJ, Temprosa M, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Bauer CR, et al. Dexamethasone therapy increases infection in VLBW. *Pediatrics* 1999;104:e63.

¹⁸⁶ LeFlore JL, Salhab WA. Asociación entre la exposición pre y posnatal a dexametasona con las evoluciones en los neonatos de extremo bajo peso al nacimiento. *Pediatrics (Ed esp)* 2002;54:81-86.

¹⁸⁷ Rademaker K, De Vries L, Uiterwaal C, Groenendaal F, Grobbee D, Van Bel F. Postnatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease in the preterm newborn and long-term neurodevelopmental follow up. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*

2008;93:58-63.

¹⁸⁸ Barrington KJ. Corticoides posnatales y evolución del neurodesarrollo, un problema emergente. *Pediatrics*(Ed esp)2001;51:361-62.

¹⁸⁹ Pellicer A, Cabañas F. El feto, el recién nacido y los corticoides. *An Esp Pediatr.* 2003;59:1-5.

¹⁹⁰ Cabañas F, Pellicer A, Valverde E. Hemorragia intraventricular y ventriculomegalia. En Valls i Soler A, Morcillo F, Salcedo S editores. Algoritmos diagnóstico-terapéuticos en el recién nacido de muy bajo peso. 1ª ed. Madrid: Ediciones Laboratorios Serono, 2000. p.193-201.

¹⁹¹ Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant : natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2002;87:F37-41.

¹⁹² Olea JL, Corretger FJ, Salvat M, Frau E, Galiana C, Fiol M. Factores de riesgo en la retinopatía del prematuro. *An Esp Pediatr* 1997;47:172-6.

¹⁹³ DeJonge MH, Perrone PJ, Trese MT. Diodo laser ablation for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2000;118:365-7.

¹⁹⁴ Martín N, Perapoch J. Retinopatía del prematuro: incidencia, gravedad y evolución. *An Esp Pediatr* 2003;58:156-61.

¹⁹⁵ Saugstad OD. Oxygen radical disease in neonatology. *Semin Neonatol* 1998;3:229-38.

¹⁹⁶ Grunauer N, Iriondo M, Serra A. Retinopatía del prematuro. Casuística de los años 1995-2001. *An Esp Pediatr* 2003; 58: 471-77.

¹⁹⁷ Vermont Oxford Network 2001. Database Summary. August 2002. Burlington, Vermont.

¹⁹⁸ Peralta J, Abelairas J. Fotocoagulación con láser de diodo para la retinopatía del prematuro pre-umbral en zona I. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001;76:19-23.

¹⁹⁹ Ricci B. Refractive errors and ocular motility disorders in preterm babies with and without retinopathy of prematurity. *Ophthalmologica* 1999;213:295-99.

²⁰⁰ Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000;105:1216-26.

²⁰¹ Van Naarden K, Decoufle P. Relative and attributable risks for moderate to profound bilateral sensorineural hearing impairment associated with lower birth weight in children 3 to 10 years old. *Pediatrics* 1999;104:905-10.

²⁰² Jyang ZD, Brosi DM, Wilkinson AR. Hearing impairment in preterm very low birthweight babies detected at term by brainstem auditory evoked responses. *Acta Paediatr* 2001;90:1411-5.

²⁰³ Almenar A, Tapia MC, et al. Protocolo combinado de cribado auditivo neonatal. *An Esp Pediatr* 2002;57:55-59.

²⁰⁴ Lutman ME, Davis AC. Field sensitivity of targeted neonatal hearing screening by transient-evoked otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1997;18:265-76.

²⁰⁵ Bakketeig LS, Bergsjø P. The epidemiology of preterm birth. En: Kurjak A, editor. *Textbook of Perinatal Medicine*. London: Ediciones Parthenon Publ Group, 1998. p.1331-6.

²⁰⁶ Gould JB, Benitz WE, Liu H. Mortality and time to death in very low birth

-
- weight infants: California, 1987 and 1993. *Pediatrics* 2000;105:E37.
- ²⁰⁷ Vonderweid U, Spagnolo A, Corchia C, Chiandotto V, Chiappe S, Chiappe F, et al. Italian multicentre study on very low-birth-weight babies. Neonatal mortality and two-year outcome. *Acta Paediatr* 1994;83:391-96.
- ²⁰⁸ Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002;110:143-51.
- ²⁰⁹ Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001;107:E1.
- ²¹⁰ Tomiska V, Heinonen K. A national short-term follow-up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997. *Pediatrics* 2001;107:E2.
- ²¹¹ Lee SK, Mcmillan DD. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network : 1996-97. *Pediatrics* 2000;106:1070-79.
- ²¹² Valls i Soler A, Páramo S, Centeno C, Ansó S, Gortazar P, López de Heredia I, et al. Morbimortalidad en recién nacidos de muy bajo peso en el control de la asistencia perinatal. *An Esp Pediatr* 2003;58:464-70.
- ²¹³ Markestad T, Kaarensen PI, Rønnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, et al. Early death, morbidity and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;115:1289-8.
- ²¹⁴ Ikeda K, Hayashida S, Hokuto I. Recent short-term outcomes of ultrapreterm and extremely low birthweight infants in Japan. *NeoReviews* 2006;7:e511.
- ²¹⁵ Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* 2006; 118 :e1130-8.
- ²¹⁶ MacDorman MF, Martin JA, Mathews TJ. Explaining the 2001-02 Infant Mortality increase: data from the linked birth/infant death data set. *National Vital Statistics Reports CDC* 2005;53(12).
- ²¹⁷ Morse SB, Wu SS, Ma C, Ariet M, Resnick M, Roth J. Racial and gender differences in the viability of extremely low birth weight infant: a population-based study. *Pediatrics* 2006;117:e106-e12.
- ²¹⁸ Sánchez-Torres AM, García-Álix A, Cabañas F, Elorza MD, Madero R, Pérez J, et al. Impacto de la reanimación cardiopulmonar avanzada en recién nacidos pretérmino de extremado bajo peso. *An Pediatr(Barc)* 2007;66:38-44.
- ²¹⁹ Deulofeut R, Sola A, Lee B, Rogido M. La reanimación cardiopulmonar en la sala de partos del recién nacido muy prematuro está asociada con resultados adversos a corto y largo plazo. *An pediatr (Barc)* 2007; 66:31-7.
- ²²⁰ Moro M, Figueras-Aloy J, Fernández C, Doménech E, Jiménez R, Pérez- J et al. Grupo SEN 1500. Mortality for newborns of birthweight less than 1500 g in Spanish neonatal units (2002-2005). *Am J Perinatol.* 2007 ;24(10):593-601.
- ²²¹ Valls i Soler A, Pijoán J.I, Pallás C.R et al. EuroNeoStat. Un sistema europeo de información sobre resultados de la asistencia a recién nacidos de muy bajo peso. *An Pediatr(Barc)* 2006;65:1-4).
- ²²² Zaragoza A. Y...¿Quién le pone precio a la vida? Introducción a la valoración económico/social de la utilización de recursos extraordinarios. *Alimentación, nutrición y salud* 1996;3:26-32.

-
- ²²³ Rogowski J. Cost-effectiveness of care for very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998;102:35-42.
- ²²⁴ Russel RB, Green NS, Steiner CA. Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics* 2007; 120 : e1-e9.
- ²²⁵ Horbar JD. The Vermont-Oxford Trials Network: 2004 Annual report. Burlington Vermont; 2005.
- ²²⁶ Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of extremely-low-birth-weight infants between 1982-1988(see comments). *N Engl J Med* 1989;321:1642-7.
- ²²⁷ Chatterjee J, Gullam J, Vatish M, Thornton S. The management of preterm labour. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:88-93.
- ²²⁸ Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: 11-14.
- ²²⁹ Aly H, Massaro AN, El-Mohandes AAE. Can delivery room management impact the length of hospital stay in premature infants? *J Perinat* 2006; 26: 593-6.
- ²³⁰ NIH Consensus Development Panel Antenatal Corticosteroids. *Obstet Gynecol* 2001;98:144-50.
- ²³¹ Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y, et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* 2006; 118: e1130-38.
- ²³² Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115:997-1003.
- ²³³ Sánchez-Tamayo T, Maese R, Rodríguez-Vives M, García del Río M. Diagnóstico “cronológico” en neonatología. *Acta Pediatr Esp.* 2007; 65(3):106-10.
- ²³⁴ Morcillo F, Arizcum J, Egües X, Fernández JL, Guzman J, Vinzo J. Mortalidad 2004. Comité de Informática y Mortalidad de la SEN. Noviembre 2007. www.se-neonatal.es.