

UNIVERSIDAD DE GRANADA



Programa de doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

Departamento de Pediatría

TESIS DOCTORAL

**Análisis y repercusiones de la nutrición en la
primera semana de vida sobre el desarrollo
neurológico del recién nacido prematuro de muy
bajo peso y otras comorbilidades**

Sara Jiménez Montilla

Director: José Uberos Fernández

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Sara Jiménez Montilla
ISBN: 978-84-1117-346-9
URI: <http://hdl.handle.net/10481/74965>

INDICE TEMÁTICO

| | Págs. |
|--|--------------|
| 1. INDICE TEMÁTICO | 5 |
| 2. DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS | 7 |
| 3. DIRECCIÓN Y CERTIFICACIONES | 9 |
| 4. RESUMEN | 11 |
| 5. INTRODUCCIÓN | 13 |
| 5.1. Definición y clasificación de prematuridad. Epidemiología y etiología del recién nacido prematuro. | 13 |
| 5.2. Fisiopatología de las comorbilidades precoces y tardías de la prematuridad. | 17 |
| 5.3. Displasia broncopulmonar. | 20 |
| 5.4. Hemorragia intraventricular. | 22 |
| 5.5. Leucomalacia periventricular. | 23 |
| 5.6. Retinopatía del prematuro. | 24 |
| 5.7. Enterocolitis necrótica. | 26 |
| 5.8. Ductus arterioso persistente. | 28 |
| 5.9. Parálisis cerebral y trastornos del desarrollo neurológico. | 29 |
| 5.10. Factores de riesgo de las comorbilidades de la prematuridad. | 31 |
| 5.11. Nutrición del recién nacido prematuro. | 32 |
| 5.12. Nutrición del recién nacido con prematuridad moderada/tardía. | 34 |
| 5.12.1. Hipoglucemia | 34 |
| 5.12.2. Restricción del crecimiento posnatal | 34 |
| 5.12.3. Nutrición y neurodesarrollo. | 35 |
| 5.13. Nutrición del recién nacido prematuro de muy bajo peso. | 36 |
| 5.14. Antecedentes científicos sobre la repercusión de la nutrición en las comorbilidades del recién nacido prematuro. | 37 |
| 6. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS. | 39 |
| 7. METODOLOGÍA. | 41 |

| | |
|---|-----------|
| 7.1. Restricción energética nutricional precoz y displasia broncopulmonar del prematuro. | 44 |
| 7.2. Influencia de la nutrición enriquecida en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 sobre la morbilidad de recién nacidos de muy bajo peso. | 47 |
| 7.3. Influencia de la restricción intrauterina del crecimiento y nutrición posnatal sobre el neurodesarrollo de recién nacidos de muy bajo peso. | 49 |
| 8. RESULTADOS | 55 |
| 8.1. Restricción energética nutricional precoz y displasia broncopulmonar del prematuro. | 55 |
| 8.2. Influencia de la nutrición enriquecida en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 sobre la morbilidad de recién nacidos de muy bajo peso. | 59 |
| 8.3. Influencia de la restricción intrauterina del crecimiento y nutrición posnatal sobre el neurodesarrollo de recién nacidos de muy bajo peso. | 62 |
| 9. DISCUSIÓN | 67 |
| 9.1. Repercusiones de la restricción energética en el recién nacido prematuro de muy bajo peso sobre la displasia broncopulmonar. | 67 |
| 9.2. Repercusiones del aporte nutricional de ácidos grasos poliinsaturados y de la relación $\omega 3/\omega 6$ en las comorbilidades de la prematuridad. | 70 |
| 9.3. Repercusiones de la restricción nutricional posnatal y restricción del crecimiento intrauterino sobre las comorbilidades de la prematuridad. | 73 |
| 10. CONCLUSIONES | 77 |
| 11. BIBLIOGRAFÍA | 79 |
| 12. ANEXOS | 95 |
| 12.1. Anexo 1. Abreviaturas | 95 |
| 12.2. Aprobación del Proyecto por el Comité Ético Provincial | 97 |

2. DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres,

A Carlos,

A mi abuela Teresa

En primer lugar, quiero darle las gracias al Dr. José Uberos, además de ser un inmejorable director de tesis, es un ejemplo de dedicación, de pasión por su trabajo y por la investigación. Ha confiado en mí más que nadie y le agradezco haberme dado la oportunidad de llegar hasta aquí, mostrándome su apoyo cuando casi me vencen las dudas. Gracias por la infinita paciencia que has tenido conmigo.

A mis padres, por acompañarme y apoyarme en todas las etapas de mi vida de forma incondicional. Siempre me han demostrado su confianza en mí, ellos me han enseñaron que con esfuerzo y trabajo todo se consigue.

Quiero mostrar mi agradecimiento a toda la Unidad Neonatal del Hospital Clínico San Cecilio, en ella me he sentido siempre como en casa y en familia, gracias a la colaboración de sus enfermeras, pediatras y residentes por ayudarme a poder completar este proyecto.

Mi agradecimiento a la Unidad de Neurodesarrollo del Hospital Clínico San Cecilio, por la gran labor que realizan, el esfuerzo y la dedicación que tienen con todos los niños. En especial, quiero destacar a la Dra. Irene Machado, que junto con el Dr. Gómez Vida, ambos me han ayudado a ser mejor pediatra y persona, dándome apoyo y consejo siempre que lo he necesitado.

A Belén Jordano, amiga y compañera pediatra, por darme ese empujón que tanto necesitaba para terminar este proyecto. Su ánimo y apoyo en momentos de debilidad han hecho que pueda haber llegado hasta aquí.

A Carlos, mi pareja y compañero de vida, no tengo palabras de agradecimiento suficientes, animándome cada día y ayudándome en cualquier aspecto necesario referente a la tesis. También él ha hecho que este proyecto se haya llevado a cabo.

A mi abuela, que cuando era estudiante de medicina me dijo que cuando fuera médico le llevara flores a su tumba. Tuve la suerte de que me acompañara con flores el día de mi graduación y, aunque no comprende mucho que además de médico pueda ser doctora, espero entregarle las flores de nuevo en mano.

Por último, quiero dar mi agradecimiento a los prematuros, a los que les dedico esta tesis, porque por ellos tiene sentido todo el esfuerzo empleado y esta investigación. Contribuir a salvar y mejorar la calidad de vida de las personas creo que es la finalidad de todo médico.

4. RESUMEN

Introducción y justificación: A pesar de los grandes avances en Neonatología y el aumento significativo de la supervivencia de recién nacidos pretérmino de muy bajo peso en las últimas décadas, la prematuridad sigue siendo la primera causa de morbimortalidad neonatal. Con el parto prematuro, los aportes de energéticos y de nutrientes se ven interrumpidos de forma brusca, constituyendo una urgencia nutricional que debe restaurarse lo antes posible. Además, tenemos que tener en cuenta que una nutrición inadecuada durante periodos críticos del desarrollo, como son la gestación y los primeros días de vida, especialmente en los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento (RNMBP), puede afectar al desarrollo pulmonar y neurológico, y favorecer así las comorbilidades asociadas a la prematuridad a corto, medio y largo plazo. Por tanto, los aportes energéticos y de macronutrientes administrados en la primera semana de vida juegan un papel crucial en el crecimiento y desarrollo postnatal de los recién nacidos de muy bajo peso. Para conseguir una nutrición adecuada y cubrir las necesidades energéticas y de macronutrientes en RNMBP recomendadas, en muchas ocasiones tenemos que recurrir a la nutrición parenteral, que permite un aporte calórico adecuado desde las primeras horas de vida. La NP juega por tanto un papel fundamental en la nutrición de estos prematuros, siendo los lípidos son una de las principales fuentes de energía debido a su alta densidad energética. Aunque tenemos que ser conscientes que, en muchas ocasiones, debido a complicaciones propias de la prematuridad o a determinadas circunstancias, aun empleando la NP, no es posible alcanzar los requerimientos mínimos estipulados. En nuestra unidad neonatal se llevó a cabo un cambio a tener en cuenta en el protocolo nutricional con respecto a la emulsión lipídica empleada en la nutrición parenteral administrada a los RNMBP prematuros. Se sustituyó la emulsión lipídica utilizada previamente, basada en aceite de soja (Intralipid) por una basada en aceite de pescado y mayor proporción de ω -6: ω -3 y vitamina E (SMOFlipid).

Objetivos: Con esta premisa, realizamos 3 estudios donde queremos evaluar si existe relación, influencia y repercusiones entre los aportes nutricionales recibidos en los 7 primeros días de vida, con las comorbilidades habitualmente relacionadas con la prematuridad, principalmente la DBP y trastornos del neurodesarrollo. Además, comparamos ambas emulsiones lipídicas utilizadas, para determinar también la prevalencia de posibles comorbilidades asociadas y las repercusiones del aporte nutricional de ácidos grasos poliinsaturados omega-3.

Metodología: Llevamos a cabo 2 grandes estudios observacionales de cohortes donde recogemos el aporte de macronutrientes y energético, administrados durante la primera semana de vida tanto por vía enteral como parenteral, a casi 400 RNMBP prematuros ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Universitario Clínico San Cecilio (Granada) en un periodo de tiempo comprendido entre 2008 y 2018. Con ello, queremos determinar si un aporte energético deficitario se asocia, por un lado, con el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar y, por otro, pudiera afectar al neurodesarrollo y favorecer otras comorbilidades.

Con respecto al desarrollo neurológico también evaluamos la posibilidad que pudiera verse afectado por la condición de restricción del crecimiento intrauterino (IUGR) previa y/o por un aporte nutricional energético inadecuado durante el periodo neonatal precoz. Realizamos un seguimiento de la cohorte en consultas externas de neurodesarrollo de nuestro hospital donde evaluamos el desarrollo motor, cognitivo, sensorial y conductual a los 14, 25, 33 y 50 meses de vida.

Planteamos un estudio observacional retrospectivo con una cohorte de 170 RNMBP para determinar la morbilidad neonatal en estos prematuros durante los dos periodos: cuando la nutrición parenteral estaba basada exclusivamente en Intralipid, y cuando solo se administró SMOFlipid.

Resultados y conclusiones: En base a nuestros resultados podemos afirmar, no solo que la nutrición precoz y el aumento de los aportes energéticos en la primera semana de vida están asociados con un menor riesgo de desarrollar DBP, sino que además una restricción energética postnatal se asocia de forma significativa con alteraciones neurológicas y un peor desarrollo neurológico. Con respecto a los lípidos, tenemos que tener en cuenta que su inclusión precoz en la solución de NP puede ser esencial para asegurar que se recibe un aporte energético suficiente, y, por tanto, reducir el riesgo de DBP, además parece que la administración de SMOFlipid puede mejorar discretamente la prevalencia de colestasis o DPB.

Palabras clave: Nutrición; Recién nacido de muy bajo peso; Neurodesarrollo; Displasia broncopulmonar; Ácidos grasos omega-3; Ácidos grasos omega-6.

5. INTRODUCCIÓN

5.1. Definición y clasificación de prematuridad. Epidemiología y etiología del recién nacido prematuro.

Un recién nacido prematuro (RNP) es aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación, siendo la gestación una variable fisiológica, fijada entre 259 y 293 días (es decir, entre 37 y 41 semanas más 6 días). El término recién nacido pretérmino (RNPT) no implica valoración de madurez, como lo hace el de prematuro, aunque en la práctica ambos términos se usan indistintamente (2). En función de la edad gestacional (EG), podemos clasificar a los recién nacidos prematuros en: prematuro extremo (por debajo de 28 semanas de EG); muy prematuro (entre 28-32 semanas de EG); prematuro moderado (33-34 semanas de EG) y prematuro tardío (35-36 semanas de EG). La dificultad de conocer inequívocamente la EG, justificó el uso del peso al nacimiento como parámetro de referencia para clasificar al neonato como: bajo peso al nacer (RNBP), si el peso es inferior a 2500 g; muy bajo peso al nacer (RNMBP), si es inferior a 1500 g y extremadamente bajo peso al nacer (RNEBP), si es menor de 1000 g.

Al establecer la relación entre los parámetros de peso y EG, podemos subdividir a la población de pretérminos en: AEG (adecuados para la EG, cuando el peso al nacimiento se encuentra entre los percentiles 10 y 90 de las curvas de crecimiento intrauterino); GEG (grandes para la EG, cuando es superior al percentil 90) y PEG (pequeño para la EG, cuando está por debajo del percentil 10) (3).

En los últimos 20 años se ha producido un aumento de las tasas de prematuridad en España (2). En los datos disponibles en el Instituto Nacional de Estadística (INE) (4) la tasa de prematuridad global varió entre 1996 y 2008 del 4,74% al 7,06%. Según los últimos datos del INE del año 2020 el 6% de los nacimientos fueron prematuros.

Existen diferencias entre las comunidades autónomas y entre los diferentes hospitales, que superan en algunos casos al 10% del total de nacimientos (5). Las tasas publicadas en Estados Unidos superan el 12,5% (6), aunque un 8,8% corresponde a nacidos entre las 34 y 36 semanas (7).

A lo largo de las últimas décadas, no se han experimentado cambios relevantes en cuanto al porcentaje de nacimientos de recién nacidos prematuros por tiempo de gestación, siendo el grupo mayoritario el de los prematuros con EG por encima de las 31 semanas, aunque con cierta tendencia al descenso en los últimos años. Además, se ha producido un aumento de la proporción de recién nacidos prematuros con EG por debajo de las 28 semanas, así como de los nacidos entre las 28 y 31 semanas. De modo que ha pasado a ser del 0,15% en 1998 a 0,23% en 2008 y de 0,44% a 0,57% respectivamente (4).

En cuanto al porcentaje de nacimientos por peso al nacer, tampoco se observan cambios relevantes, aunque cabe destacar un aumento de los recién nacidos con menos de 1500 g. El registro oficial de los recién nacidos con peso inferior a 1000 g era de 0,17%

en 1998 y de 0,24% en 2008. En el caso de los recién nacidos con peso comprendido entre 1000 y 1500g, ha pasado a ser del 0,44% en 1998 a 0,66% en 2008 (4).

Es importante recordar los siguientes conceptos (4):

- Muerte fetal o feto mortinato: es la muerte del producto de la concepción antes de su expulsión o extracción completa del cuerpo de la madre, con independencia de la duración del embarazo.

$$\text{Tasa de mortalidad fetal (TMF)}^* = \frac{\text{Muertes fetales}}{\text{Total de nacimientos}} \times 1000$$

- Muerte neonatal: es la muerte de un nacido vivo durante los primeros veintiocho días completos de vida. Se dividen en: inmediata (si ocurre antes de las 24 horas de vida); precoz (si ocurre en los primeros 7 días completos tras el nacimiento) y tardía (si tiene lugar entre el 7º-28º día completo de vida).

$$\text{Tasa de mortalidad neonatal (TMN)}^* = \frac{\text{Muertes neonatales}}{\text{Nacidos vivos}} \times 1000$$

- Muerte perinatal: es aquella que ocurre durante el periodo perinatal, que comienza a las 22 semanas completas (154 días) de gestación (en este momento se estima que el peso es aproximadamente de 500 g) y termina siete días completos después del nacimiento.

Las dos tasas de mortalidad perinatal (TMP) más utilizadas en España son: la básica o tipo I, que es la recomendada por la OMS para comparar las estadísticas de mortalidad perinatal entre los distintos países, y la “Nacional” o tipo III.

$$\text{TMP básica} = \frac{\text{Nacidos muertos} \geq 1000 \text{ g} + \text{Muertes neonatales precoces} \geq 1000 \text{ g}}{\text{Nacidos} \geq 1000 \text{ g}} \times 1000$$

$$\text{TMP “Nacional”} = \frac{\text{Nacidos muertos} + \text{Muertes neonatales precoces}}{\text{Nacidos}} \times 1000$$

*: Se incluyen todos los nacidos vivos con peso al nacer ≥ 500 g.

Durante las dos últimas décadas ha tenido lugar un aumento espectacular de la supervivencia de los recién nacidos de peso muy bajo al nacer, en especial de los de menos de 1000 g (8). A ello han contribuido de forma decisiva los avances experimentados en la asistencia posnatal. Se han desarrollado nuevas modalidades de ventilación mecánica (ventilación de alta frecuencia) y de soporte de la función cardiorrespiratoria (oxigenación por membrana extracorpórea), se disponen de nuevas sustancias terapéuticas (surfactante, óxido nítrico, etc.) y se han diseñado pautas eficaces de profilaxis de la infección de transmisión vertical pre y perinatal. Se pueden monitorizar de forma no invasiva muchos de los parámetros fisiológicos que sirven de guía para el manejo del paciente, se ha adquirido mejor y mayor conocimiento sobre cómo abordar la adaptación de la nutrición a la vida extrauterina (minimal enteral feeding) y se han diseñado combinaciones de nutrición parenteral adaptadas a las necesidades del recién nacido pretérmino. Podemos monitorizar los niveles séricos de muchos de los fármacos que se utilizan en las unidades neonatales, lo que permite optimizar su acción

farmacológica y minimizar sus efectos adversos. Se disponen de aparatos más modernos y eficaces para proporcionar aislamiento y soporte térmico a los pacientes. Es importante reseñar que se ha adquirido un mayor conocimiento de la fisiopatología de la adaptación a la vida extrauterina y de la evolución de las principales patologías neonatales, lo que permite que se puedan diagnosticar precozmente y tratar las complicaciones evolutivas de las mismas. Además, se han producido grandes avances en el ámbito de la Medicina Obstétrica que detecta y corrige con éxito numerosas patologías maternas y fetales (infecciones, colonización del canal del parto por patógenos capaces de transmitirse verticalmente, anemias hemolíticas, transfusiones feto-fetales, retrasos del crecimiento intrauterino, malformaciones congénitas, patologías maternas, etc.), que antes ensombrecían de forma decisiva el pronóstico de los recién nacidos. Existe tratamiento eficaz para corregir o mejorar muchas de las complicaciones obstétricas que comportan un peor pronóstico peri y neonatal (amenaza de parto prematuro, rotura prematura y prolongada de membranas, corioamnionitis). Por último, destacar el mayor avance experimentado en el cuidado perinatal en los últimos años: la inducción de la maduración del parénquima pulmonar fetal a través de la administración a la madre de corticoides (3).

Dado que cada vez sobreviven más prematuros con menos de 1500 g, el número total de niños con problemas en relación a la prematuridad se ha incrementado. Sin embargo, la frecuencia de discapacidad (se considera discapacidad cuando la calidad de vida del niño se ve afectada) se mantiene constante en torno al 10-15% (9).

Se desconoce en la mayoría de los casos. Sin embargo, existen algunos factores de riesgo (Tabla 5.1) que nos pueden servir para identificar el grupo de gestantes con riesgo de parto prematuro, lo cual es muy beneficioso desde el punto de vista preventivo, aunque hay que tener en cuenta que la causa es siempre multifactorial. Además se ha intentado llevar a cabo diversas intervenciones a nivel educacional, sociales, farmacológicas o quirúrgicas, las cuales han tenido poca eficacia para prevenir el parto prematuro (10).

De todos los factores de riesgo asociados al parto prematuro, el elemento predictivo más importante con respecto a la mala evolución del embarazo actual, es el tener antecedentes desfavorables en partos anteriores. Un primer parto prematuro augura que el segundo probablemente también lo será (3). Otro factor a tener en cuenta es la gran incidencia de problemas socioeconómicos (determinado por los ingresos económicos de la familia, su nivel educativo, el lugar de residencia, la clase social o la profesión) en los antecedentes familiares de los recién nacidos prematuros (3).

La infección clínica o subclínica (cultivos positivos en los anexos fetales en el 60% de los recién nacidos prematuros versus al 20% de los recién nacido a término) es otro factor asociado con frecuencia a la prematuridad. Aunque el tratamiento antibiótico no es eficaz en el parto prematuro espontáneo, su uso en la amniorrexis prematura, consigue prolongar el embarazo, disminuir la tasa de corioamnionitis y mejorar los resultados neonatales (11). Mención especial merecen las técnicas de reproducción asistida ya que es una de las principales causas del aumento de las tasas de prematuridad, debido a la alta incidencia de gestación múltiple. Más del 50% de los gemelos y la práctica totalidad de los embarazos triples o más, son recién nacidos pretérminos (12).

Tabla 5.1. Factores de riesgo asociados al parto prematuro (1).

- **Factores de riesgo maternos antes del embarazo:**

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| • Paridad (Primípara o múltipara). | • Raza afroamericana. |
| • Mujer con bajo peso para su talla. | • Ausencia de inmunización. |
| • Alteraciones genito-urinarias. | • Antecedentes de prematuros. |
| • Diabetes, hipertensión crónica. | • Antecedentes de abortos. |

- **Factores de riesgo maternos durante el embarazo:**

- | | |
|--|---|
| • Ausencia de consulta prenatal. | • Sangrado en el 1 ^{er} o 2 ^o trimestre |
| • Embarazo múltiple. | • Alteraciones placentarias. |
| • Ganancia de peso escasa. | • Feto con malformaciones. |
| • Intervalo corto entre los embarazos. | • Oligoamnios, polihidramnios. |
| • Hipotensión. | • Anemia, isoimmunización. |
| • Hipertensión, preeclampsia. | • Rotura prematura de membrana |
| • Infección. | • Hiperemesis. |
| • Fetopatía diabética. | • Prematuridad yatrógena. |
| • Hidrops fetal. | • Tóxicos (tabaco, alcohol...). |

- **Otros factores de riesgo:**

- | | |
|--|--------------------------|
| • Factores socioeconómicos. | • Déficit nutricional. |
| • Edad materna (<16 años o > 35 años). | • Reproducción asistida. |

Las complicaciones maternas y fetales son causa del 15 al 25% de los partos pretérmino. El mayor porcentaje viene representado por la hipertensión materna y la desnutrición intrauterina, seguidas por el polihidramnios. La prematuridad es también recomendada por los obstetras en determinadas patologías fetales como la fetopatía diabética, el hidrops fetal, etc. (13).

Existen tres categorías primarias de prematuridad: 1) Parto prematuro con indicación médica resultado de situaciones específicas como preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino y que afectan tanto a la madre como al feto; esta categoría supone el 30-35% de todos los partos prematuros. 2) El 25-30% de los partos prematuros se producen por rotura prematura de membranas y están relacionados con infección, desprendimiento de placenta o defectos anatómicos. 3) en el 35-45% de los casos el parto prematuro es espontáneo, sin una etiología clara (14). De todos ellos, el grupo más numeroso corresponde al parto prematuro espontáneo. Desde el punto de vista fisiopatológico al menos tres situaciones deben considerarse: aumento de la contractilidad uterina, dilatación cervical y rotura de membranas (15).

Romero y cols. (16), definen al menos 4 modelos fisiopatológicos en la prematuridad:

- 1) Activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal materno-fetal: Factores del entorno materno, así como susceptibilidad genética de la gestante pueden activar el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal con aumento en la producción de estrógenos

que interactúan con el miometrio para aumentar el número de receptores Gap, niveles de ARNm de receptor de oxitocina y la actividad de prostaglandina F2c (17).

- 2) **Inflamación decidual corioamniótica:** En este modelo, una infección uterina, incluso subclínica puede generar una respuesta inflamatoria con producción de mediadores inflamatorios como IL-1, IL-8, prostaglandinas y proteasas. En opinión de algunos autores (18), 1 de cada 3 partos prematuros se producen tras una infección amniótica subclínica. Los microorganismos en cultivo de líquido amniótico son los mismos que se aíslan en el tracto genital; siendo la colonización ascendente la ruta más frecuente de infección. Dado que el 30% de los casos de corioamnionitis se asocian con el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el feto, desde un aspecto evolutivo, el parto prematuro en el contexto de una infección puede tener un valor añadido de supervivencia, al permitir expulsar tejidos infectados y permitir mantener intacta la capacidad reproductiva futura de la madre.

El microbioma vaginal es más estable durante la gestación que en mujeres no gestantes. Se sabe que el aumento de esteroides favorece el aumento de glucógeno en el epitelio vaginal y modifica la glucosilación con repercusiones sobre la adherencia bacteriana. Algunos carbohidratos de las superficies epiteliales son esenciales para la adherencia bacteriana, son ejemplos de ello el glicano del grupo sanguíneo b de Lewis y la adherencia de *Helicobacter pylori*. Estas características de la estructura de los carbohidratos en los epitelios favorecen la adhesión bacteriana, tienen una regulación genética.

En un trabajo de RW Hyman y cols. (19), demuestran que la diversidad del microbioma vaginal durante la gestación se relaciona con el parto prematuro y demuestra que la raza o la etnia son variables fuertemente implicadas. Otros trabajos en la misma línea demuestran que el microbioma placentario es más heterogéneo en prematuros que en nacidos a término (20).

- 3) **Hemorragia decidual:** La hemorragia de la decidua y la consecuente generación de trombina conducen a una cascada pleiotrópica capaz de dañar las membranas fetales y promover la ruptura prematura de las membranas (17).
- 4) **Dilatación uterina patológica:** El estiramiento mecánico del miometrio y las membranas fetales incrementa la síntesis de prostaglandinas, IL8 y colagenasas que influyen fuertemente la maduración cervical, la rotura de membranas y las contracciones uterinas (21).

5.2. Fisiopatología de las comorbilidades precoces y tardías de la prematuridad.

La función pulmonar del recién nacido prematuro está comprometida por diversos factores entre los que se encuentran la inmadurez neurológica central y la debilidad de la musculatura respiratoria, asociada a un pulmón con escaso desarrollo alveolar, déficit de síntesis de surfactante y aumento del grosor de la membrana alveolocapilar. La vascularización pulmonar tiene un desarrollo incompleto con una capa muscular arteriolar de menor grosor y disminución del número de capilares alveolares (2).

La patología respiratoria es la primera causa de morbi-mortalidad del recién nacido prematuro y viene representada en su mayoría por la enfermedad de membrana hialina (EMH), seguida de las apneas del pretérmino y la displasia broncopulmonar (DBP), en secuencia cronológica de su aparición (22). Los recién nacidos con peso muy bajo al nacimiento tienen 4 veces más probabilidades de ser rehospitalizados durante el primer

año de vida que los de peso normal al nacer, con frecuencia por complicaciones de infecciones respiratorias. El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa más importante de bronquiolitis y neumonía en recién nacidos prematuros, en especial en aquéllos con DBP (22).

Uno de los efectos de la prematuridad es la interrupción de la nutrición placentaria en un momento en el que los sistemas de alimentación posnatal no están aún maduros. Cuando un niño nace de forma prematura el aporte de nutrientes que soportan el crecimiento del feto se ve bruscamente interrumpido. Esta interrupción brusca del flujo continuo de aminoácidos y de energía promueven el catabolismo celular y la liberación de iones intracelulares, como el fósforo y el potasio. Esta situación no suficientemente comprendida hasta no hace mucho, explica las frecuentes alteraciones metabólicas, como son la hiperfosforemia, hiperpotasemia e hipocalcemia, observadas en los RNMBP, tras periodos de ayuno variables. El aporte inmediato tras el nacimiento de nutrientes permite mantener las células en estado anabólico, se fomenta de esta forma el crecimiento posnatal a la vez que se incrementan la incorporación a la célula de fosfato y potasio. Sin embargo, esta observación es el origen de alteraciones metabólicas como son hipopotasemia, hipofosfatemia e hipercalcemia, frecuentemente observadas en recién nacidos sometidos a nutrición parenteral del día 0 con composiciones no bien balanceadas, dónde habitualmente no se aporta fósforo ni potasio (23). La prematuridad es el factor de riesgo individual más importante para la presentación de enterocolitis necrotizante (NEC) en cuya patogenia se mezclan factores madurativos, vasculares, hipoxémicos e infecciosos. Además, en el recién nacido prematuro es frecuente que se presenten trastornos de tolerancia digestiva debido a la escasa capacidad gástrica, el reflujo gastroesofágico, la evacuación lenta y el déficit en la absorción de las grasas (2).

El sistema inmune del recién nacido pretérmino es incompetente respecto al recién nacido a término. La inmunidad inespecífica es ineficaz, con vulnerabilidad de la barrera cutánea, mucosa e intestinal, disminución de la reacción inflamatoria e incompleta fagocitosis y función bactericida de los neutrófilos y macrófagos. La inmunidad específica muestra una disminución de IgG, que es de transferencia materna, con práctica ausencia de IgA e IgM. Si tenemos en cuenta las manipulaciones médicas que el pretérmino precisa, con procedimientos invasivos múltiples (accesos vasculares, intubación endotraqueal, alimentación parenteral, etc.), asociados al medio hospitalario donde es atendido y una respuesta limitada a la infección, la posibilidad de adquirir una infección es alta, lo cual compromete el pronóstico (24).

La termorregulación está afectada por un metabolismo basal bajo con escasa producción de calor, a lo que se añade el deficiente control vasomotor, la disminución de la reserva grasa corporal y el aumento de la superficie corporal relativa. Todo ello condiciona mayor tendencia a la hipotermia.

La osteopenia o enfermedad ósea metabólica del prematuro resulta de la desmineralización de los huesos del nacido pretérmino en las primeras semanas posnatales. Los depósitos de calcio y fósforo en el sistema esquelético del recién nacido prematuro son bajos ya que en los últimos tres meses de embarazo se transfieren grandes cantidades de calcio y fósforo de la madre al feto (25). Además, en el recién nacido prematuro, existe una reducción de la reabsorción tubular renal de fósforo, lo cual exacerba esta deficiencia. El uso de diuréticos del asa aumenta el flujo de salida de calcio desde los huesos debido a su efecto calciúrico. Como consecuencia, se necesitan aportes

suplementarios acordes con las pérdidas renales detectadas, así como de vitamina D, para conseguir una adecuada mineralización ósea y evitar la osteopenia del prematuro (26).

Los recién nacidos prematuros tienen tendencia tanto a la hipoglucemia como a la hiperglucemia debido por un lado a los escasos depósitos de glucógeno y a la interrupción de los aportes de glucosa vía umbilical, y por otro, a la pobre capacidad de regulación de la insulina (27).

La anemia de la prematuridad es una exageración de la anemia fisiológica de los lactantes. A una menor masa eritrocitaria al nacimiento, se suma una vida media más breve de los hematíes y un crecimiento más rápido que el de los nacidos a término. Al sufrir múltiples extracciones sanguíneas, además de otros riesgos como la infección, los prematuros de menos de 1500 g constituyen un grupo de alto riesgo de anemia precoz. Una vez que la médula ósea empieza a fabricar nuevos hematíes coincidiendo con la máxima caída de la concentración de la hemoglobina, que ocurre alrededor de los dos meses de vida, se produce además una ferropenia por carencia de depósitos de hierro (28).

La hipotensión arterial precoz es más frecuente cuanto menor es el peso del recién nacido. Parece estar relacionada con la incapacidad del sistema nervioso autónomo para mantener un adecuado tono vascular, así como con otros factores como la hipovolemia, la sepsis y/o disfunción cardíaca. La persistencia del ductus arterioso (PDA) es una patología prevalente en los recién nacidos pretérminos debido, por una parte, a la insensibilidad al aumento de la oxigenación y, por otra parte, a la caída anticipada de la presión pulmonar que hace que el shunt izquierda-derecha se establezca precozmente (29).

Al igual que ocurre en otros órganos, la inmadurez es la constante del sistema nervioso central (SNC) del pretérmino. Hay que tener en cuenta que es un sistema con escasa capacidad de adaptación posnatal por tener una cronología madurativa relativamente fija. Anatómicamente el cerebro del prematuro se caracteriza por la fragilidad de la estructura vascular a nivel de la matriz germinal, que predispone al sangrado periventricular, y la escasa migración neuronal y mielinización de la sustancia blanca, con crecimiento exponencial de la sustancia gris. La hemorragia intraventricular (HIV) es la lesión neurológica más común del recién nacido prematuro. La incidencia ha disminuido en los últimos años, pero la mayor supervivencia de los recién nacidos de bajo peso y edad gestacional, hace que siga siendo uno de los principales problemas en Neonatología. La leucomalacia periventricular (LPV) representa el daño hipóxico de la sustancia blanca y su incidencia es del 1-3% en los pretérminos de muy bajo peso (2). La parálisis cerebral infantil (PCI) es el problema motor que con mayor frecuencia se identifica en los prematuros, siendo la incidencia del 7-12% en los RNMBP y del 11-15% en los RNEBP. El tipo más frecuente de PCI es la diplejía espástica. Se relaciona con la lesión de los tractos corticoespinales de la sustancia blanca periventricular (2). Diversos estudios (30), concluyen que la gran mayoría de los grandes prematuros van a ser niños con capacidades intelectuales normales, aunque las puntuaciones medias en las pruebas realizadas se encuentran por debajo de las de los nacidos a término. Así, en un 5-20% de los RNMBP y un 14-40% de los RNEBP se describen puntuaciones inferiores a 68-70 (por debajo de dos desviaciones estándar). Las discapacidades del aprendizaje, en especial las relacionadas con las capacidades visuoespaciales y visuomotoras, la escritura y el funcionamiento verbal, son más habituales entre RNEBP comparado con recién nacidos a término emparejados en cuanto a posición sociodemográfica. Los problemas de

comportamiento relacionados con la hiperactividad y/o déficits de atención, son más frecuentes que en la población general. Se podría explicar por la agresión que supone el ambiente de las UCIN, el cerebro inmaduro sería incapaz de integrar los estímulos que recibe al nacimiento lo que llevaría a una desorganización cerebral que persistiría a lo largo de los años.

La detención de la vascularización de la retina que produce el nacimiento pretérmino y el posterior crecimiento desordenado de los neovasos, es el origen de la retinopatía del prematuro (ROP). Los neonatos con ROP grave y desprendimiento de retina corren un riesgo de pérdida significativa de la visión o de ceguera, siendo la incidencia de ésta en los RNEBP del 2-9%, que son los más vulnerables a una ROP grave. Los recién nacidos prematuros sin ROP o con una ROP leve-moderada que ha remitido, siguen siendo más vulnerables a presentar problemas oftalmológicos. Se incluyen aquí los errores de refracción (la miopía es el más habitual), el estrabismo (tanto la endotropía como extropía), la ambliopía y el glaucoma (31).

La prematuridad aumenta el riesgo de pérdida auditiva tanto neurosensorial como conductiva. Estos recién nacidos también parecen correr un mayor riesgo de problemas de procesamiento auditivo central. Se considera que en la población general la prevalencia de hipoacusia de más de 45dB es de 3 por 1000, mientras que en los menores de 1500 g puede estar en torno a 20 por 1000. Si se consideran las hipoacusias leves y unilaterales, la frecuencia puede ser francamente elevada (32).

5.3. Displasia broncopulmonar.

La DBP es una enfermedad pulmonar crónica de origen multifactorial caracterizada por una lesión pulmonar que afecta sobre todo a los recién nacidos más inmaduros (RNMBP). Hasta hace algunos años, el término DBP o Enfermedad Pulmonar Crónica se usaban como sinónimos; sin embargo, en la actualidad se recomienda utilizar el término de DBP para describir las secuelas pulmonares del recién nacido muy inmaduro.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1967 por Northway y cols. (33), en un grupo de 32 recién nacidos pretérmino de más de 1500 gramos de peso al nacer, que presentaron dificultad respiratoria grave al nacimiento y recibieron ventilación mecánica prolongada y agresiva con presiones inspiratorias elevadas y altas concentraciones de oxígeno. Estos parámetros ventilatorios produjeron un daño pulmonar crónico caracterizado por requerimientos prolongados de oxígeno y diversas alteraciones radiológicas. Se describieron 4 etapas que terminaban en daño pulmonar grave, acompañándose con frecuencia de hipertensión pulmonar y cor pulmonale. Los cambios radiológicos en la etapa más avanzada muestran áreas de colapso, con aumento de la densidad pulmonar acompañado de grave hiperinsuflación, especialmente de los lóbulos inferiores, e imágenes de fibrosis.

En las últimas dos décadas, la DBP clásica descrita anteriormente ha sido reemplazada por formas más leves de daño pulmonar crónico. Esta nueva forma de presentación se denominó “Nueva DBP” (34), con características clínicas, radiológicas y anatomopatológicas diferentes, creando una confusión en la definición y en los criterios diagnósticos de DBP hasta entonces descritos (35). Diversas medidas como la administración de corticoides perinatales en el parto prematuro aceleran la maduración pulmonar fetal, el uso precoz de surfactante en recién nacidos con distrés respiratorio,

estrategias ventilatorias más conservadoras, nuevos modos ventilatorios, el manejo más agresivo del ductus arterioso persistente y una nutrición parenteral más precoz, son algunas de las intervenciones que han cambiado la evolución natural del distrés respiratorio neonatal (36). En esta nueva forma de DBP, la inmadurez pulmonar juega un rol predominante en la patogenia mientras que las elevadas presiones inspiratorias o las altas concentraciones de oxígeno eran los dos principales factores en la patogénesis de la clásica DBP. Esta evolución en la presentación de la DBP se ha debido también al hallazgo de nuevos factores de riesgo como las infecciones, las deficiencias de algunos nutrientes y antioxidantes, además de los factores genéticos (37).

Tabla 5.2. *Diferencias entre DBP clásica y Nueva DBP, con permiso de los autores (34).*

| Características | DBP Clásica | Nueva DBP |
|------------------------|---|--|
| Origen | Northway en 1967 | Jobe en 1999 |
| Peso Nacimiento (g) | 500-1800 | <1250 |
| SDR inicial | Severo | Leve o ausente |
| Oxígeno Suplementario | Elevado | Bajo |
| Requerimiento VM | Insuficiencia respiratoria Grave | Apnea o falta de esfuerzo respiratorio (inmadurez pulmonar). |
| Tipo de VM | Agresiva: VC elevados | Conservadora o gentil: VC pequeños. |
| Cambios histológicos | Hiperplasia, metaplasia y fibrosis pulmonar. | Menos hiperplasia y nula o leve fibrosis pulmonar |
| Alvéolos | En cantidad y tamaño relativamente normal. | Disminuidos y de mayor tamaño. |
| Capilares pulmonares | En número normal, pero con lesiones vasculares diversas. | Disminuidos, dismórficos. |
| Hipertensión pulmonar | Frecuente | Infrecuente |
| Factores de riesgo | SDR severo, volutrauma y elevadas concentraciones de oxígeno. | Infección, DAP, déficits enzimáticos y nutricionales. |
| Mortalidad | Incierta | Baja |
| Pronóstico | Regular | En general bueno. |

En 1979, Bancalari y cols. (38), definen la DBP como la enfermedad que ocurre entre los recién nacidos que reciben ventilación mecánica durante al menos 3 días en la primera semana de vida y que continúan con dependencia de oxígeno durante los primeros 28 días de vida junto a una clínica compatible y cambios radiográficos. Estos criterios, apropiados para la DBP clásica, se quedaron obsoletos con la nueva DBP. En 1995, Rojas y cols. (39), observan que los recién nacidos que no reciben ventilación mecánica también pueden desarrollar DBP y muchos recién nacidos con DBP tienen intervalos en las primeras semanas de vida durante los cuales no requieren suplementos de oxígeno. Por

este motivo, muchos autores y clínicos han simplificado la definición de DBP como la dependencia de oxígeno a los 28 días de vida (40). Sin embargo, es posible que algunos recién nacidos sólo requieran suplemento de oxígeno durante unos pocos días, alrededor del día 28 de vida, por un proceso agudo (sepsis, apnea de la prematuridad, etc.). Para evitar este problema, es esencial no usar la dependencia de oxígeno como único criterio para establecer el diagnóstico de DBP, siendo necesario que este dato cronológico se acompañe de signos de dificultad respiratoria y alteraciones gasométricas y radiológicas características. En 1988, Shennan y cols. (41), introducen el concepto de dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad posmenstrual para definir la DBP, teniendo este criterio una relación más estrecha con el pronóstico de la enfermedad (40).

Actualmente el diagnóstico se lleva a cabo según los límites propuestos por el Instituto Nacional de Salud (42) (NIH) y por Jobe y Bancalari (43) en 2001, la DBP se define como la necesidad de oxígeno suplementario $>21\%$ a los 28 días de vida y/o la necesidad de oxígeno suplementario $>21\%$ o presión positiva en las vías respiratorias a las 36 semanas de edad gestacional corregida.

5.4. Hemorragia intraventricular.

La hemorragia intraventricular es la forma más frecuente de hemorragia intracraneal neonatal, característica del recién nacido prematuro. La matriz germinal subependimaria es normalmente el lugar de origen de la hemorragia intraventricular. Entre los factores de riesgo implicados se citan como más frecuentes: fluctuaciones del flujo sanguíneo cerebral, influidas o no por elevaciones de la presión venosa central, o vasodilatación cerebral asociada a la acidosis, trastornos de la coagulación y hemostasia.

La frecuencia de la HIV y parenquimatosa en recién nacidos prematuros es variable en función de los estudios y del medio en el que se realizan. Así, algunos autores comunican frecuencias del 10 al 20% en neonatos de 1.000-1.500 g. y hasta del 70% en los menores de 700 g.; en tanto, otros autores la encuentran en el 25% de los menores de 750 g, 16% en los de 750 a 1.000 g, 11% en los de 1.000 a 1.250 g y 3% en los de 1.250 a 1.500 g (44). El 85% de las HIV se presentan en las primeras 72 horas posparto y el 95% ya son evidentes al finalizar la primera semana de vida.

La matriz germinal subependimaria es la fuente de los espongioblastos que participan en la formación de la corteza y de otras estructuras cerebrales. Es una región altamente vascularizada que recibe irrigación de ramas de la arteria cerebral media, de la cerebral anterior y de la carótida y cuyo drenaje venoso se dirige hacia la vena de Galeno (45). En el recién nacido prematuro esta matriz consiste en una capa gelatinosa localizada principalmente entre el núcleo caudado y el tálamo; es prominente entre las semanas 26 a 34, luego desaparece. Histológicamente los vasos están conformados por una delgada capa de endotelio y no tienen capa muscular, ni de elastina o colágeno. En base a estudios neuroanatómicos se han propuesto tres mecanismos para la producción de la hemorragia intraventricular: el primero consiste en la vasodilatación que resulta de la hipoxemia y la hipercapnia y que lleva a ruptura de los capilares de la matriz germinal; el segundo es la disminución del flujo sanguíneo en la matriz germinal secundaria a hipotensión sistémica, que ocasiona daño directo; el tercero es la elevación de la presión venosa que produce estasis y trombosis venosa, que llevan a ruptura de los vasos de la matriz germinal (46).

La hemorragia puede limitarse a la matriz germinal subependimaria y dejar como secuela una lesión quística; extenderse hasta el epéndimo dentro de los ventrículos laterales, lo cual produce aracnoiditis y dilatación ventricular, que puede ser transitoria, o hidrocefalia poshemorrágica, que es su secuela más grave; finalmente, si la sangre se extravasa hacia la sustancia blanca produce la hemorragia parenquimatosa, que consiste en una lesión unilateral frontal o parietooccipital, formando un quiste porencefálico.

Las manifestaciones clínicas pueden ser variables. Característicamente se reconocen tres síndromes de diferente gravedad (45):

- Síndrome muy grave que evoluciona rápidamente en minutos a horas y consiste en deterioro franco del estado de conciencia, hasta un estado de estupor profundo o coma, alteraciones ventilatorias, crisis convulsivas, postura de descerebración y pérdida de los reflejos oculo vestibulares. Clínicamente se aprecian abombamiento de la fontanela, hipotensión y bradicardia con caída súbita del hematocrito.
- Hay otra forma de presentación menos grave, que se manifiesta con alteración oscilante del estado de conciencia, disminución de la motilidad espontánea y al estímulo, presentan hipertonía y movimientos oculares anormales
- Síndrome clínicamente silencioso en el que los signos neurológicos son tan sutiles que pueden pasar inadvertidos y el diagnóstico encontrarse casualmente en estudios realizados por alguna otra razón o de rutina.

La confirmación diagnóstica se hace por ecografía transfontanelar. Se ha aceptado esta técnica a pesar de no ser la más útil para definir el pronóstico neurológico a largo plazo; su valor predictivo positivo es bajo para determinar el desarrollo de leucomalacia periventricular. La primera clasificación de las HIV la realizan Papile y cols. en 1978 (46), basado en los hallazgos del TAC, en la actualidad aplicada para los hallazgos ecográficos. Se distinguen cuatro grados acordes a la gravedad:

- Grado I: Hemorragia subependimal.
- Grado II: Hemorragia intraventricular (HIV). El sangrado intraventricular y ocupa entre el 10 y el 50 % del ventrículo.
- Grado III: HIV con dilatación ventricular. El sangrado intraventricular es mayor del 50 %.
- Grado IV: HIV con dilatación ventricular y extensión a parénquima.

Las complicaciones relacionadas con la HIV dependen del volumen y de la velocidad del sangrado. Si ocurre de manera súbita, conduce a un síndrome de hipertensión intracraneal con consecuencias catastróficas o mortales para el recién nacido; si la hemorragia es pequeña pueden aparecer convulsiones. La principal complicación a largo plazo es la hidrocefalia poshemorrágica y la leucomalacia periventricular.

5.5. Leucomalacia periventricular.

La leucomalacia periventricular (LPV) es una causa importante de deterioro del neurodesarrollo a largo plazo en los recién nacidos prematuros. Se trata de una lesión cerebral vascular de origen hipóxico-isquémico producida por infarto en las áreas limítrofes periventriculares, situadas entre las arterias profundas ventriculofugales y las

arterias ventrículo penetrantes, ocurre de forma característica en la sustancia blanca periventricular del recién nacido prematuro. La localización anatómica de la LPV puede condicionar sus secuelas clínicas; debido a la proximidad de estos infartos periventriculares a los tractos corticoespinales a nivel de la corona radiata, los déficits motores son extremadamente frecuentes en los pacientes afectados. En la mayor parte de los casos la LPV es bilateral y generalmente asociada a diplejía espástica o tetraplejía. Si se daña el tracto genículo-calcarino puede producirse una lesión de la corteza visual (47). Aunque se considera que la parálisis cerebral infantil es la manifestación clínica más frecuente de la LPV, no todas las parálisis cerebrales tienen este origen.

Existe una relación lineal entre la gravedad de la LPV y el retraso en el desarrollo neurológico a largo plazo. En una revisión de los datos del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) sobre las tendencias en las morbilidades neonatales, el índice de riesgo ajustado para la reducción de LPV por año fue de solo 0,96 (0,93-0,99) y 0,97 (0,95-1,00) en 22 a 23 semanas y 28 semanas, respectivamente (48).

La etiopatogenia de la LPV es compleja, generalmente es causada por múltiples agresiones al cerebro prematuro en diferentes momentos, a diferencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica en los recién nacidos a término, la hipoxia-isquemia y la infección-inflamación son los dos antecedentes comúnmente atribuidos en la LPV. Huang y cols. (49), en su revisión sistemática, estudiaron catorce factores de riesgo hipóxico-isquémicos que se atribuyen a la LPV y encontraron que algunos de ellos, como oligohidramnios, puntuaciones del test de Apgar bajas, acidemia, síndrome de dificultad respiratoria y convulsiones neonatales, tenían una asociación estadísticamente significativa con la LPV en recién nacidos prematuros. Con anterioridad otros autores (50) ya habían indicado que la corioamnionitis y la rotura prematura de membranas (RPM) eran factores de riesgo significativos para la LPV.

Desde un punto de vista anatomopatológico, en la fase aguda de la LPV la sustancia blanca sufre congestión vascular y necrosis, a la que sigue cavitación de las regiones necróticas. En la fase final se produce involución de los quistes, desmielinización, gliosis periventricular y pérdida de la sustancia blanca periventricular (51). Fisiopatológicamente tanto la LPV como la HIV son dos patologías que tienen en común la asfixia perinatal ocurrida sobre un cerebro con unas peculiaridades anatómicas y fisiológicas que solo posee el cerebro del recién nacido prematuro y que pueden resumirse en tres puntos fundamentales:

- Las áreas hipovascularizadas corresponden a la sustancia blanca periventricular.
- Existencia de la matriz germinal entre la semana 26 y 32 en el área subependimaria, por encima y por dentro del núcleo caudado.
- En el recién nacido prematuro el mecanismo de autorregulación del flujo cerebral, con independencia de las fluctuaciones sistémicas, solo se cumple para determinados valores de presión sistémica.

5.6. Retinopatía del prematuro.

La retinopatía del prematuro (ROP) fue descrita en 1942 por primera vez por Theodore L. Terry, quien acuñó el término de “fibroplasia retrolental”, tras observar membranas vasculares blanco-grisáceas en ambos ojos de niños prematuros (52). Durante los años 50 se produjo un aumento del uso de oxígeno suplementario como tratamiento

de los niños prematuros, siendo Kinsey en 1952 quien describe por primera vez la relación entre la oxigenoterapia de los recién nacidos prematuros y el aumento en la incidencia de la ROP (53). Desde los años 80 hasta la actualidad, la ROP ha sufrido un incremento en su incidencia por el aumento de prematuros extremos debido a los avances en los cuidados neonatales (54).

Durante las primeras semanas de vida, la retina interna es avascular, recibe oxígeno y nutrientes mediante difusión a partir de los vasos coroideos. A partir de la semana 16 de gestación, su aportación se hace insuficiente y se inicia el desarrollo de la vascularización retiniana de forma centrífuga a partir del mesénquima desde la papila a la periferia. Sobre la semana 32 de gestación se completa la vascularización de la retina nasal, la vascularización de la retina temporal se completa entre las semanas 37 y 40 (55).

En el desarrollo vascular retiniano existen dos fases. La fase temprana, conocida como vasculogénesis, se inicia antes de la semana 14 y finaliza sobre la semana 21 de gestación. Esta se origina a nivel de las células precursoras vasculares de origen mesenquimal que salen del nervio óptico y forman los vasos principales de la retina, formando las cuatro arcadas hacia la retina periférica. La segunda fase, de angiogénesis, se inicia a partir de la semana 21 de gestación y consiste en la formación de nuevos vasos a partir de otros ya existentes, incrementando la densidad capilar de la retina central y formando vasos periféricos superficiales, los capilares peripapilares radiales y el plexo capilar. Durante la vasculogénesis, la circulación coroidea se encarga de suplir la hipoxia de la retina por lo que es una fase independiente del VEGF. La angiogénesis, a diferencia de la primera fase, sí es dependiente del VEGF. Este es secretado por los astrocitos y las células de Müller en respuesta a la hipoxia de la retina avascular durante la vida intrauterina, estimulando la angiogénesis en las células endoteliales.

La ROP consta de dos fases, la fase aguda, conocida como vasoobliteración hiperóxica y la fase crónica o tardía, conocida como vasoproliferativa. La primera se inicia en el nacimiento y finaliza a las 30-32 semanas de EG, como respuesta al incremento de las concentraciones de oxígeno en el ambiente extrauterino. Este ambiente hiperóxico frecuentemente se ve acentuado por la oxigenoterapia que puede precisar el recién nacido prematuro. La hiperoxia provoca una disminución de la secreción de los factores IGF-1 y VEGF, produciéndose una vasoobliteración de los vasos retinianos que puede provocar un retraso o interrupción de la vasculogénesis normal (56).

La clasificación de la ROP se basa en tres factores: la localización, la extensión y el estadiaje.

- Localización: Se han establecido tres zonas concéntricas de afectación de la retina, cada una de las cuales tiene como centro la papila.
 - Zona I: Es la zona más interna y abarca un radio de 2 veces la distancia entre la fóvea y la papila.
 - Zona II: Se extiende concéntricamente desde la zona I hasta la ora serrata de la retina nasal.
 - Zona III: Es la zona semilunar restante de la retina temporal, anterior a la zona II.
- Extensión: La extensión se determina en horas de reloj o en sectores de 30° de circunferencia. Su interpretación depende del observador. Cada sector horario equivale a 30° de circunferencia.

- Estadiaje en la ROP: En el niño prematuro la vascularización de la retina es incompleta. Se describen 5 estadios de ROP según el límite de la retina vascular y la retina avascular. En un mismo ojo pueden describirse varios estadios de ROP.
 - Estadio 1. Línea de demarcación. Es una fina línea blanca en el mismo plano retiniano, paralela a la ora serrata que separa la retina vascular de la avascular.
 - Estadio 2. Cresta monticular. Engrosamiento de la línea de demarcación elevada sobre el plano retiniano. La cresta es una estructura crítica en la ROP. En ella pueden observarse vasos tortuosos de la retina dilatados, lo que constituye un indicador de mal pronóstico. Si la progresión de ROP se interrumpe en este estadio, se producirá la reanudación de la vascularización radial de la retina normal, pero si la enfermedad progresa aparecerán neovasos.
 - Estadio 3. Neovascularización o proliferación vascular extrarretiniana. Aparecen penachos fibrovasculares que desde la zona posterior de la cresta crecen hacia el vítreo. Frecuentemente se acompañan de proliferación glial.
 - Estadio 4. Desprendimientos de retina parcial o subtotal: suelen ser cóncavos, de orientación circunferencial y generalmente su punto de inicio suele ser la unión del tejido fibrovascular con la retina vascular. Se describen según el número de horas de tracción y contracción. Se divide en:
 - Estadio 4A: sin afectación foveal.
 - Estadio 4B: con afectación foveal.
 - Estadio 5. Desprendimiento de retina total: el desprendimiento de retina es completo, la mayoría de las ocasiones en embudo. La mayoría son traccionales y se describen según la apertura en la zona anterior o posterior.
 - Enfermedad plus. Schaffer (57), describió por primera vez el concepto de enfermedad plus (+) como la presencia de tortuosidad y dilatación vascular secundaria a los shunts arteriovenosos activos presentes en el polo posterior en al menos dos cuadrantes. Puede presentarse en cualquier estadio de ROP. Es un indicador de actividad, de enfermedad grave y signo de mal pronóstico.
 - Enfermedad pre-plus. Se describe como enfermedad pre-plus cuando la tortuosidad y dilatación de los vasos del polo posterior es mayor de lo normal, pero no cumple criterios de enfermedad plus. Con el tiempo pueden evolucionar a enfermedad plus.

5.7. Enterocolitis necrótica.

La enterocolitis necrótica (NEC) se define como necrosis por coagulación e inflamación del intestino del recién nacido. Es otra comorbilidad presente en nuestro medio en el 15% de los recién nacidos de muy bajo peso. Se ha descrito una menor producción de mucina en el tubo digestivo, debido a que el gen *MUC2* no se expresa en las células caliciformes de este tejido, lo que causa una alteración importante de las funciones de este órgano, así como de la composición de su microbiota. (58).

La NEC es la patología gastrointestinal más frecuente en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBP) que se asocia con trastornos en el neurodesarrollo (59) y un

aumento de la mortalidad relacionada de un 10-30% (60). Incidencia y morbimortalidad variables, difiriendo entre las distintas unidades neonatales, se estima de 0.5-5 por cada 1000 nacidos vivos, siendo alrededor del 7% en menores de 1500 g según los datos publicados por la SEN1500. Desde hace décadas se han propuesto diversas teorías para explicar la patogénesis de la enfermedad que afecta a un 10% de los recién nacidos a término (61). Una respuesta inflamatoria excesiva y una inmunidad innata inmadura son algunas de las explicaciones frecuentemente consideradas para explicar la patogénesis de la enfermedad (62). Las estrategias para la prevención del parto prematuro y sus consecuencias, entre las que se incluyen el uso de esteroides antenatales han tenido efectos muy limitados en la reducción del riesgo de NEC, si bien su impacto sobre la inmadurez pulmonar ha sido notorio (63). La alimentación preferencial con leche materna y el desarrollo de protocolos de nutrición estandarizados en la mayoría de las unidades neonatales se han relacionado epidemiológicamente con disminución del riesgo de NEC (64).

La lactancia materna y la disminución de la exposición a los antibióticos son medidas críticas para lograr la diversidad y aumento de la microbiota fecal. Las bacterias de la leche humana se encuentran entre las primeras que colonizan el intestino del neonato, impidiendo el asentamiento y proliferación de bacterias patógenas, favoreciendo el desarrollo de inmunidad innata y, por lo tanto, disminuyendo el riesgo de padecer NEC.

La NEC es una emergencia gastrointestinal y su patogenia es desconocida, se sabe que está relacionada con prematuridad, hipoxia, isquemia, colonización bacteriana, etc. Por otro lado, se conoce que hay factores de crecimiento que se encargan de la reparación intestinal, mediante la migración, diferenciación y proliferación celular. Por tanto, se ha relacionado una ausencia o déficit de factores de crecimiento posnatal con el desarrollo de la NEC, por lo que un aporte exógeno de estos factores de crecimiento podría ser utilizado como terapia y para la prevención (65). En esta revisión, resumieron los efectos de cada factor de crecimiento para comprender la patogenia de la NEC y así poder hacer su prevención. Un componente importante de la patogenia de la NEC, es el aumento de la permeabilidad intestinal y la perturbación de la barrera mucosa intestinal, se sabe que la prematuridad se relaciona con bajas defensas gastrointestinales, mayor exposición a antibióticos y ciertas prácticas de alimentación que pueden contribuir a la colonización de ciertas bacterias virulentas, en este caso el factor de crecimiento epidérmico (EGF) ayuda a mantener la barrera intestinal intacta y no favorece la translocación de bacterias patógenas, ya que este factor es fundamental en la proliferación y regeneración intestinal ante cualquier lesión o inflamación intestinal. El uso clínico de EGF en la NEC está muy limitado y se requieren más estudios para comprobar su eficacia y prevención en NEC. Al igual ocurre con otros factores de crecimiento, como son el factor de crecimiento asociado a la heparina, factor de crecimiento insulinoide (IGF-1), hormona de crecimiento, GLP-1, etc. Los cuales tienen una clara relación con el desarrollo intestinal y sus funciones protectoras.

Aproximadamente, el 20-30% de los prematuros de muy bajo peso mueren al padecer NEC, y entre los que sobreviven es frecuente encontrar complicaciones a largo plazo, sobre todo del desarrollo neurológico, retraso del crecimiento o síndrome de intestino corto.

En 1978, Bell y cols. (66), elaboraron un sistema clínico de estadiaje más útil para comparar casos que para orientar el tratamiento. Posteriormente, Walsh y Kliegman (67),

modificaron estos criterios en un intento de realizar una clasificación que tuviera valor terapéutico en base al estadio clínico.

Tabla 5.3. Clasificación de la NEC de Bell, modificada por Walsh y Kliegman (67).

| Etapa | Signos sistémicos | Signos digestivos | Radiología |
|--|---|----------------------------------|--|
| I a: Sospecha | Apnea, bradicardia, letargia, alteración T ^a | Residuos, distensión, vómitos | Negativa |
| I b: Sospecha | Igual que I a | Sangre en heces | Negativa |
| II a: ECN confirmada leve | Igual que I b | Ileo, hipersensibilidad | Dilatación, íleo, neumatosis |
| II a: ECN confirmada moderada | Igual que II a, acidosis, trombopenia | Hipersensibilidad, masa | Igual que II a, gas portal, ascitis o no |
| III a: ECN avanzada grave | Apnea, hipotensión, bradicardia, acidosis, CID, neutropenia | Peritonitis, distensión, eritema | Igual que II b. Ascitis |
| III b: ECN avanzada grave. Perforación | Igual que III a | Igual que III a | Igual que III a Neumoperitoneo |

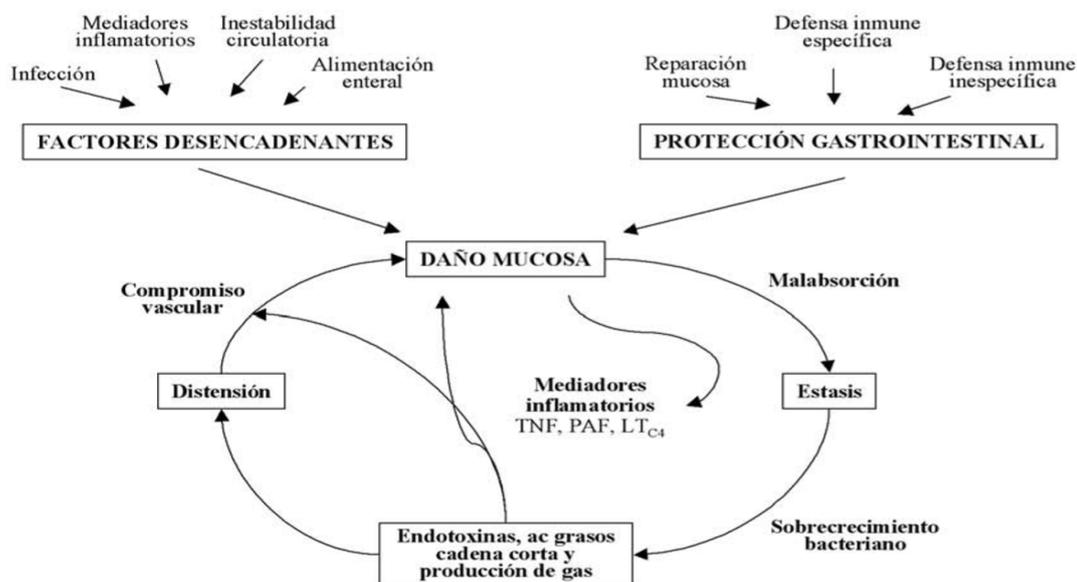


Figura 5.1. Mecanismos patogénicos en NEC (67).

5.8. Ductus arterioso persistente.

La persistencia del ductus arterioso se relaciona con aumento de otras comorbilidades del recién nacido prematuro como displasia broncopulmonar, enterocolitis necrótica o HIV. Su prevalencia media en nuestro medio es del 20%. La incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional, puede ocurrir hasta en el 75% de los prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional.

En el recién nacido a término, el ductus arterioso normalmente se contrae después del nacimiento y ocurre un cierre funcional antes de 72 horas, en prematuros su cierre puede retrasarse, permaneciendo abierto hasta más de una semana en aproximadamente el 10% de los prematuros nacidos a las 30 de gestación, el 80% de los nacidos entre las 25 a las 28 semanas de gestación. En neonatos nacidos a las 28 semanas de gestación, la probabilidad de que el ductus se cierre sin tratamiento es del 73% (68).

La persistencia de ductus arterioso, se asocia con exacerbación del síndrome de dificultad respiratoria, uso prolongado de ventilación asistida, hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, disfunción renal, enterocolitis necrosante, leucomalacia periventricular y parálisis cerebral (69).

Las estrategias de manejo incluyen el tratamiento conservador médico, con inhibidores de la ciclooxigenasa, tales como indometacina e ibuprofeno, y en ciertos casos, ligadura quirúrgica, sin embargo, no hay consenso con respecto al tiempo y la elección de la modalidad de tratamiento.

5.9. Parálisis cerebral y trastornos del desarrollo neurológico.

La parálisis cerebral es una discapacidad física producida por una lesión en el cerebro que afecta a la movilidad y la postura de la persona, limitando su actividad. Esta discapacidad física puede ir acompañada de una discapacidad sensorial o intelectual en mayor o menor grado. Constituye la causa más frecuente de discapacidad en niños menores de 3 años.

La lesión es fija, no cambia. Por tanto, el daño neurológico no aumenta ni disminuye, aunque las consecuencias y los síntomas que manifiesta sí que pueden mejorar o empeorar con el transcurso del tiempo. Por consiguiente, los tratamientos de rehabilitación adquieren gran importancia en los primeros años de vida, cuando el sistema nervioso central tiene mayor plasticidad.

El grado de afectación viene determinado por la intensidad y el momento concreto en el que se produce la lesión. Así, podemos encontrarnos con personas que conviven con una parálisis cerebral que resulta apenas perceptible, desarrollando una vida totalmente normal, frente a otras que necesitan del apoyo de terceras personas para realizar las tareas más básicas de su vida diaria.

A medida que la tasa de parálisis cerebral moderada-grave ha ido disminuyendo, ha aumentado la incidencia de PC leve en la población de prematuros. Además, estos corren el riesgo de sufrir una serie de anomalías motrices entre las que se incluyen el retraso en los hitos motores, anomalías del equilibrio, problemas de destreza manual y anomalías generalizadas de la coordinación. El retraso y trastorno del lenguaje siguen siendo las consecuencias más comunes (70). La epilepsia, observada junto con la parálisis cerebral o de forma aislada, también es más común entre los supervivientes de un parto prematuro, con estimaciones de su prevalencia de alrededor del 31% (71).

En las últimas cuatro décadas se ha acumulado información importante sobre la historia natural de los resultados motores en niños con parálisis cerebral. En el estudio de Vancouver de 492 neonatos con un peso inferior a 2000 g nacidos entre 1959 y 1964, Dunn realizó un seguimiento del 80% hasta la edad de 6,5 años. De la cohorte original, el 27% pesaba menos de 1500 g. La parálisis cerebral estaba presente en el 8,1% y se distribuía en un 48% con diplegia, un 22% con hemiplejia, un 11% con tetraplejia, un 15% con monoplejia y un 4% con ataxia. El 85% llegaba a caminar (72). Vohr y cols. (73), examinaron los resultados funcionales y de desarrollo neurológico de los recién nacidos con muy bajo peso al nacer nacidos entre 1993 y 1994 en la Red de Investigación Neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano. 1151 supervivientes con

un peso medio al nacer de 769 g fueron evaluados entre los 18 y 21 meses de edad corregida. El 17% tenía parálisis cerebral; el 2% era ciego; el 3% tenía audífonos; y el 37% tenía discapacidades del desarrollo (MDI <70). El 93% se sentaba, el 83% caminaba y el 86% se alimentaba. Este estudio indicó que las habilidades posturales básicas y las habilidades manuales estaban presentes en los supervivientes y el pronóstico general de deambulación independiente superaba el 93%.

En un esfuerzo por describir las habilidades funcionales de los niños nacidos con distintos grados de bajo peso, es importante documentar la capacidad lingüística de los niños en edad preescolar. Largo y cols. (74), demostraron que el 90% de los niños a término tenían un vocabulario de 20 palabras a los 33 meses, en comparación con el 22% de los prematuros. El 90% de los niños a término podían identificar dos imágenes a los 23 meses, frente al 10% de los prematuros. El 90% de los niños a término tenían frases de cuatro palabras a los 35 meses, pero sólo el 12% de los prematuros. El 90% de los niños a término podían relatar experiencias cotidianas a los 36 meses, en comparación con el 25% de los niños prematuros. La mayoría de las etapas del lenguaje fueron alcanzadas antes por las niñas, tanto en el grupo de prematuros (16 de 25) como en el de término (19 de 25). El peso al nacer y la edad gestacional se correlacionaron negativamente con los estadios de desarrollo del lenguaje en los niños prematuros y, en menor medida, en los niños a término. Entre los niños prematuros con parálisis cerebral, las edades a las que se alcanzaron los hitos del lenguaje fueron superiores a las de los niños prematuros sin parálisis cerebral ($P < 0.01$). Si bien la supervivencia sin discapacidades neuromotoras o sensoriales graves-moderadas a los 2 años ha mejorado, el riesgo de retraso en el desarrollo sigue siendo alto para los niños extremadamente prematuros o nacidos con bajo peso (75).

Las lesiones cerebrales que más se asocian al prematuro son: leucomalacia periventricular, la hemorragia intraventricular (HIV) y, como complicación de ésta última, el infarto hemorrágico periventricular, originadas por mayor sensibilidad a la hipoxia, a los cambios osmolares o tensionales. Estas lesiones se acompañan de déficits motores espásticos y/o déficits cognitivos. Se sabe que hay un mayor riesgo de HIV en los pretérmino de muy bajo peso y con complicaciones perinatales. La corioamnionitis se relaciona con un mayor riesgo de HIV (76).

Además en el recién nacido prematuro hay mayor riesgo de kernícterus, ya que tiene mayor inmadurez hepática y con ello mayor tendencia a la hiperbilirrubinemia y por otro lado, mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica (2).

Por otro lado, es importante destacar problemas cognitivos y del aprendizaje en los recién nacidos prematuros. Puede observarse una alteración en la capacidad de aprendizaje visuoespacial y visuomotora, con problemas en el lenguaje y escritura a largo plazo. También se asocia a mayor riesgo de problemas conductuales en el futuro, destacando hiperactividad y déficits de atención. En cuanto a esto, existe una hipótesis que relaciona el ambiente de las unidades de cuidados intensivos neonatales con el cerebro inmaduro, el cual recibe intensos estímulos que no es capaz de organizar y esa desorganización puede persistir durante años en el prematuro (77).

Los niños prematuros o con bajo peso al nacer también parecen presentar mayor índice de trastornos cognitivos y psiquiátricos (78). Se ha comunicado que el déficit de

hierro fetal o posnatal temprano aumenta el riesgo de autismo, esquizofrenia, depresión y ansiedad, además de que empeora la función ejecutiva en la edad adulta (79).

Es importante destacar en este apartado la frecuencia de aparición de un trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) entre los recién nacidos prematuros de muy bajo peso. Consiste en un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por un patrón no episódico de síntomas de falta de atención y/o hiperactividad o impulsividad que se presenta con mayor frecuencia de lo esperado para la edad del paciente. En un meta-análisis centrado en los resultados cognitivos y conductuales de los niños prematuros en edad escolar, Bhutta y cols. (80), demostraron que los niños nacidos prematuramente tenían un riesgo 2.64 veces mayor de padecer TDAH y manifestaban con frecuencia síntomas externalizantes al llegar a la edad escolar. Además, los niños prematuros presentaban un riesgo significativo de reducción del rendimiento cognitivo y de otros comportamientos no esperados en el desarrollo durante la edad escolar. Curiosamente, encontraron una correlación de gradiente porque la edad gestacional y el peso al nacer eran directamente proporcionales a las puntuaciones medias de las pruebas cognitivas. Asimismo, en un metaanálisis sobre el rendimiento académico, los problemas de comportamiento y la función ejecutiva, Aarnoudse-Moens y cols. (81), encontraron que los problemas de atención medidos por los profesores y los padres a través diversos cuestionarios y formularios reconocidos eran más pronunciados en los niños con bajo o muy bajo peso al nacer que en los controles sanos. También encontraron una fuerte correlación entre los resultados adversos y el nivel de madurez al nacer: los niños más pequeños y prematuros eran más propensos a tener problemas de comportamiento de internalización y externalización y un bajo rendimiento académico que los recién nacidos con normopeso y maduros.

Existen evidencias de que la prematuridad y el bajo peso al nacer constituyen factores de riesgo para el desarrollo de trastorno del espectro autista (TEA). Existe una patogénesis multifactorial del TEA: se cree que se desarrolla en individuos con una vulnerabilidad biológica subyacente que experimentan diversos factores de estrés exógenos durante un período crítico del desarrollo cerebral en la vida intrauterina e inmediatamente después del parto. También se cree que en casos de partos prematuros se inician vías anormales de desarrollo cerebral creando interacciones entre los antecedentes genéticos y las exposiciones ambientales que inician una respuesta inmunitaria fetal y conducen al desarrollo alterado del cerebro y la conectividad neuronal. La lesión del cerebelo en los recién nacidos prematuros es frecuente y está asociada a un mayor riesgo de TEA (82).

5.10. Factores de riesgo de las comorbilidades de la prematuridad.

Consideramos una disposición de alto riesgo como aquel conjunto de situaciones en las que existe una alta probabilidad de que aparezcan problemas con repercusiones relevantes. Actualmente se estima que hasta un 10% de los embarazos son de alto riesgo, y entre un 3-5 % de los recién nacidos van a precisar atención en las unidades neonatales. Existen una serie de situaciones relacionadas tanto con el tipo de parto como con patologías de la madre o factores sociales, que hacen de la gestación una situación de riesgo con probabilidad de complicaciones obstétricas o neonatales. Tras el parto existe un periodo de adaptación del recién nacido a la vida extrauterina, donde deben ponerse a

prueba los sistemas encargados de termorregulación, respiración, cardiocirculatorios y digestivos. Cualquier desviación en la transición del recién nacido en estas primeras horas supone una transición neonatal complicada y debe valorarse en el contexto de un recién nacido de alto riesgo, independientemente de que no existan factores de riesgo conocidos asociados a la gestación.

En la tabla 5.4 se describen las principales causas de recién nacidos de riesgo elevado, de las cuales vamos a describir aspectos clínicos y terapéuticos de las de mayor interés en nuestro medio.

En la práctica, ante un embarazo o recién nacido de alto riesgo se debe enfocar la atención y cuidados desde una doble perspectiva:

- a) Tratamiento general, común a todos los recién nacidos, cuya finalidad será mantener al recién nacido en una situación de equilibrio homeostático.
- b) Tratamiento específico, en función del problema que condicionó la situación de riesgo.

5.11. Nutrición del recién nacido prematuro.

Cuando un recién nacido nace prematuramente el aporte de nutrientes que sustenta su crecimiento durante su vida intrauterina se ve bruscamente interrumpido. Hoy se acepta como principio que el aporte de nutrientes debe restaurarse lo antes posible para conseguir un crecimiento lo más próximo al crecimiento fetal (83). Durante el período hospitalario y posterior al alta, el objetivo será una ingesta de nutrientes adecuada para lograr el catch up del crecimiento. El crecimiento adecuado se verificará usando tablas de crecimiento para lactantes a término y edad gestacional corregida durante los dos primeros años de edad, usando como referencia las tablas de crecimiento de la OMS (84), a este respecto la valoración del índice de masa corporal puede también aportar una estimación útil para evaluar evolutivamente el porcentaje de desnutrición de estos pacientes (85).

Diversas intervenciones nutricionales tempranas (nutrición parenteral precoz, nutrición enteral trófica, fortificación), que se describirán en el transcurso de esta Guía, tienen el objetivo de evitar la subnutrición y disminuir el número de pacientes con peso, longitud y perímetro cefálico por debajo de los valores esperados para su edad corregida, estas medidas, con una amplia variabilidad interpersonal e intercentros, desgraciadamente resultan insuficientes, de ahí la necesidad de poner en práctica estrategias consensuadas de nutrición del recién nacido prematuro desde el nacimiento hasta el año de vida (86). Dichas estrategias deben contar con un soporte nutricional adecuado durante todo el periodo de crecimiento compensatorio, dado que el primer año de vida es clave para la recuperación nutricional y que los requerimientos son mayores en los recién nacidos con déficits nutricionales previos.

Tabla 5.4. Factores de riesgo sensorial auditivo y social.

| Factores de riesgo biológico | Factores de riesgo sensorial - visual |
|--|--|
| Prematuridad Retraso crecimiento intrauterino Asfixia perinatal Convulsiones neonatales Microcefalia Infección del SNC Infecciones congénitas Neuroimagen patológica Anomalías metabólicas (hipoglucemia, hiperbilirrubinemia con exanguinotransfusión) Anomalías congénitas Policitemia-síndrome de hiperviscosidad Postoperados cirugía cardíaca Pacientes sometidos a ECMO Enfermedad pulmonar | Ventilación mecánica prolongada Gran prematuridad RN con peso <1500g. Hidrocefalia Infecciones congénitas del SNC Neuroimagen patológica Síndrome malformativo con compromiso visual Infecciones posnatales del SNC Asfixia severa |
| Factores de riesgo sensorial auditivo | Factores de riesgo ambiental |
| Hiperbilirrubinemia Gran prematuridad RN con peso <1500g Infecciones congénitas del SNC Aminoglucósidos durante un periodo prolongado y/o con niveles plasmáticos elevados Síndromes malformativos con compromiso de la audición Antecedentes familiares de hipoacusia Infecciones posnatales del SNC Asfixia severa | Enfermedad mental de padres o cuidadores Drogadicción de padres o cuidadores Malos tratos Bajo nivel socioeconómico Disfunción o disrupción familiar Madre adolescente |

Después de nacer, los niños prematuros pueden ganar 15-20 g/kg/día, valores similares a los del feto *in utero*, este aumento de peso es difícil de conseguir durante las primeras semanas de vida y por lo general, no se consigue hasta 1 o 2 semanas después del nacimiento (87, 88). Esto contribuye a que, aunque la mayoría de los prematuros al nacer tienen un peso acorde con su edad gestacional, al abandonar el hospital suelen tener un peso inferior al percentil 10 para su edad. Esta subnutrición puede ser consecuencia tanto de un aporte nutricional insuficiente como de complicaciones que incrementen los requerimientos nutricionales y que a la larga pueden ocasionar problemas neurológicos y metabólicos (89, 90).

El manejo nutricional del recién nacido pretérmino afecta a su morbilidad a corto, medio y largo plazo (91, 92). Cada día existen más evidencias de que los requerimientos nutricionales de los recién nacidos de peso adecuado pueden no ser equivalentes a los nacidos con bajo peso (93). La AAP (American Academy of Pediatrics) ha propuesto requerimientos nutricionales distintos para recién nacidos pretérmino de los nacidos a

término, y sobre la base de estudios que toman en consideración la ganancia ponderal del recién nacido, la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN) ha recomendado un aporte de proteínas en las fórmulas de prematuro que oscilan entre los 3.2-4.1 g/100 kCal. Estas recomendaciones toman como objetivo lograr un crecimiento similar al observado en el feto para una edad gestacional dada (93). Por otro lado, no han faltado estudios (94) en niños con crecimiento intrauterino retardado que relacionen la mayor ganancia de peso en los esquemas de nutrición acelerada del prematuro y recién nacidos de bajo peso con una mayor incidencia de enfermedades crónicas como obesidad, diabetes o hipertensión. Algunos ensayos clínicos (95) han determinado que el aporte de 150 kCal/Kg/día y 4.2 g de proteína/100 kCal favorece tanto el crecimiento como la acreción de grasa en el recién nacido. La acreción de grasa se ha relacionado por diversos autores como un elemento de riesgo en el desarrollo de enfermedades crónicas a largo plazo como la obesidad o la diabetes (91).

5.12. Nutrición del recién nacido con prematuridad moderada/tardía.

Incluimos en el subgrupo de recién nacidos con prematuridad moderada, aquellos nacidos entre la 32⁺⁰ y 33⁺⁶ semanas de edad gestacional. Incluimos en el subgrupo de prematuros tardíos a aquellos con edades gestacionales entre 34⁺⁰ y 36⁺⁶ semanas.

La prematuridad moderada y tardía representa el 80% de los partos prematuros y consume 1/3 de los recursos hospitalarios relacionados con la prematuridad. Aunque las morbilidades observadas no suelen ser graves, éstas tienen una incidencia 2-10 veces mayor que la observada en nacidos a término (96).

5.12.1. Hipoglucemia.

Los recién nacidos con prematuridad moderada o tardía tienen mayor riesgo de hipoglucemia por múltiples factores entre los que se incluyen: inmadurez de la neoglucogénesis, menos reservas de glucógeno hepático, inadecuada lipólisis por depósitos grasos reducidos o insuficiente ingesta de leche.

Existe una disminución significativa de incidencia de hipoglucemia en recién nacidos con prematuridad moderada o tardía tras un régimen de nutrición proactivo que incluiría (97):

- 100 ml/Kg/día – día 1
- 130 ml/Kg/día – día 2
- 165 ml/Kg/día – día 3
- 200 ml/Kg/día – día 4

5.12.2. Restricción del crecimiento posnatal

La restricción del crecimiento posnatal se ha identificado como un problema importante en recién nacidos de muy bajo peso. El recién nacido con prematuridad tardía también incrementa el riesgo de retraso del crecimiento posnatal a los 12 y 18 meses de edad. Se ha demostrado una asociación significativa entre baja ingesta de proteínas y energía con el retraso en la velocidad de crecimiento. El uso continuado de suplementación alimentaria con sonda nasogástrica hasta las 35 semanas de edad gestacional se ha asociado con mayor velocidad de crecimiento que aquellos pretérminos tardíos que no reciben suplementación por sonda (98).

Los lactantes dados de alta del hospital con un peso por debajo del percentil 10 para su edad gestacional, se encuentran en riesgo de fracaso de crecimiento y la leche materna que consuman debe suplementarse al 50%. Las estrategias propuestas son 2, suplementar con fórmula o fortificar la leche materna, la alimentación al pecho hace inviable la fortificación de la leche materna.

En la monitorización del crecimiento se deben considerar por igual peso, longitud y perímetro cefálico. El crecimiento a expensas de masa grasa sin un desarrollo adecuado y paralelo de masa magra se ha asociado a mayor riesgo cardiovascular en adultos. Un crecimiento posnatal (catch-up) demasiado rápido puede deberse a un desbalance entre el aporte de hidratos de carbono y proteínas, el exceso de hidratos de carbono aumentará la adiposidad central y visceral.

Tabla 5.5. *Necesidades nutricionales por edad gestacional.*

| Semanas | <28 | 28-31 | 32-33 | 34-36 | 37-38 | 39-41 |
|-----------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Energía, Kcal/Kg/d | 120-140 | | 110-130 | | | 98-110 |
| Proteína g/Kg/d | 3.5-4.5 | 3.5-4.2 | | 3.0-3.6 | | 1.5-2.3 |

5.12.3. Nutrición y neurodesarrollo.

Aunque muchos estudios han demostrado asociaciones entre nutrición precoz y neurodesarrollo en recién nacidos de muy bajo peso, cada vez más estudios evidencian un riesgo de trastornos en el neurodesarrollo en recién nacidos con prematuridad tardía. Todavía no está claro si el retraso en el neurodesarrollo observado en la prematuridad tardía se relaciona con una nutrición temprana deficiente (99). Comparado con los recién nacidos a término, los nacidos con prematuridad moderada o tardía tienen 2 veces más riesgo de desarrollar retrasos de neurodesarrollo. La preeclampsia o la ausencia de lactancia materna continuada se ha identificado como un factor riesgo independiente de peor neurodesarrollo (100).

Los requerimientos nutricionales de los recién nacidos muy prematuros se calculan teniendo en cuenta el cociente de acreción intrauterina, crecimiento de órganos, estimación factorial y los estudios de suplementación alimentaria. Los requerimientos nutricionales del recién nacido con prematuridad media o tardía, probablemente estén a mitad de camino entre los requerimientos del recién nacidos de muy bajo peso y del nacido a término. El gasto energético en reposo en recién nacidos de muy bajo peso es de 45 Kcal/Kg/día y de 50 Kcal/Kg/día en recién nacidos de más edad gestacional. El estrés o la actividad física pueden incrementar el gasto energético en 15 Kcal/kg/día en prematuros de muy bajo peso y 20 Kcal/kg/día en recién nacidos menos prematuros. Durante la gestación la grasa corporal representa el 12% del peso en la 28 semana y el 20% en el recién nacido a término.

5.13. Nutrición del recién nacido prematuro de muy bajo peso.

El objetivo nutricional en un recién nacido prematuro debe ser conseguir un crecimiento similar al observado durante el periodo fetal para los mismos periodos de edad gestacional obteniendo crecimientos similares a los esperados en recién nacidos a término (101). La instauración de nutrición tras el parto está ampliamente consensuada, sin embargo, en la práctica raramente se consigue llegar a la administración de unos aportes nutricionales similares a los fetales. En general, los nutrientes se van incorporando muy lentamente y la mayoría de los RNMBP acaban con una restricción del crecimiento posnatal en mayor o menor medida.

Para minimizar la interrupción de nutrientes que ocurre tras el parto y reducir la interrupción del crecimiento y desarrollo que ocurre tras el parto prematuro, se han propuesto estrategias de nutrición precoz que pretenden evitar el estado catabólico que acontece en los primeros días de vida. La ausencia de alimento en el tracto gastrointestinal produce atrofia de la mucosa y vellosidades y reduce las enzimas necesarias para la digestión y absorción de sustratos. Diversos estudios (102), han establecido que la nutrición enteral mínima puede estimular el desarrollo gastrointestinal y mejorar la tolerancia alimentaria.

La nutrición enteral mínima es un término que refleja el intento de facilitar la maduración estructural, funcional y microbiana de un intestino inmaduro mediante la administración de pequeñas cantidades de leche, además de la nutrición parenteral suministrada rutinariamente (103). Diversos autores (104, 105), recomiendan el inicio de la nutrición enteral precoz con volúmenes que oscilan entre los 4-12 ml/kg/día de leche cada 2 horas por sonda intragástrica (106), mientras se reduce la nutrición parenteral, manteniendo el 40% del aporte calórico como emulsión de lípidos. Los recién nacidos prematuros que reciben nutrición enteral mínima desarrollan un tránsito intestinal más rápido y patrones de motilidad intestinal normales en menor tiempo, lo que se traduce en mejor tolerancia digestiva y un menor tiempo para alcanzar la nutrición enteral completa, sin que se haya podido demostrar un aumento del riesgo en el desarrollo de enterocolitis necrotizante (102, 107).

Algunos estudios (107), refieren que en recién nacidos con menos de 32 semanas la nutrición parenteral desde el primer día de vida comparada con la nutrición enteral se asocia a menor mortalidad. En base a estas observaciones se recomienda comenzar la nutrición enteral a partir del segundo día de vida, iniciando precozmente la nutrición parenteral desde el primer día.

Existe actualmente evidencia sólida que demuestra que la leche materna en cualquier edad gestacional se asocia con menor incidencia de infecciones y de enterocolitis necrotizante, mejorando los resultados de neurodesarrollo comparados con los alimentados con fórmula (107). Esta recomendación asume que la lactancia materna es la primera opción para todos los niños, incluidos los prematuros, en quienes sus beneficios emocionales, antiinfecciosos, del neurodesarrollo y económicos adquieren especial relevancia (108, 109). La leche materna de “pretérmino” en las 4 primeras semanas posnatales es más densa en nutrientes y está más cerca de aportar los requerimientos de nutrientes de las primeras semanas que la leche materna “madura” (110).

La nutrición *enteral* se refiere a la administración intragástrica de cualquier líquido o alimento a través de una sonda fina de plástico que pasa a través de la nariz o la boca directamente al estómago. Esta técnica se hace en los menores de 32 semanas, pero se puede extender a las 34-35, dependiendo del estado de desarrollo de la maduración de estos prematuros. Para planificar la forma de administrar la nutrición en los recién nacidos prematuros menores de 1500 g es importante conocer algunas etapas del desarrollo del aparato digestivo (107). Los componentes tempranos de la succión aparecen alrededor de las 7-8 semanas de gestación. También a las 8 semanas de gestación el feto responde a la estimulación en el área de la boca. La posibilidad de deglución está presente entre las semanas 11-16 y la succión entre las 18-24. El reflejo de cierre de la glotis es evidente a las 25-27 semanas de gestación, no obstante, la actividad organizada del esófago no se desarrolla hasta la semana 32 y no está coordinada con la deglución hasta las semanas 33-34. Por tanto, no es hasta las 33-34 semanas de gestación que los prematuros están lo suficientemente maduros para tragar y respirar coordinadamente. En este momento de la maduración, los prematuros, son capaces de mantener una sincronización que les permita una nutrición oral satisfactoria.

5.14. Antecedentes científicos sobre la repercusión de la nutrición en las comorbilidades del recién nacido prematuro.

Numerosos estudios observacionales sugieren que la mejora de la nutrición parenteral y enteral temprana para reducir los déficits de energía y nutrientes puede mejorar el crecimiento cerebral, la maduración del cerebro y el neurodesarrollo, especialmente en los recién nacidos de bajo peso. Incluso después de ajustar los factores de confusión, como el sexo del bebé, el peso al nacer, las comorbilidades y la educación o el nivel socioeconómico de la madre, una mayor ingesta acumulada de carbohidratos, proteínas y lípidos procedentes de fuentes parenterales y enterales se asoció a un mejor neurodesarrollo (111).

No obstante, también hay que tener en cuenta que una suplementación nutricional inadecuada puede incrementar el riesgo de enfermedades metabólicas futuras (112). La suplementación debe ajustarse a las necesidades de cada individuo. Un peso excesivo para la edad gestacional puede ser potencialmente tan perjudicial como un peso bajo. Los niños nacidos con un peso superior al percentil 90 o de madres con un aumento excesivo de peso gestacional tienen un mayor riesgo de mortalidad, obesidad, trastornos metabólicos, TDAH, depresión, ansiedad, autismo y retraso cognitivo (113).

Muchos estudios han comparado a niños en edad escolar que habían sufrido un episodio de desnutrición aguda grave en los primeros años de vida con controles emparejados o hermanos que no lo habían sufrido. En general, estos estudios mostraron que los niños habían sufrido una malnutrición temprana tenían peores niveles de coeficiente intelectual, función cognitiva y rendimiento escolar, así como mayores problemas de comportamiento. Un estudio reciente realizado en Barbados mostró que los adultos que habían sufrido un episodio de malnutrición moderada o grave en el primer año de vida mostraban más problemas de atención y un estatus social y nivel de vida más bajos que los controles emparejados, incluso después de 37-43 años (114). La malnutrición aguda grave y la malnutrición crónica están claramente asociadas a un

deterioro del desarrollo cognitivo, mientras que los efectos del retraso del crecimiento antes del nacimiento son menos claros y pueden ser susceptibles de recuperación cognitiva si se instaura una suplementación nutricional temprana (114).

La fisiopatología del bajo peso al nacer no está clara, mientras que el retraso del crecimiento intrauterino (CIR) y el parto prematuro se consideran las causas más frecuentes del bajo peso al nacimiento. El CIR es el resultado de una perfusión útero-placentaria insuficiente y, como consecuencia, una nutrición fetal que afecta al crecimiento general del feto. El recién nacido con CIR tiene características típicas de desnutrición. Las infecciones extrauterinas o fetales, los traumatismos, las enfermedades maternas, son factores que contribuyen al parto prematuro, y/o provocan un retraso del crecimiento que, en última instancia, da como resultado bajo peso al nacer. El bajo peso al nacer se considera un problema de salud pública importante que afecta 15% y el 20% de todos los nacimientos.

6. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

Aunque la supervivencia de los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso ha aumentado de forma significativa en las últimas décadas, la prematuridad sigue siendo la primera causa de morbilidad neonatal. A pesar de los grandes avances en Neonatología y de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, el riesgo de comorbilidades neurológicas como pueden ser parálisis cerebral infantil, déficits auditivos o visuales, retraso cognitivo, epilepsia o trastornos de la conducta, sigue siendo elevado. Además, aquellos RNMBP que han sufrido restricción del crecimiento intrauterino (IUGR), como consecuencia de un desequilibrio entre el aporte nutricional intrauterino y las demandas nutricionales del feto, tienen una mayor mortalidad y morbilidad. Por tanto, pensamos que estos aspectos son un problema de salud con un coste sociosanitario importante.

Con el parto pretérmino se produce una interrupción brusca del paso transplacentario de nutrientes y energía, constituyendo una urgencia nutricional que debe restaurarse lo antes posible. Los objetivos nutricionales en la atención del recién nacido de muy bajo peso son aproximarse a los aportes que recibiría el feto si el parto no se hubiese producido, buscando un patrón de crecimiento en el prematuro similar al que el feto tenía antes de nacer. Tenemos que tener en cuenta que, los prematuros cuentan con escasas reservas para mantener sus necesidades basales en los primeros días, si añadimos insuficiencia respiratoria o sepsis, el consumo energético aumenta de forma considerable. Por ello, la nutrición óptima del recién nacido prematuro es fundamental para asegurar un adecuado crecimiento y desarrollo, disminuyendo las comorbilidades a corto, medio y largo plazo. Para cubrir estas necesidades, en muchas ocasiones tenemos que recurrir a la nutrición parenteral, que permite un aporte calórico adecuado desde las primeras horas de vida, para así alcanzar lo antes posible las necesidades energéticas recomendadas. Sin embargo, realmente estos objetivos son difíciles de alcanzar en los recién nacidos críticamente enfermos debido a las complicaciones y comorbilidades neonatales graves asociadas a la prematuridad, como puede ser la displasia broncopulmonar o el PDA. Como resultado, la gran mayoría de los prematuros RNMBP tiene algún grado de déficit nutricional y restricción en el crecimiento postnatal.

Los aportes energéticos y de macronutrientes administrados en la primera semana de vida juegan un papel crucial en el crecimiento y desarrollo postnatal de los recién nacidos de muy bajo peso, incluyendo la maduración del sistema nervioso central. Los lípidos son una de las principales fuentes de energía en la nutrición parenteral debido a su alta densidad energética.

Una nutrición adecuada de los recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacimiento es esencial para un crecimiento y desarrollo óptimos, reduciendo las comorbilidades tanto a corto como a largo plazo. La nutrición inadecuada durante periodos críticos del desarrollo, como son la gestación y los primeros días de vida, especialmente en los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento, puede afectar a

desarrollo pulmonar o neurológico, favoreciendo así la DBP y los trastornos neurológicos.

Basándonos en lo anteriormente expuesto, planteamos los siguientes objetivos que se podrían resumir de la siguiente manera:

1. Con este primer estudio que planteamos, basándonos en los resultados obtenidos, queremos identificar si existe asociación significativa entre el aporte nutricional energético recibido durante la primera semana de vida en RNMBP y el desarrollo de displasia broncopulmonar. De esta manera, queremos determinar si un aporte energético suficiente podría reducir el riesgo de DBP.
2. En segundo lugar, teniendo en cuenta la importancia del aporte precoz de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, quisimos determinar si la prevalencia de comorbilidades neonatales asociadas a los RNMBP se modifica cuando la emulsión lipídica habitualmente utilizada en la nutrición parenteral contiene aceite de pescado en lugar de aceite de soja.
3. Por último, tras analizar el aporte energético y de macronutrientes administrados vía parenteral y/o enteral en la primera semana de vida, realizamos un estudio para evaluar las repercusiones a largo plazo de la restricción del crecimiento intrauterino (IUGR) y la restricción nutricional postnatal sobre el neurodesarrollo en un seguimiento durante 50 meses.

7. METODOLOGÍA

Para la realización de esta tesis doctoral se recogieron los datos de una gran cohorte de recién nacidos prematuros de muy bajo peso ingresados en el Hospital Universitario Clínico San Cecilio (Granada, España) entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2018.

Se recogieron datos respecto a las características prenatales y neonatales, así como la nutrición total recibida durante la primera semana de vida, tanto aportes enterales como parenterales. Posteriormente se realizó el seguimiento de estos niños en consultas externas de Neumología, Neonatología y Neuropediatría durante años.

Dado el tamaño considerable de la cohorte con 450 neonatos y la gran cantidad de datos recogidos, hemos realizado tres estudios de cohortes retrospectivo relacionados con la nutrición de los recién nacidos de muy bajo peso y las posibles comorbilidades asociadas, destacando la displasia broncopulmonar y el neurodesarrollo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los protocolos de los estudios fueron aprobados por el comité de ética del hospital y respetando la normativa vigente respecto a la confidencialidad de datos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron en nuestro análisis todos los recién nacidos con peso < 1500 g ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) durante el periodo de estudio, en total 450 RNMBP. Fueron excluidos del análisis aquellos neonatos que fallecieron en los primeros 28 días de vida (un total de 59) y aquellos que fueron trasladados a otros hospitales, ya que no fue posible realizar el seguimiento de estos. También fueron excluidos los recién nacidos de los que no se disponían datos sobre los aportes nutricionales totales durante la primera semana de vida (un total de 2).

ANTROPOMETRÍA

Al ingreso en la unidad neonatal se registra el peso, longitud y perímetro cefálico. A diario se registran los cambios de peso, con registros semanales de longitud y perímetro cefálico.

Para calcular los pesos y z-score obtenidos al nacimiento se usaron las tablas de Fenton (115). La restricción del crecimiento intrauterino (IUGR) se define como la disminución en el índice de aumento de peso, reflejada como un peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional (116).

MANEJO NUTRICIONAL

El protocolo nutricional aplicado por nuestra unidad neonatal es de acuerdo a las recomendaciones del Grupo de Nutrición y Metabolismo de la Sociedad Española de Neonatología (117, 118). La NP del primer día (NP precoz) se empezó a utilizar en abril del 2011, con una solución de aminoácidos (2g/kg) y glucosa a 5 mg/kg/min. Anteriormente no se habían administrado aminoácidos durante las primeras horas de vida. Este cambio fue llevado a cabo conforme las recomendaciones internacionales, aumentando el aporte calórico de los recién nacidos durante la primera semana de vida, y nos permitió secundariamente evaluar de forma más eficaz las repercusiones energéticas.

En julio de 2016, se llevó a cabo un segundo cambio importante en el manejo nutricional en nuestra unidad neonatal. Se introdujo SMOFlipid (Fresenius Kabi), que reemplazó a Intralipid (Fresenius Kabi) como la emulsión lipídica más utilizada en la NP. Hemos analizado las posibles repercusiones de este cambio con respecto al desarrollo de comorbilidades.

El procedimiento habitual durante los primeros días de vida es complementar la NE con NP cuando no puede establecerse la NE completa. Las necesidades diarias tanto hídricas como de proteínas y de lípidos se calculan diariamente. En todos los casos, el objetivo es que durante la primera semana de vida se cumplan los requerimientos nutricionales mínimos para asegurar el crecimiento, de acuerdo a las recomendaciones estándar (119).

Desde enero de 2008, la unidad de cuidados intensivos neonatal ha registrado una base de datos en Excel, los aportes enterales y parenterales nutricionales a diario de todos los RNMBP ingresados, especificando los aportes por kg de peso corporal de energía, proteínas, hidratos de carbono y grasas. También se registró el momento de inicio, el tipo de nutrición enteral y el volumen.

MORBILIDAD

Se registró el grado de DBP según los límites propuestos por Jobe y Bancalari (43), definiéndose como la necesidad de oxígeno suplementario >21% a los 28 días de vida y/o la necesidad de oxígeno suplementario >21% o de presión positiva en la vía aérea a las 36 semanas de edad gestacional corregida.

Se define sepsis tardía como la presencia de un hemocultivo positivo a partir de las 72 horas del ingreso en la unidad neonatal y con una PCR > 2 mg/dl (dos hemocultivos positivos para el *S. epidermidis*). Se diagnosticó de sepsis clínica cuando la puntuación en la escala de NOSEP-1 (120) fue mayor de 8 puntos. En esta escala, la presencia de PCR > 1.4 mg/dl suma 5 puntos; neutrófilos >50%, 3 puntos; trombocitopenia < 150 x 10⁹/L, 5 puntos; y fiebre > 38.2°C, 5 puntos. Se calculó la puntuación total del score de CRIB II (121) (Índice de riesgo para recién nacidos).

El diagnóstico y estadificación de la retinopatía del prematuro se basaron en la exploración de la retina antes del alta de la unidad neonatal (122, 123), los estadios 3 a 5 definen la ROP grave. En la ROP, la presencia de uno o más de los siguientes se clasificó

como resultado desfavorable: pliegue de la retina que afecta a la mácula; desprendimiento de retina que involucra a la zona I del polo posterior; tejido retrolenticular, o “masa”.

El ductus arterioso persistente se diagnostica mediante ecografía Doppler y se trata cuando se observa repercusión clínica o cuando el diámetro es superior a 2 mm.

El diagnóstico de HIV se hizo según la clasificación de Papile (46). A todos los neonatos se le realizó una ecografía transfontanelar al tercer de vida, repitiéndose posteriormente de forma semanal.

Para el diagnóstico de NEC, los pacientes se clasificaron según los criterios de Bell (124). Los casos clasificados como perforaciones intestinales espontáneas fueron excluidos.

La evaluación del desarrollo psicomotor y sensorial en nuestro hospital se lleva a cabo en la consulta de neuropediatría. Se determinan las capacidades sensoriales visuales y auditivas mediante los potenciales evocados. Las capacidades motoras y de coordinación, así como el desarrollo del lenguaje, social y cognitivo fueron evaluados mediante el índice de desarrollo mental (MDI) puntuado con la escala de Brunet-Lézine y de Bayley III. El grado de retraso cognitivo se determina de acuerdo con la edad mental correspondiente al MDI y el resultado del coeficiente de inteligencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos del estudio se registraron en e-Health y en el programa Neosoft (Sociedad Española de Neonatología). Los datos descriptivos se resumieron utilizando la mediana y el rango intercuartílico para los valores continuos, y la distribución de frecuencias para las variables categóricas. Las comparaciones univariantes de las variables continuas se realizaron usando la prueba de Mann-Whitney y la prueba del Chi-cuadrado para las variables categóricas. En cada estudio primero se realizó un análisis de regresión univariante y después un análisis de regresión logística multivariante.

El análisis se realizó utilizando IBM SPSS 20.0 para Windows (IBM, Armonk, NY).

INFORMACIÓN

Se utilizó la guía de comprobación STROBE para informar estudios observacionales (125).

7.1. Restricción energética nutricional precoz y displasia broncopulmonar del prematuro.

Este estudio de cohortes retrospectivo se realizó con neonatos nacidos en el Hospital Clínico San Cecilio (Granada, España) entre enero de 2008 y diciembre de 2018. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital, respetando toda la normativa vigente respecto a la confidencialidad de datos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron en nuestro análisis todos los recién nacidos con peso <1500 g ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) durante el periodo de estudio. Posteriormente, se siguió a cada niño en consultas de Neumología, Neonatología y Neurología. Fueron excluidos del análisis los neonatos que fallecieron en los primeros 28 días de vida y aquellos que fueron trasladados a otros hospitales, ya que en estos casos no es posible establecer el grado de DBP. También fueron excluidos los recién nacidos de los que no se disponían datos sobre los aportes nutricionales totales durante la primera semana de vida. La figura 7.1 muestra el diagrama de flujo que representa el proceso aplicado para el reclutamiento e inclusión de pacientes.

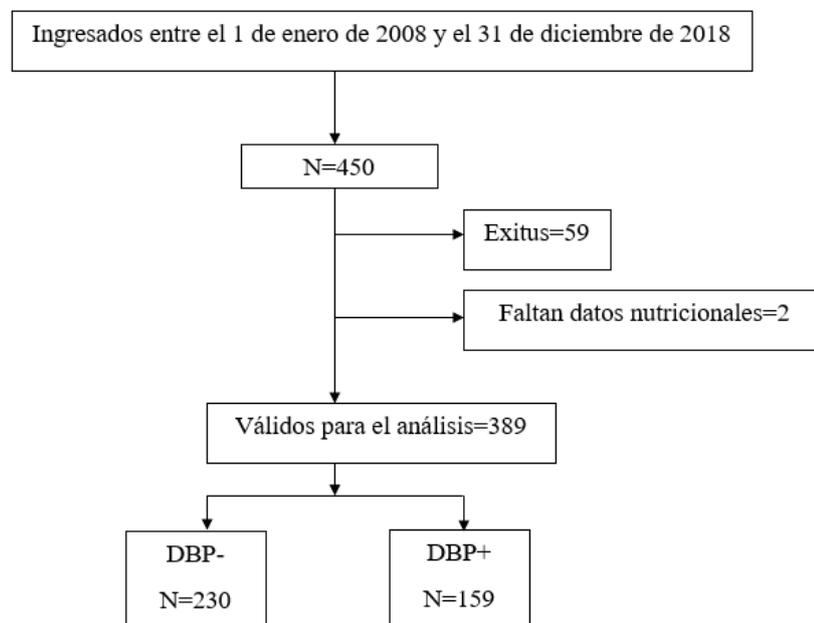


Figura 7.1. Diagrama de flujo para los recién nacidos de muy bajo peso incluidos en el estudio.

ANTROPOMETRÍA

La tabla 1 muestra los pesos y z-score obtenidos al nacimiento y durante la primera semana de vida. Para calcular los z-scores se usaron las tablas de Fenton (115). La restricción del crecimiento intrauterino (IUGR) se define como la disminución en el índice de aumento de peso, reflejada como un peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional (116).

MANEJO NUTRICIONAL

La estrategia respecto a la nutrición y a los aportes hídricos aplicados en la unidad neonatal fueron siguiendo al propio protocolo de la unidad y las recomendaciones del Grupo de Nutrición y Metabolismo de la Sociedad Española de Neonatología (117, 118). En todos los casos se utilizaron filtros de 1.2 μm (Pall, Medical). Durante el periodo de estudio se realizaron dos cambios en este protocolo nutricional. En abril de 2011, se empezó a utilizar la nutrición parenteral del primer día (NP precoz) con una solución de aminoácidos (2 g/kg) y glucosa a 5 mg/kg/min. Anteriormente, no se habían administrado aminoácidos durante las primeras horas de vida. Este cambio, se realizó conforme las recomendaciones internacionales, se aumentó el aporte calórico de los recién nacidos la primera semana de vida, y secundariamente, permitió evaluar de forma más eficaz las repercusiones energéticas. El segundo cambio fue respecto a la emulsión lipídica utilizada. En julio de 2016, se introdujo SMOFlipid (Fresenius Kabi), que reemplazó a Intralipid (Fresenius Kabi) como la emulsión más utilizada en la NP. Las repercusiones de este cambio con respecto a los aportes energéticos se tuvieron en cuenta para el análisis de nuestros resultados.

El procedimiento habitual durante los primeros días de vida es complementar la NE con NP cuando no puede establecerse la NE completa. Las necesidades diarias tanto hídricas como de proteínas y de lípidos se calculan diariamente. En todos los casos, el objetivo es que durante la primera semana de vida se cumplan los requerimientos nutricionales mínimos para asegurar el crecimiento, de acuerdo a las recomendaciones estándar (119). Para los objetivos de este estudio, se recogieron los aportes hídricos, energéticos, de proteínas, hidratos de carbono y lípidos administrados durante la primera semana. En nuestra propuesta un aporte energético por debajo del percentil 25 representa una situación de restricción energética, por tanto, se escogió como punto de corte para el riesgo de DBP. Esto representaría aproximadamente el 60% del aporte energético recomendado la primera semana.

COMORBILIDAD

Según los límites propuestos por el Instituto Nacional de Salud (42) y por Jobe y Bancalari (43), la DBP se define como la necesidad de oxígeno suplementario $>21\%$ a los 28 días de vida y/o la necesidad de oxígeno suplementario $>21\%$ o presión positiva en las vías respiratorias a las 36 semanas de edad gestacional corregida.

Podemos diagnosticar de sepsis clínica cuando se registra una puntuación de NOSEP-1 (Score de sepsis nosocomial) >8 . En esta escala, a la presencia de una PCR >0.014 g/L se asignan cinco puntos; si hay $>50\%$ de neutrófilos, tres puntos; trombocitopenia $<150 \times 10^9/\text{L}$, cinco puntos; y fiebre $>38^\circ\text{C}$, cinco puntos (120). El índice de riesgo clínico para bebés (score CRIB II) fue realizado para cada recién nacido

utilizando las siguientes variables: sexo, edad gestacional (en semanas), peso al nacimiento (en gramos) y exceso de bases. Se calculó la puntuación total de CRIB II (rango de 0 a 27) (121).

El diagnóstico y estadificación de la retinopatía del prematuro (ROP) se basa en un examen de la retina antes del alta de la unidad neonatal (122, 123).

El conducto arterioso persistente (DAP) se diagnostica mediante ecografía Doppler y se trataron los casos donde se observaron repercusiones clínicas o cuando el diámetro fue mayor de 2 mm.

El diagnóstico de hemorragia intraventricular (HIV) se basa en la clasificación de Papile < (46). A todos los neonatos se les realiza una ecografía transfontanelar en el tercer día de vida y semanalmente a partir de entonces.

Para el diagnóstico de enterocolitis necrotizante (NEC), los pacientes se clasifican según los criterios de Bell (124). Los casos clasificados como perforaciones intestinales espontáneas fueron excluidos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Estudios previos han demostrado que el aporte calórico puede estar asociado con riesgo de desarrollar DBP (126). La prevalencia media de DBP en nuestro hospital durante los últimos 10 años fue aproximadamente del 15% ($R_0=15\%$). Después de revisar nuestros datos y la literatura al respecto, sugerimos que un déficit nutricional energético durante la primera semana de vida puede duplicar el riesgo de desarrollar DBP ($R_1=30\%$). Para determinar el tamaño de la muestra necesario para este estudio, se realizó un test bilateral con un nivel de significación del 5% y con una potencia del 90%. Usando la aproximación de arcoseno para calcular el tamaño de la muestra, los resultados obtenidos mostraron que la cohorte del estudio debe incluir al menos 159 RNMBP en cada grupo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para los valores continuos los datos descriptivos se resumen usando medianas (p50) y el rango intercuartílico (p25-p75) y la distribución de frecuencias para los categóricos. Las comparaciones univariantes de las variables continuas fueron analizadas mediante el test de Mann-Whitney y la prueba de chi-cuadrado para las variables categóricas. Primero se obtuvo la evaluación del riesgo de DBP, ROP, NEC, HIV y sepsis tardía mediante el análisis de regresión univariante y posteriormente mediante el análisis de regresión logística multivariante. El peso del recién nacido está fuertemente asociado con la edad gestacional, por tanto, esta variable no se tuvo en cuenta, con el fin de evitar fenómenos de sobreajuste que podrían sesgar las asociaciones obtenidas en el análisis de regresión. Se decidió no ajustar por el índice de CRIB porque fue calculado a partir de variables como la edad gestacional, peso, sexo, entre otras, variables que ya se habían tenido en cuenta en el ajuste durante el análisis de regresión. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando IBM SPSS 20.0 para Windows (IBM, Armonk, NY).

INFORMACIÓN

Se utilizó la lista de comprobación de STROBE para informar estudios observacionales (125).

7.2. Influencia de la nutrición enriquecida en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 sobre la morbilidad de recién nacidos de muy bajo peso.

Se realiza un estudio de cohortes retrospectivo y se compara las tasas de comorbilidad neonatal durante dos periodos, uno antes y otro después de la inclusión en la NP de una emulsión lipídica que contiene aceite de pescado (SMOFlipid, Fresenius Kabi) para RNMBP prematuros en la unidad de cuidados intensivos neonatales de nuestro hospital. En el primer periodo, P1, desde el 1 de julio de 2014 hasta el 30 de junio de 2016, la nutrición parenteral estaba basada en Intralipid (Fresenius Kabi). Durante el segundo periodo, comprendido desde el 1 de julio de 2016 hasta el 30 de junio de 2018, Intralipid fue sustituida por SMOFlipid (Fig. 7.2).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo fue aprobado por el comité de ética del hospital y se cumplió la normativa vigente en referencia a la confidencialidad de los datos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Fueron incluidos en este estudio todos los recién nacidos ingresados en nuestra UCIN con edad gestacional menor o igual a 32 semanas o un peso al nacimiento inferior a 1500 g que recibieron nutrición parenteral total o parcial durante más de 6 días. Pacientes con atresia intestinal o patología que precisa NP prolongada no se incluyeron en ninguno de los dos periodos.

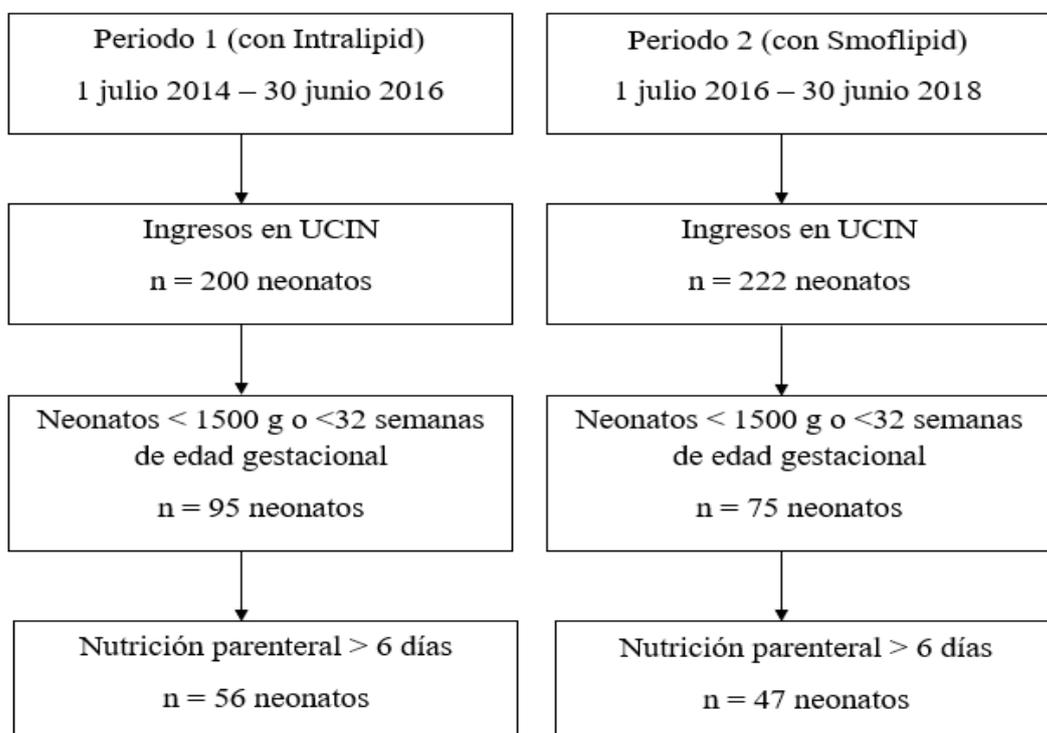


Figura 7.2. Diagrama de flujo.

MANEJO NUTRICIONAL

La estrategia nutricional que nuestra unidad neonatal aplicó es de acuerdo con las recomendaciones del Grupo de Nutrición y Metabolismo de la Sociedad Española de Neonatología (117) y según el protocolo estándar de la unidad neonatal. Se puede resumir como sigue: en la mayoría de los casos, la NP precoz se inició durante las dos primeras horas de vida, con unos aportes iniciales de glucosa de 5 mg/kg/minuto junto con 2 g/kg de solución de aminoácidos. La infusión de solución lipídica Intralipid o SMOFlipid se inició durante P1 y P2 a partir de las 24 hora de vida a 0.5 g/kg/día con incrementos diarios de 0.5 g/kg/día hasta alcanzar 3 g/kg/día al final de la primera semana de vida. En todos los casos se usaron filtros de 1.2 μ m para la NP (Pall, Medical).

La nutrición enteral con leche materna, si es posible, o de otro modo con fórmula de prematuros, se inició de forma precoz siempre que fue posible a 10 ml/kg/día y con un incremento progresivo diario de 25 ml/kg/día. Tras alcanzar volúmenes de 80 ml/kg/día y después de la primera semana de vida, la leche materna fue fortificada con un fortificante comercial a base de leche de vaca (FM85, Nestlé). Los aportes de líquidos, energía, proteínas, hidratos de carbono y lípidos durante la primera semana de vida se registraron de forma retrospectiva.

ANTROPOMETRÍA

Al ingresar en la unidad neonatal se registra el peso, la longitud y el perímetro cefálico. Diariamente se registran los cambios de peso, con registros semanales de longitud y perímetro cefálico. Para el cálculo del z-score se utilizaron las tablas de Fenton (115).

MORBILIDAD

Se registró cualquier grado de DBP. Según los límites propuestos por el NIHCD (42) y por Jobe y Bancalari (43), la DBP se define como la necesidad de oxígeno suplementario $>21\%$ a los 28 días de vida y/o la necesidad de oxígeno suplementario $>21\%$ o presión positiva en la vía aérea a las 36 semanas de edad gestacional corregida. La DBP se clasifica en leve, moderada o grave.

Se define sepsis tardía como la presencia de un hemocultivo positivo a partir de las 72 horas del ingreso en la unidad neonatal y con una PCR > 2 mg/dl (dos hemocultivos positivos para el *S. epidermidis*). Cuando la puntuación en la escala de NOSEP-1 fue mayor de 8 puntos se diagnosticó de sepsis clínica. En esta escala, la presencia de PCR > 1.4 mg/dl suma 5 puntos; neutrófilos $>50\%$, 3 puntos; trombocitopenia $< 150 \times 10^9/L$, 5 puntos; y fiebre $> 38.2^\circ C$, 5 puntos.

El diagnóstico y estadificación de la retinopatía del prematuro se basaron en la exploración de la retina antes del alta de la unidad neonatal, los estadios 3 a 5 definen la ROP grave (122). En la ROP, la presencia de uno o más de los siguientes se clasificó como resultado desfavorable: pliegue de la retina que afecta a la mácula; desprendimiento de retina que involucra a la zona I del polo posterior; tejido retrolenticular, o “masa” (123).

El diagnóstico de HIV se hizo según la clasificación de Papile < (46). A todos los neonatos se le realizó una ecografía transfontanelar al tercer de vida, repitiéndose posteriormente de forma semanal.

Para el diagnóstico de NEC, los pacientes se clasificaron según los criterios de Bell (124). Se definió colestasis como un aumento de la bilirrubina directa > 2 mg/dl (34.2 µmol/L). Para este estudio solo se consideraron los casos de colestasis secundaria diagnosticada después de haber recibido NP. Los casos de colestasis primaria no fueron incluidos en este estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos del estudio se registraron en e-Health y en el programa Neosoft (Sociedad Española de Neonatología). Los datos descriptivos se resumieron utilizando la mediana y el rango intercuartílico para los valores continuos, y la distribución de frecuencias para las variables categóricas. Las comparaciones univariantes de las variables continuas se realizaron usando la prueba de Mann-Whitney y la prueba del Chi-cuadrado para las variables categóricas. La evaluación del riesgo de DBP, ROP, NEC y sepsis tardía se obtuvo mediante métodos de regresión logística binarios y multivariantes (análisis multinomial) para las variables con una o más categorías. En cada análisis las regresiones fueron ajustadas según los posibles factores de confusión. Los efectos de los períodos de estudio se resumieron ajustados por odds ratio (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. El análisis se realizó en todos los recién nacidos con <32 semanas de gestación. Las características que difieren entre los dos periodos de estudio y otros parámetros que se consideraron que pudieran interferir en los resultados (por ejemplo, la administración de antibióticos prenatales maternos) también fueron evaluados durante el modelado. El análisis se realizó utilizando IBM SPSS 20.0 para Windows (IBM, Armonk, NY).

7.3. Influencia de la restricción intrauterina del crecimiento y nutrición posnatal sobre el neurodesarrollo de recién nacidos de muy bajo peso.

Estudio de cohortes longitudinal retrospectivo realizado con neonatos nacidos en el Hospital Clínico San Cecilio (Granada) entre enero de 2008 y diciembre de 2017. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital, y se tuvo en cuenta toda la normativa vigente respecto a la confidencialidad de datos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Inicialmente fueron incluidos en nuestro estudio todos los recién nacidos con un peso <1500 g ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatal durante el periodo de estudio. Posteriormente, se hizo un seguimiento de cada niño en Neonatología y consultas externas de Neuropediatría. Los neonatos que murieron en los primeros 28 días de vida y los que se trasladaron a otros hospitales fueron excluidos del análisis. También se excluyeron los neonatos con infecciones congénitas, alteraciones genéticas

comprobadas, malformaciones mayores y aquellos con un registro incompleto de los aportes nutricionales durante la primera semana de vida, junto con los que no asistieron a los seguimientos programados. La Figura 7.3 muestra el diagrama de flujo que representa el proceso aplicado para el reclutamiento e inclusión de pacientes.

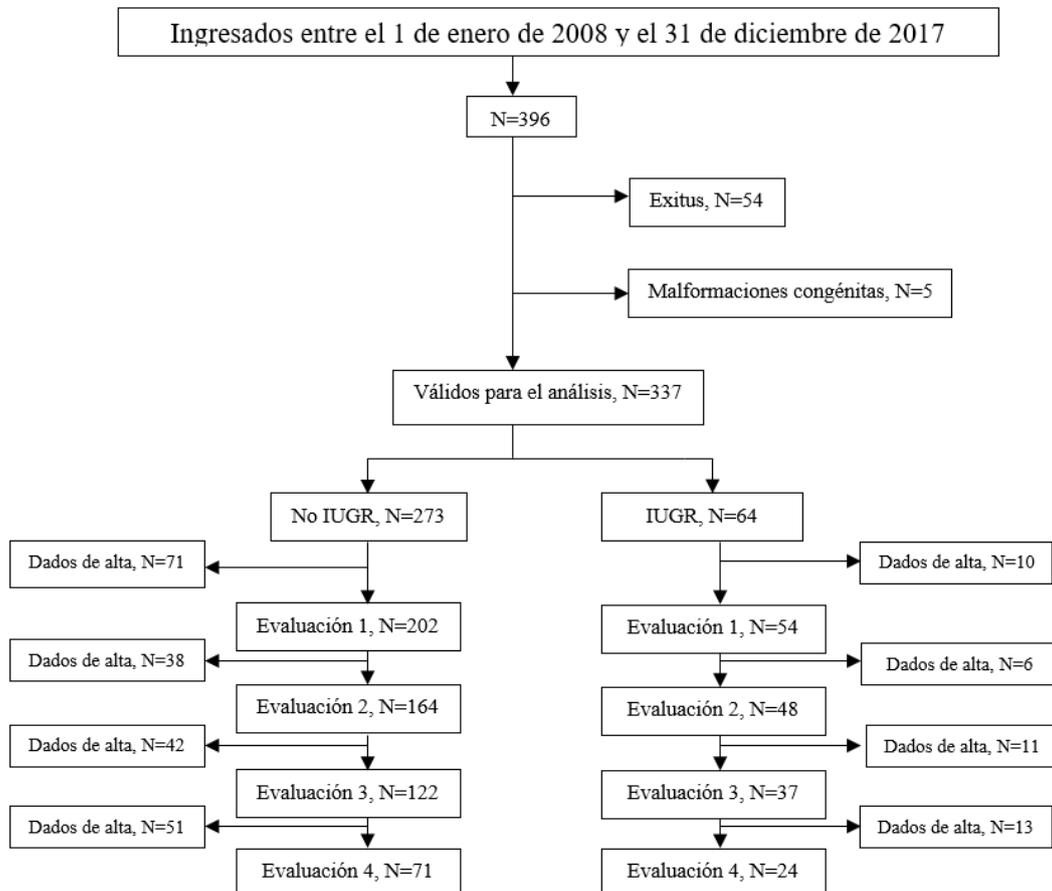


Figura 7.3. Diagrama de flujo de los RNMBP incluidos en el estudio.

ANTROPOMETRÍA

La Tabla 1 muestra los pesos y los z-scores obtenidos al nacimiento y durante la primera semana de vida. Para calcular el z-score < (127) se utilizaron las tablas de Fenton. La restricción del crecimiento intrauterino (IUGR) se define como una reducción de la tasa de ganancia de peso, dando como resultado un peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional (116). En nuestra muestra, todos los casos de IUGR fueron diagnosticados mediante ecografías prenatales. De acuerdo con Alexander y cols. (128), PEG se define como peso al nacimiento por debajo del percentil 10 para la edad gestacional.

MANEJO NUTRICIONAL

El aporte nutricional e hídrico fue administrado de forma controlada según el protocolo de nuestra unidad neonatal y siguiendo las recomendaciones del Grupo de

Nutrición y Metabolismo de la Sociedad Española de Neonatología (117, 118). En todos los casos se utilizaron filtros de 1-2 μm para nutrición parenteral (NP) (Pall, Medical). Durante el periodo de estudio se llevaron a cabo dos cambios en el protocolo de nutrición. En abril de 2011, se comenzó a administrar la NP del primer día (NP precoz) con una solución de aminoácidos (2 g/kg) y glucosa a 5 mg/kg/min. Previamente, los aminoácidos no eran suministrados durante las primeras horas de vida. Este cambio, unificó nuestros protocolos con las recomendaciones internacionales, aumentando el aporte energético de los recién nacidos durante la primera semana de vida y, en segundo lugar, permitiéndonos evaluar las repercusiones energéticas de forma más eficaz. El segundo cambio fue en relación a la emulsión lipídica utilizada. En julio de 2016, SMOFlipid (Fresenius Kabi) se comenzó a utilizar, reemplazando Intralipid (Fresenius Kabi) como la emulsión más utilizada en NP. Las repercusiones de este cambio respecto al aporte energético se tienen en cuenta el análisis de nuestros resultados.

El procedimiento habitual durante los primeros días de vida es complementar la nutrición enteral con la NP cuando la nutrición enteral completa no se puede establecer. Las necesidades diarias de líquidos, proteínas y lípidos se calculan a diario. En nuestro hospital, la composición de la leche materna se determina de acuerdo con la composición estándar comunicada por los organismos reguladores, y la composición de la fórmula se evalúa de acuerdo a las notificaciones comerciales (129). En todos los casos, el objetivo principal es asegurar los requerimientos nutricionales mínimos durante la primera semana de vida para garantizar el crecimiento, de acuerdo con las recomendaciones estándar (119). Para los propósitos de este estudio, se recogieron los aportes hídricos, energéticos, proteicos, de hidratos de carbono y de lípidos durante la primera semana de vida.

Desde enero de 2008, la unidad de cuidados intensivos neonatal ha registrado una base de datos en Excel, los aportes enterales y parenterales nutricionales a diario de todos los RNMBP ingresados, especificando los aportes por kg de peso corporal de energía, proteínas, hidratos de carbono y grasas. También se registró el momento de inicio, el tipo de nutrición enteral y el volumen.

APORTE ENERGÉTICO BAJO

En nuestra muestra, la restricción energética está representada como un aporte energético por debajo del percentil 25, por lo que se eligió como punto de corte para un mayor riesgo de trastorno neurológico. Este valor equivale aproximadamente al 60% del aporte energético recomendado durante la primera semana de vida.

MORBILIDAD

De acuerdo con los límites propuestos por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NIHCD) y Jobe y Bancalari (43), la displasia broncopulmonar se define como la necesidad de oxígeno suplementario $>21\%$ el día 28 de vida y/o la necesidad de oxígeno suplementario $>21\%$ o de presión positiva en las vías aéreas a las 36 semanas de edad corregida.

Podemos diagnosticar de sepsis clínica cuando se registra una puntuación > 8 puntos en la escala de predicción de sepsis nosocomial (NOSEP-1). En esta escala, una proteína C reactiva (PCR) >0.014 g/L suma 5 puntos; $>50\%$ neutrófilos, 3 puntos; trombocitopenia $<150 \times 10^9/\text{L}$, cinco puntos y fiebre $>38.2^\circ\text{C}$, cinco puntos (130). Para

cada recién nacido se calculó el índice de riesgo mediante la escala CRIB II, utilizando las siguientes variables: sexo, edad gestacional (en semanas), peso al nacimiento (en gramos) y exceso de bases. Se calculó el CRIB II total (rango 0 a 27) < (131).

El diagnóstico y estadificación de la retinopatía del prematuro se hizo tras examinar la retina antes del alta de la unidad neonatal (122, 123).

El ductus arterioso persistente se diagnostica mediante ecografía Doppler y se trata cuando se observa repercusión clínica o cuando el diámetro es superior a 2 mm.

El diagnóstico de hemorragia intraventricular se basa en la clasificación de Papile (46). A todos los neonatos de este estudio se les realizó una ecografía transfontanelar el tercer día de vida con seguimiento semanal posteriormente.

Para el diagnóstico de enterocolitis necrotizante, los pacientes se clasifican según los criterios de Bell (124). Los casos clasificados como perforaciones intestinales espontáneas fueron excluidos.

DESARROLLO PSICOMOTOR Y SENSORIAL

En nuestro hospital, estos parámetros son evaluados en la consulta de neuropediatría. Para cada paciente incluido en el estudio, 4 de las revisiones se realizaron en los siguientes momentos (valor de la mediana y rango intercuartílico): revisión 1 a los 13 meses (132), revisión 2 a los 24 meses (116), revisión 3 a los 36 meses (29.5-39) y revisión 4 a los 48 meses (36.5-50). Para este estudio, las alteraciones motoras se clasifican como (a) trastorno motor leve, que incluye los trastornos de la coordinación que no son consecuencia de alteraciones cognitivas o neurológicas que se puedan evidenciar mediante pruebas de imagen; esta categoría incluyen la motricidad fina y gruesa que están significativamente por debajo del nivel esperado; (b) monoparesia, es decir, la alteración motora que afecta solo a una extremidad, músculo o grupo de músculos; (c) hemiparesia, es decir, la alteración motora que afecta a un brazo o pierna del mismo lado del cuerpo y (d) tetraparesia, es decir, la alteración motora que afecta a las cuatro extremidades. Se determinan las capacidades sensoriales visuales y auditivas mediante los potenciales evocados. Las capacidades motoras y de coordinación, así como el desarrollo del lenguaje, social y cognitivo fueron evaluados mediante el índice de desarrollo mental (MDI) puntuado con la escala de Brunet-Lézine y de Bayley III. El grado de retraso cognitivo se determina de acuerdo con la edad mental correspondiente al MDI y el resultado del coeficiente de inteligencia, por tanto, se considera: retraso leve (CI: 50-70), retraso moderado (CI: 35-50) y retraso grave (CI: 20-35), de acuerdo con la Clasificación Internacional Estadística de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE, Ed. 10). Se considera plurideficiencia cuando se detectan dos o más afectaciones motoras o sensoriales. Los trastornos de la conducta fueron evaluados por el cuestionario de CUMANIN y la Escala de Inteligencia Wechsler. La parálisis cerebral es un conjunto de trastornos del desarrollo que afectan al movimiento y la postura, limitando así la actividad. Esta condición se atribuye a una agresión no progresiva sobre un cerebro en desarrollo, durante el periodo fetal o en los primeros años de vida y, con frecuencia, se asocia a alteraciones sensoriales (133). También se registró la presencia de epilepsia, definida como convulsiones de repetición con alteraciones en la actividad eléctrica reflejada en un electroencefalograma.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos descriptivos se resumieron mediante medianas (p50) y rango intercuartílico (p25-p75) para los valores continuos y con distribución de frecuencias para los categóricos. Comparaciones univariantes de las variables continuas se realizaron utilizando el test de Mann-Whitney y para las variables categóricas la prueba del X^2 . El riesgo de trastornos motores, visuales y auditivos, retraso del desarrollo cognitivo, trastornos conductuales, plurideficiencia, parálisis cerebral y epilepsia fue primero evaluado por un análisis de regresión univariante y después por un análisis de regresión logística multivariante. El peso al nacimiento está asociado a la edad gestacional, por lo que esta variable no ha sido tenida en cuenta, con el fin de evitar sobreajustes que podrían sesgar las asociaciones obtenidas en el análisis de regresión. No se hizo ningún ajuste para el índice de CRIB porque se calculó a partir de la edad gestacional, peso y sexo masculino, entre otras variables, y estas fueron previamente tenidas en cuenta en el análisis de regresión. Los principales factores de ajuste considerados son las comorbilidades de los RNMBP que se asocian a peores resultados neurológicos, especialmente a menor edad gestacional: sepsis tardía, displasia broncopulmonar, ductus arterioso persistente, PEG, hemorragia intraventricular y leucomalacia. Todos los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS 20.0 para Windows (IBM).

8. RESULTADOS

8.1. Repercusiones de la restricción energética en el recién nacido prematuro de muy bajo peso sobre la displasia broncopulmonar.

Desde el 1 de enero del 2008 hasta el 31 de diciembre de 2018, 450 recién nacidos con peso <1500 g fueron tratados en nuestra unidad neonatal. De estos, 59 fallecieron y en dos casos no se disponían de datos sobre la nutrición recibida en la primera semana de vida. Por tanto, finalmente para el análisis del estudio fueron incluidos un total de 389 neonatos (Figura 8.1).

Tabla 8.1 Características prenatales y neonatales.

| Características | DBP - N=230 | DBP + N=159 | Valor-p |
|------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| Maternas | | | |
| FIV | 33 (14.3) | 31 (19.5) | 0.17 |
| HIE | 19 (8.3) | 9 (5.7) | 0.32 |
| Corioamnionitis | 14 (6.1) | 29 (18.2) | <0.01 |
| Antibióticos | 72 (31.3) | 61 (38.4) | 0.14 |
| Glucocorticoides | 195 (85.2) | 140 (88.1) | 0.41 |
| RPM | 44 (19.1) | 37 (23.3) | 0.32 |
| Gestación (s)* | 31 (30-32) | 28 (26-29) | <0.01 |
| Gestación ≤ 27 s | 6 (2.6) | 73 (45.9) | <0.01 |
| Gemelar | 97 (42.2) | 64 (40.3) | 0.70 |
| Cesárea | 188 (81.7) | 126 (79.2) | 0.54 |
| Neonatales | | | |
| Peso nacimiento (g)* | 1390 (1198, 1500) | 1000 (863, 1160) | <0.01 |
| Peso nacimiento (z-score)* | -0.65 (-1.28, 0.06) | -0.44 (-1.05, 0.26) | 0.02 |
| Peso a los 7 días (z-score)* | -1.22 (-1.68, -0.67) | -1.03 (-1.50, -0.65) | 0.02 |
| Días en UCIN * | 20.6 (12, 27) | 46,2 (31, 59) | <0.01 |
| Score de CRIB | 1 (1, 2) | 3 (1, 6) | <0.01 |
| Sexo masculino | 108 (47.0) | 99 (62.3) | <0.01 |
| Apgar <7 al minuto 5 | 34 (15.4) | 68 (45.9) | <0.01 |
| IUGR | 54 (24.0) | 25 (15.8) | 0.05 |
| Leche materna § | 114 (58.5) | 93 (69.4) | 0.04 |

Recuento y porcentajes. *Mediana (IQR). § Suplementados con menos del 25% del volumen semanal con fórmula para prematuros.

DBP+: con BPD, DBP-: sin BPD, CRIB: Índice de riesgo clínico para bebés, IUGR: restricción crecimiento intrauterino, FIV: Fecundación In Vitro, HIE: Hipertensión inducida por el embarazo, RMP: rotura prematura de membranas.

La duración de la participación de un niño en la cohorte de estudio fue de 36 días (promedio; mínimo 10 días, máximo 94 días). La tabla 8.1 muestra los días de estancia en la UCIN en cada grupo y los antecedentes maternos y neonatales de los pacientes con y sin DBP. Como era de esperar, excepto por las variables en relación con la edad gestacional, no hubo diferencias entre las características obstétricas y maternas de los recién nacidos con y sin DBP. Entre las características neonatales, también como se esperaba, los RNMBP que desarrollaron DBP tienen un peso menor, con más frecuencia eran varones y tenían más probabilidades de tener una puntuación del test de Apgar menor de 7 a los cinco minutos.

La incorporación de la NP precoz en el protocolo de la unidad neonatal produjo un incremento del aporte energético en la primera semana de vida. La tabla 8.1 muestra los datos del z-score del peso en la primera semana de vida. Aunque el aporte energético fue significativamente menor en el grupo de DBP, a pesar del mayor aporte hídrico, no hubo diferencias de peso relevantes en la primera semana de vida. Sin embargo, este aumento del aporte hídrico se asoció con una mayor prevalencia de PDA en el grupo de DBP.

La Figura 8.1 muestra la prevalencia anual de DBP en este periodo de tiempo y el aporte energético promedio recibido en la primera semana de vida. Observamos una regresión estadísticamente significativa de la prevalencia de DBP y el aporte energético en la primera semana de vida en cada año estudiado ($R^2=0.48$; $p=0.017$). Aparte del aporte energético proporcionado, como la DBP depende de más factores, los recién nacidos que desarrollaron DBP tuvieron un índice de CRIB más alto al nacimiento, como se puede observar en la Tabla 8.1. Tal como era de esperar, los pacientes con DBP tuvieron más probabilidades de presentar comorbilidades como PDA, HIV, NEC o sepsis, y como resultado precisan una estancia en la UCIN de más del doble de la requerida por los recién nacidos sin DBP (Tabla 8.2). La tabla 8.3 muestra el aporte hídrico, calórico y de macronutrientes durante la primera semana de vida, de los pacientes que desarrollaron DBP y de los que no lo hicieron. El aporte hídrico semanal por kg de peso corporal fue significativamente mayor en los pacientes con DBP (al calcular estos valores, el aporte total fue obtenido de la suma de la NE y la NP en los primeros siete días de vida). También se observó que los neonatos con DPB tuvieron un menor aporte de alimentación enteral y un mayor aporte parenteral, debido a una mayor inestabilidad hemodinámica y respiratoria que sabemos que está asociada con la DPB.

El aporte energético fue significativamente menor en los pacientes que desarrollaron DBP. El percentil 25 del aporte energético en el grupo sin DBP prácticamente coincidió con la mediana del grupo de la DBP. Por tanto, para el cálculo posterior del riesgo, se tomó este valor (425 kcal/kg/primer semana) como valor límite. Es importante tener en cuenta que el mayor aporte energético obtenido por el grupo sin DBP se debió principalmente a un mayor aporte de grasas. No se observaron diferencias en el aporte de proteínas entre neonatos con y sin DBP, y el aporte de hidratos de carbono fue ligeramente menor en el grupo con DBP.

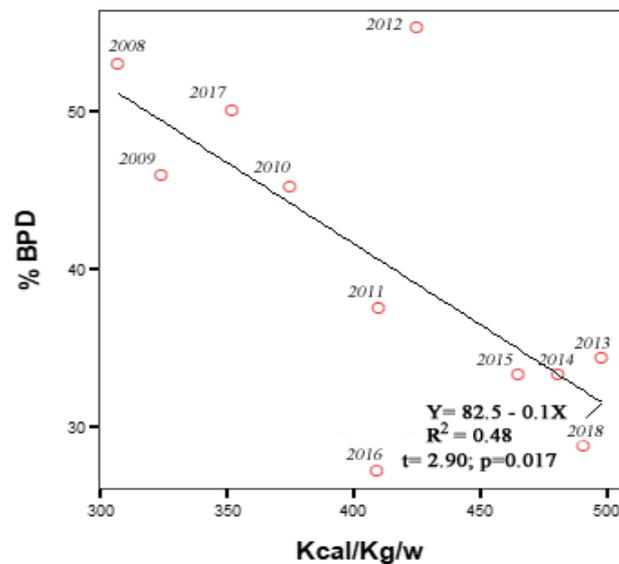


Figura 8.1. La regresión lineal demuestra la mejor línea que predice el riesgo de DBP a partir del aporte energético promedio en la primera semana de vida durante los 11 años de estudio.

Tabla 8.2. Variables de soporte respiratorio y comorbilidades asociadas en RNMBP con y sin DBP.

| Características | DBP - N=230 | DBP + N=159 | Valor-p |
|---------------------------------|----------------|----------------|---------|
| Soporte respiratorio | | | |
| Oxígeno (>48h) | 219 (96.1) | 159 (100) | <0.05 |
| CPAP | 166 (72.2) | 136 (88.3) | <0.01 |
| Ventilación mecánica | 75 (32.6) | 133 (83.6) | <0.01 |
| Duración (d) * | | | |
| Oxígeno | 8 (4, 16) | 49 (37, 72) | <0.01 |
| CPAP | 2 (0, 4) | 8 (3, 16) | <0.01 |
| Ventilación | 0 (0, 1) | 6 (1, 16) | <0.01 |
| Displasia broncopulmonar | | | |
| Leve | - | 79 (49.7) | - |
| Moderada | - | 55 (34.6) | - |
| Grave | - | 25 (15.7) | - |
| PDA | 17 (7.4) | 49 (31.0) | <0.01 |
| Tratado | 10 (4.4) | 41 (25.8) | <0.01 |
| HIV | | | |
| Grado I-II | 16 (7.0) | 32 (20.1) | <0.01 |
| Grado III-IV | 2 (0.9) | 12 (7.5) | <0.05 |
| ROP | | | |
| Estadio I - II | 15 (6.6) | 21 (13.2) | <0.05 |
| Estadio III | 7 (3.1) | 34 (21.4) | <0.01 |
| NEC (Grado ≥2) | 12 (5.2) | 27 (16.9) | <0.01 |
| Sepsis | 33 (14.3) | 57 (35.8) | <0.01 |
| Estancia en UCIN (d)* | 20.0 (12, 27) | 41.5 (31, 59) | <0.01 |

Recuento y porcentajes. *Mediana (IQR).

DBP+: con DBP, DBP-: sin DBP, CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea, PDA: Ductus arterioso persistente, HIV: Hemorragia intraventricular, ROP: Retinopatía del prematuro, NEC: Enterocolitis necrotizante.

La Tabla 8.4 describe el riesgo de DBP de los recién nacidos después de recibir un aporte energético en la primera semana de vida menor que la correspondiente al percentil 25 del grupo sin DBP. Los valores de odd ratio (OR) y el IC del 95% correspondiente se muestran sin ajustar y después de ajustarlos por las variables que los diferencian identificadas al principio ($p < 0.05$; ver tabla 8.1). La OR para DBP fue de 2.63 (IC del 95%: 1.30-5.34) en los recién nacidos que recibieron un aporte energético < 425 kcal/kg en la primera semana de vida.

Tabla 8.3. Líquidos y aportes nutricionales (enterales y parenterales) en la primera semana de vida en RNMBP con y sin DBP.

| Características | DBP - N=230 | DBP + N=159 | Valor-p |
|----------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Líquidos (mL/Kg) | | | |
| Enteral | 146 (64, 306) | 34 (10, 84) | <0.001 |
| Parenteral | 642 (477, 770) | 797 (711, 872) | <0.001 |
| Total | 818 (760, 855) | 848 (790, 911) | <0.001 |
| Energía (Kcal/Kg) | | | |
| Enteral | 105 (48, 273) | 23 (8, 65) | <0.001 |
| Parenteral | 348 (225, 440) | 389 (328, 460) | <0.001 |
| Total | 475 (426, 532) | 427 (371, 491) | <0.001 |
| Hidratos de carbono (g/Kg) | | | |
| Enteral | 11 (4.8, 25.6) | 3 (0.9, 6.7) | <0.001 |
| Parenteral | 60 (44, 71) | 65 (58, 74) | <0.01 |
| Total | 72 (66, 80) | 69 (63, 76) | 0.02 |
| Proteínas (g/Kg) | | | |
| Enteral | 2.3 (1, 5.6) | 0.5 (0.2, 1.4) | <0.01 |
| Parenteral | 12.5 (6.5, 17.3) | 16.5 (11.5, 19.5) | <0.01 |
| Total | 16 (11.6, 18.9) | 16.2 (15.5, 19.3) | 0.98 |
| Lípidos (g/Kg) | | | |
| Enteral | 5.4 (2.5, 12) | 1.3 (0.4, 3.2) | <0.001 |
| Parenteral | 6.5 (2.8, 9.6) | 8.5 (4.5, 10.5) | <0.01 |
| Total | 14.1 (10.5, 17.0) | 10.3 (6.0, 10.3) | <0.001 |

Mediana (IQR). DBP+: con DBP, DBP-: sin DBP.

Tabla 8.4. Riesgo de DBP y comorbilidades en RNMBP con aporte energético inferior al percentil 25 durante la primera semana de vida.

| Características | OR (IC 95%) (No ajustada) | Valor-p | OR (IC 95%) (Ajustada)* | Valor-p |
|-----------------------|------------------------------|---------|----------------------------|---------|
| DBP | 2.98 (1.78-4.99) | 0.001 | 2.63 (1.30-5.34) | 0.007 |
| PDA | 2.43 (1.33-4.47) | 0.004 | 1.89 (0.89-4.01) | 0.095 |
| HIV (Grado I-II) | 1.43 (0.70-2.95) | 0.321 | 1.08 (0.46-2.51) | 0.857 |
| HIV (Grado III-IV) | 3.26 (1.30-8.17) | 0.011 | 4.37 (0.90-21.3) | 0.068 |
| ROP | 3.73 (2.03-6.95) | 0.001 | 1.98 (0.90-4.37) | 0.089 |
| NEC (Grado ≥ 2) | 0.97 (0.41-2.26) | 0.949 | 0.894 (0.28-2.84) | 0.849 |

DBP: Displasia broncopulmonar, PDA: Ductus arterioso persistente, HIV: Hemorragia intraventricular, ROP: Retinopatía del prematuro, NEC: Enterocolitis necrotizante.

*Ajustado para menos de 27 semanas de edad gestacional, sexo masculino, corioamnionitis, test de Apgar, IUGR y alimentación con lactancia materna.

8.2. Influencia de la nutrición enriquecida en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 sobre la morbilidad de recién nacidos de muy bajo peso.

Del total de los 170 neonatos que pesaron <1.500 g o con una edad gestacional <32 semanas (por tanto, clasificados con RNMBP), 103 recibieron NP durante más de 6 días. De estos, 56 recibieron NP durante P1 y 47 durante P2.

Tabla 8.5 Características de la gestación y neonatales (< 1500 g o < 32 semanas de edad gestacional).

| Características | P1, n=95 n (%) | P2, n=75 n (%) | Valor-p |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| Maternas | | | |
| HIE | 3 (3.7) | 8 (11.9) | 0.05 |
| Corioamnionitis | 8 (9.8) | 6 (9.0) | 0.86 |
| Antibióticos | 39 (47.6) | 27 (40.3) | 0.37 |
| Glucocorticoides | 69 (84.1) | 61 (92.4) | 0.12 |
| RPM | 20 (24.4) | 16 (23.9) | 0.94 |
| Gestación (s)* | 30 (28-31) | 30 (28-31) | 0.80 |
| Gestación ≤ 27 s | 16 (19.5) | 11 (16.4) | 0.62 |
| Gemelar | 33 (40.2) | 34 (50.7) | 0.20 |
| Cesárea | 63 (76.8) | 55 (82.1) | 0.43 |
| Neonatales | | | |
| Peso nacimiento (g)* | 1338 (1046, 1583) | 1254 (975, 1437) | 0.15 |
| Peso nacimiento (z-score)* | -0.46 (-1.03, 0.03) | -0.44 (-1.05, 0.27) | 0.75 |
| Peso a los 7 días (z-score)* | -1.13 (-1.53, -0.66) | -1.18 (-1.61, -0.57) | 0.86 |
| Sexo masculino | 49 (59.8) | 38 (56.7) | 0.70 |
| Apgar ≤5 (5 min) | 9 (11.1) | 6 (9.1) | 0.68 |
| IUGR | 11 (19.0) | 13 (19.4) | 0.95 |
| Lactancia materna § | 42 (54.5) | 42 (68.9) | 0.08 |
| Días en UCIN (d)* | 25 (12-38) | 27 (14-39) | 0.52 |
| Catéter venoso central (d)* | 6 (6-16) | 9 (9-18) | 0.64 |
| Edad alimentación completa (d)* | 10 (6-17) | 10 (7-22) | 0.26 |
| Nutrición parenteral (d)* | 10 (5-17.7) | 10 (5-17.5) | 0.37 |
| Nutrición parenteral precoz | 67 (70.5) | 59 (79.7) | 0.17 |
| Probióticos | 64 (67.4) | 42 (56.0) | 0.12 |
| Soporte respiratorio | | | |
| Oxígeno | 71 (87.7) | 64 (97.0) | 0.04 |
| CPAP | 61 (74.4) | 56 (83.6) | 0.17 |
| Ventilación mecánica | 41 (51.3) | 35 (52.2) | 0.90 |
| Duración (h)* | | | |
| Oxígeno | 312 (96-1398) | 576 (216-1056) | 0.28 |
| CPAP | 72 (72-168) | 72 (48-144) | 0.30 |
| Ventilación | 24 (24-120) | 24 (24-72) | 0.94 |

*Mediana (IQR). Valor-p X² para análisis cualitativos, Mann Whitney para análisis cuantitativos.

§Suplementados con menos del 25% del volumen semanal con fórmula para prematuros.

HIE: Hipertensión inducida por el embarazo, RPM: Rotura prematura de membranas, IUGR: Restricción del crecimiento intrauterino, CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea.

Como se muestra en la Tabla 8.5, las características prenatales y posnatales de los neonatos incluidos en P1 y en P2 fueron comparables, sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas, aunque los pesos al nacimiento en aquellos incluidos en P2 fueron ligeramente menores. Estas circunstancias se tuvieron en cuenta para realizar los ajustes estadísticos en el análisis de regresión. Solo el 70% de los neonatos en P1 y el 79.7% en P2 recibieron la NP de forma precoz (tabla 8.5), y no hubo diferencias estadísticamente significativas observadas entre ellos. Los porcentajes de neonatos que fueron alimentados con lactancia materna fueron comparables en P1 y P2 (Tabla 8.5). La tabla 8.5 muestra el z-score del peso para la edad gestacional al nacimiento y a los 7 días, no observamos diferencias en el crecimiento entre ambos grupos a los 7 días de vida, lo que no nos sorprende dado que el aporte calórico de ambos grupos fue equivalente. La tabla 8.6 muestra la nutrición promedio (líquidos, calorías y macronutrientes) recibida a diario durante P1 y P2. No hubo diferencias significativas entre los periodos. La tabla 8.7 muestra, para cada periodo, las asociaciones observadas con las comorbilidades neonatales analizadas. Estos resultados se analizan a continuación. Después de considerar los recién nacidos que recibieron NP por más de 6 días, observamos en P1 un peso de 1.216 g (786-1.625) y una edad gestacional de 28.9 semanas (26.1-32.0); y en P2 un peso de 1.145 (775-1.464) y una edad gestacional de 28.9 semanas (25.9-31.1). No se observaron diferencias significativas para el peso ($p=0.31$) y la edad gestacional ($p=0.74$) entre los subgrupos.

Tabla 8.6. *Aporte nutricional promedio diario durante la primera semana de vida.*

| Características | P1 | P2 | Valor-p |
|--|---------------------|---------------------|---------|
| Líquidos parenterales (ml/kg/día) | 102 (73.7 - 117,1) | 102 (80.8 - 116.1) | 0.90 |
| Líquidos enterales (ml/kg/día) | 12.5 (2.8 - 39.2) | 14.5 (4.3 - 36.7) | 0.59 |
| Calorías parenterales (kcal/kg/día) | 55.4 (37.3 - 64.9) | 59.1 (42.4 - 70.3) | 0.18 |
| Calorías enterales (kcal/kg/ día) | 9.0 (2.0 - 32.8) | 11.5 (2.6 - 32.5) | 0.64 |
| Proteínas parenterales (g/kg/ día) | 2.28 (1.16 - 2.78) | 2.51 (1.68 - 2.96) | 0.09 |
| Proteínas enterales (g/kg/ día) | 0.20 (0.03 - 0.73) | 0.17 (0.06 - 0.81) | 0.98 |
| Hidratos de carbono parenterales (g/kg/ día) | 9.17 (6.89 - 10.28) | 9.50 (6.96 - 11.60) | 0.23 |
| Hidratos de carbono enterales (g/kg/ día) | 0.99 (0.22 - 3.07) | 1.20 (0.27 - 3.20) | 0.68 |
| Grasas parenterales (g/kg/ día) | 1.14 (0.44 - 1.57) | 1.10 (0.66 - 1.42) | 0.88 |
| Grasas enterales (g/kg/ día) | 0.47 (0.11 - 1.53) | 0.60 (0.13 - 1.56) | 0.67 |

Mediana (IQR). Mann-Whitney valor-p para análisis cuantitativos.

RESULTADOS PARA DBP

Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, la duración media de la oxigenoterapia fue ligeramente mayor en P2 que en P1, lo cual es explicable porque en estos neonatos el peso al nacimiento era algo menor (Tabla 8.5). Sin llegar a la significación estadística, el número de casos de DBP moderada a grave tendió a disminuir durante P2, así como el número de formas leves aumentó. En las formas severas de DBP, el bajo número de casos durante P2 (1 caso) no permitió realizar comparaciones

estadísticas (Tabla 8.7). Como se muestra en la Tabla 8.5, el número de horas de oxígeno fue globalmente mayor en P2, lo que se justifica porque el caso de DBP grave en P2 desvió la mediana del número de horas recibidas.

Tabla 8.7. Resultados de los análisis para neonatos con NP > 6 días.

| | P1 n (%) | P2 n (%) | OR (95% IC) | Valor-p ajustado |
|-------------------------------|-------------|-------------|------------------|---------------------|
| Casos (n) | 56 | 47 | | |
| Mortalidad ¹ | 2 (3.6) | 2 (4.3) | 1.20 (0.16-8.86) | 0.85 |
| DBP ² | 26 (49.1) | 21 (48.8) | 2.14 (0.43-10.4) | 0.34 |
| <i>Leve</i> | 7 (12.5) | 10 (22.7) | 2.25 (0.63-8.04) | 0.20 |
| <i>Moderada</i> | 13 (23.2) | 10 (22.7) | 0.55 (0.14-2.18) | 0.40 |
| <i>Grave</i> | 6 (10.7) | 1 (2.3) | - | - |
| NEC ≥ Estadio II ³ | 5 (8.9) | 11 (23.9) | 1.96 (0.43-8.83) | 0.37 |
| NEC Estadio III ³ | 2 (3.6) | 1 (2.2) | - | - |
| PDA ⁴ | 13 (23.2) | 12 (25.5) | 0.58 (0.17-1.91) | 0.37 |
| HIV | | | | |
| Grado I-II | 9 (16.1) | 7 (15.2) | 0.93 (0.32-2.74) | 0.90 |
| Grado III-IV | 2 (3.6) | 1 (2.2) | 1.66 (0.14-18.9) | 0.68 |
| ROP ⁵ | 6 (6.7) | 6 (13.3) | 2.30 (0.55-9.48) | 0.24 |
| Sepsis tardía ³ | 8 (14.3) | 18 (38.3) | 3.15 (1.12-8.86) | 0.02 |
| Colestasis ⁶ | 15 (27.3) | 9 (19.1) | 0.27 (0.07-1.05) | 0.05 |

*Mediana (IQR); DBP: Displasia broncopulmonar. PDA: Ductus arterioso persistente, HIV: Hemorragia intraventricular, ROP: Retinopatía del prematuro.

¹Ajustado para IUGR, HIV. ²Ajustado para IUGR, sepsis tardía, soporte con oxígeno (horas), peso al nacimiento.

³Ajustado para catéter venoso central (d), estancia en hospital (d), nutrición parenteral, probióticos (d) ⁴Ajustado para IUGR, sepsis tardía, peso al nacimiento. ⁵Ajustada para oxígeno (d), peso al nacimiento. ⁶Ajustada para sepsis tardía, nutrición parenteral (d).

RESULTADOS PARA LA SEPSIS TARDÍA

Después del cambio en la emulsión lipídica entre P1 y P2, hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de sepsis tardía, con una OR de 3.15 (Tabla 8.7) y un predominio de infecciones por *S. epidermidis* (Tabla 8.8). Como se muestra en la Tabla 8.5, no observamos diferencias en los días de catéter central en ambos periodos.

RESULTADOS PARA LA COLESTASIS

Como se muestra en la Tabla 8.7, se observaron una disminución en la colestasis en el límite de la significación estadística en P2.

RESULTADOS PARA OTRAS COMORBILIDADES

Se observaron más casos de NEC en estadio mayor o igual a 2 durante P2, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa después del ajuste con las variables relacionadas (Tabla 8.7). Observamos una baja concordancia entre los casos de sepsis tardía y NEC estadio igual o mayor a 2 (Kappa=0.20). No se observaron diferencias entre los periodos con respecto a NEC en estadio 3 (Tabla 8.7).

Tabla 8.8. Resultados en la etiología de sepsis tardía.

| | P1 | P2 |
|-----------------------------------|----|----|
| <i>Candida albicans</i> | 1 | 1 |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 0 | 1 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 | 1 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 0 | 1 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 2 | 10 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 2 | 0 |
| <i>Staphylococcus warneri</i> | 0 | 1 |
| <i>Pseudomona aeruginosa</i> | 1 | 0 |
| Sepsis clínica (hemocultivo -) | 1 | 3 |
| Total | 8 | 18 |

Como se comentó anteriormente (134), la prevalencia de retinopatía del prematuro en nuestra unidad neonatal es baja, lo que probablemente explica por qué no hay cambios estadísticamente significativos en la prevalencia de ROP en cada periodo después del cambio de la emulsión lipídica en la NP.

No hubo diferencias en el número de casos de HIV y PDA registrados. Sin embargo, el número de casos de colestasis disminuyó durante P2, aunque la diferencia está en el límite de la significación estadística. Después de ajustar los días de NP y la presentación de sepsis tardía, observamos una tendencia a la disminución del riesgo de colestasis asociado con el cambio de la emulsión lipídica en NP.

8.3. Influencia de la restricción intrauterina del crecimiento y nutrición posnatal sobre el neurodesarrollo de recién nacidos de muy bajo peso.

Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2017, 396 recién nacidos con un peso <1500 g fueron ingresados en nuestra unidad neonatal. De estos, 54 murieron en el periodo neonatal y 5 tenían malformaciones congénitas, por lo que fueron excluidos del estudio. Los 337 recién nacidos restantes se incluyeron en nuestro análisis.

De esta población, 64 recién nacidos habían padecido IUGR. Al nacimiento, 62 tuvieron un peso al nacimiento por debajo del percentil 10 y fueron clasificados como PEG (Tabla 8.9). Durante el seguimiento, los neonatos que presentaban un desarrollo normal fueron dados de alta. La Figura 7.3 describe el seguimiento de la cohorte en cada valoración neurológica y sensorial. Se compararon las variables de z-score para peso y edad gestacional entre los recién nacidos dados de alta y los que permanecieron en el estudio en cada una de las revisiones realizadas, solo para la variable edad gestacional se

demonstraron diferencias significativas. En general, los pacientes con menor edad gestacional permanecieron en el seguimiento durante más tiempo.

Tabla 8.9. Características prenatales, neonatales y nutricionales.

| Características | Sin IUGR N=273 | IUGR N=64 | Valor-p |
|--|---------------------------|----------------------|----------------|
| Maternas | | | |
| FIV (n, %) | 48 (17.6) | 6 (9.4) | 0.11 |
| HIE (n, %) | 14 (5.1) | 7 (10.9) | 0.08 |
| Corioamnionitis (n, %) | 36 (13.2) | 2 (3.1) | 0.02 |
| Antibióticos (n, %) | 105 (38.5) | 8 (12.5) | <0.001 |
| Glucocorticoides (n, %) | 236 (86.8) | 52 (81.3) | 0.25 |
| RPM (n, %) | 67 (24.5) | 4 (6.3) | 0.001 |
| Gestación (s)* | 29 (28, 31) | 32 (30, 33) | <0.001 |
| Gestación ≤ 27 s (n, %) | 65 (23.8) | 8 (12.5) | 0.04 |
| Gemelar (n, %) | 115 (42.1) | 20 (31.3) | 0.11 |
| Cesárea | 213 (78.0) | 60 (93.8) | 0.004 |
| Neonatal | | | |
| Peso nacimiento (g) * | 1240 (1020, 1463) | 1111 (902, 1290) | 0.001 |
| Peso nacimiento (z-score) * | -0.27 (-0.71, 0.22) | -1.69 (-2.03, -1.47) | <0.001 |
| Peso a los 7 días (z-score) * | -0.96 (-1.34, -0.58) | -2.18 (-2.51, -1.74) | <0.001 |
| Sexo masculino (n, %) | 148 (54.2) | 33 (51.6) | 0.70 |
| Apgar <7 a los 5 minutos (n, %) | 67 (26.5) | 17 (27.9) | 0.82 |
| Score de CRIB | 2 (1, 6) | 2 (1, 5.7) | 0.65 |
| Lactancia materna [¶] (n, %) | 137 (62.3) | 39 (66.1) | 0.58 |
| Comorbilidades neonatales | | | |
| DBP | 120 (44.1) | 21 (32.8) | 0.09 |
| PDA | 52 (19.1) | 6 (9.4) | 0.06 |
| HIV (Grado I-II) | 39 (14.3) | 1 (1.6) | 0.005 |
| HIV (Grado III-IV) | 11 (4.0) | 1 (1.6) | 0.33 |
| NEC (Grado ≥2) | 26 (9.5) | 6 (9.4) | 0.97 |
| Sepsis tardía | 60 (22.0) | 13 (20.3) | 0.77 |
| Aportes nutricionales en la 1ª semana | | | |
| Energía (Kcal/Kg/semana) * | 456.4 (385, 515) | 467.0 (402, 531) | 0.43 |
| Lípidos (g/Kg/semana) * | 12.3 (7.7, 15.2) | 13.4 (9.3, 16.5) | 0.10 |
| Hidratos de carbono (g/Kg/semana) * | 70.9 (63.9, 77.6) | 72.5 (65.9, 80.1) | 0.25 |
| Proteínas (g/Kg/semana) * | 15.7 (11.5, 18.8) | 15.2 (11.4, 19.1) | 0.73 |

*Mediana (IQR). [¶] - Suplementados con menos del 25% del volumen semanal con fórmula para prematuros.

IUGR: Restricción del crecimiento intrauterino (disminución de la tasa de aumento de peso expresada como peso inferior al percentil 10 para la edad gestacional). FIV: Fecundación in vitro, HIE: Hipertensión inducida por el embarazo, RPM: Rotura prematura de membranas, DBP: Displasia broncopulmonar, PDA: Ductus arterioso persistente, HIV: Hemorragia intraventricular, ROP: Retinopatía del prematuro, NEC: Enterocolitis necrotizante, CRIB: Índice de riesgo clínico para bebés.

La Tabla 8.9 muestra las características maternas y neonatales de la cohorte de estudio, revelando diferencias significativas entre los neonatos con y sin IUGR, para las variables maternas: rotura prematura de membranas, corioamnionitis y antibióticos maternos. En todos los casos, estas condiciones fueron más prevalentes en el grupo sin

IUGR, lo que atribuimos al hecho de que la infección y la corioamnionitis están presentes aproximadamente en un tercio de todos los casos de prematuridad. La edad gestacional media en el grupo IUGR fue de 32 semanas y el parto mediante cesárea, indica con frecuencia una situación de insuficiencia placentaria, lo que resulta en disminución del bienestar fetal y desnutrición crónica (135). En relación con las comorbilidades neonatales observadas, los RNMBP con peso adecuado tuvieron una mayor prevalencia de hemorragia intraventricular grado 1 y 2 y una edad gestacional media significativamente menor. Para las demás comorbilidades neonatales no se observaron diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Tabla 8.10. Alteraciones neurológicas observadas en el seguimiento hasta los 50 meses de edad.

| Alteraciones neurológicas | No IUGR N=273 | IUGR N=64 | Valor de p |
|-------------------------------------|------------------|--------------|------------|
| Trastorno motor (n, %) | | | 0.11 |
| • Trastorno motor leve | 8 (2.9) | 6 (9.3) | |
| • Diparesia | 11 (4.0) | 1 (1.6) | |
| • Hemiparesia | 3 (1.1) | 1 (1.6) | |
| • Tetraparesia | 6 (2.2) | 0 (0) | |
| Trastorno visual (n, %) | 50 (18.3) | 9 (14.1) | 0.39 |
| Trastorno auditivo (n, %) | 21 (7.7) | 2 (3.1) | 0.19 |
| Retraso desarrollo cognitivo (n, %) | | | 0.22 |
| • Retraso cognitivo leve | 60 (21.9) | 21 (32.8) | |
| • Retraso cognitivo moderado | 16 (5.9) | 4 (6.3) | |
| • Retraso cognitivo grave | 5 (1.8) | 0 (0) | |
| Trastorno de la conducta (n, %) | 41 (15.0) | 17 (26.6) | 0.02 |
| Plurideficiencia (n, %) | 14 (5.1) | 2 (3.1) | 0.48 |
| Parálisis cerebral (n, %) | 23 (8.4) | 4 (6.2) | 0.54 |
| Epilepsia (n, %) | 17 (6.2) | 1 (1.6) | 0.13 |

Tabla 8.11. Análisis de regresión para trastornos neurológicos y la condición de IUGR en RNMBP. Seguimiento hasta los 50 meses de edad.

| Alteraciones neurológicas | OR (95% IC) No ajustado | OR (95% IC) Ajustado * |
|----------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Trastorno motor | 1.21 (0.52, 2.81) | 2.00 (0.76, 5.24) |
| Trastorno visual | 0.71 (0.33, 1.55) | 0.96 (0.40, 2.32) |
| Trastorno auditivo | 0.38 (0.08, 1.69) | 0.44 (0.09, 2.15) |
| Retraso del desarrollo cognitivo | 1.53 (0.85, 2.74) | 2.45 (1.24, 4.84) ¶¶ |
| Trastorno de la conducta | 2.06 (1.07, 3.97) ¶ | 2.47 (1.20, 5.09) ¶¶ |
| Plurideficiencia | 0.58 (0.13, 2.66) | 0.69 (0.11, 4.14) |
| Parálisis cerebral | 0.71 (0.23, 2.15) | 0.94 (0.26, 3.30) |
| Epilepsia | 0.23 (0.03, 1.80) | 0.26 (0.03, 2.13) |

*Ajustado para corioamnionitis, antibióticos, RPM: rotura prematura de membranas, edad gestacional (s).

¶ = p<0.05, ¶¶ = p≤0.01.

Tras la incorporación de la NP precoz en el protocolo estándar de la unidad neonatal, se observó un aumento en la media de los aportes energéticos durante la primera semana de vida. La Tabla 8.9 muestra los datos de peso y z-score correspondientes. La pérdida de peso durante la primera semana de vida fue mayor en los recién nacidos con IUGR, aunque recibieron aportes energéticos y de macronutrientes similares a los que no tuvieron IUGR.

La Tabla 8.10 muestra la prevalencia de trastornos neurológicos detectados en nuestra cohorte de estudio tras un seguimiento medio de 50 meses. Aunque no se observaron diferencias significativas, en general, el 10% de los neonatos con IUGR y PEG presentaron un trastorno motor leve frente al 3.2% de los recién nacidos con peso adecuado a su edad gestacional. Además, se detectó un retraso cognitivo leve en el 35.6% de los neonatos con IUGR frente al 24% de los nacidos con peso adecuado. La Tabla 8.11 muestra la OR de los trastornos neurológicos en los neonatos con IUGR en seguimiento hasta los 50 meses. Después de ajustar las diferencias de las variables maternas (Tabla 8.9) y las variables neonatales relevantes, observamos una asociación significativa entre la IUGR y trastornos de la conducta (OR 2.60; IC 95% 1.25, 5.40) y entre la IUGR y el retraso en el desarrollo cognitivo (OR 2.64; IC 95% 1.34, 5.20).

Tabla 8.12. *Trastornos neurológicos asociados con aportes energéticos bajos durante la primera semana de vida en RNMBP con peso adecuado para la edad gestacional. Seguimiento hasta los 50 meses de edad.*

| Alteraciones neurológicas | OR (95% CI) No ajustados | OR (95% CI) Ajustados * |
|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Trastorno motor | 3.89 (1.78, 8.50) ^{***} | 2.49 (1.00, 6.18) [†] |
| Trastorno visual | 5.68 (2.72, 11.8) ^{***} | 3.30 (1.43, 7.62) ^{**} |
| Trastorno auditivo | 1.38 (0.50, 3.82) | 0.73 (0.23, 2.31) |
| Retraso en el desarrollo cognitivo | 1.84 (0.94, 3.61) | 1.76 (0.87, 3.57) |
| Trastorno de la conducta | 0.66 (0.31, 1.43) | 0.46 (0.19, 1.09) |
| Plurideficiencia | 7.60 (2.52, 22.9) ^{***} | 3.91 (1.08, 14.1) [†] |
| Parálisis cerebral | 5.60 (2.27, 13.7) ^{***} | 3.22 (1.13, 9.13) [†] |
| Epilepsia | 2.82 (1.03, 7.69) [†] | 1.80 (0.56, 5.71) |

Ajustados para la edad gestacional (s), sepsis, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante ≥ 2 (NEC ≥ 2), ductus arterioso persistente (PDA), pequeño para la edad gestacional (PEG).

[†] = p<0.05, ^{**} = p≤0.01, ^{***} = p≤0.001.

En nuestra cohorte de estudio, el aporte energético medio durante la primera semana de vida fue de 459 kcal/kg/semana, siendo el percentil 25 390 kcal/kg/semana. De acuerdo con el método aplicado en estudios anteriores (136), para los siguientes análisis de riesgo, el valor del percentil 25 del aporte energético durante la primera semana de vida (390 kcal/kg/semana) se ha considerado el valor límite que indica un aporte energético bajo. Como se muestra en la Tabla 8.9, no hubo diferencias en los aportes energéticos ni de macronutrientes entre los recién nacidos con o sin IUGR. La Tabla 8.12 describe el riesgo

de alteración neurológica asociado a un aporte energético bajo durante la primera semana de vida, en recién nacidos con y sin IUGR. De los 273 recién nacidos sin IUGR, 63 tuvieron un aporte energético durante la primera semana de vida por debajo del percentil 25 de la cohorte de estudio. Se realizó un estudio de regresión para evaluar el riesgo de alteraciones neurológicas específicas asociadas con un aporte energético bajo (es decir, <390 kcal/kg/semana) durante la primera semana de vida. Los valores de OR obtenidos, sin ajustar o siguiendo los ajustes estadísticos por variables que pueden tener repercusiones neurológicas (edad gestacional, sepsis, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, ductus arterioso persistente, PEG, hemorragia intraventricular o leucomalacia), revelan una asociación importante entre la restricción energética en la primera semana de vida y trastornos visuales (OR 2.96; IC 95% 1.26, 6.84) y con parálisis cerebral (OR 3.05; IC 95% 1.00, 9.54).

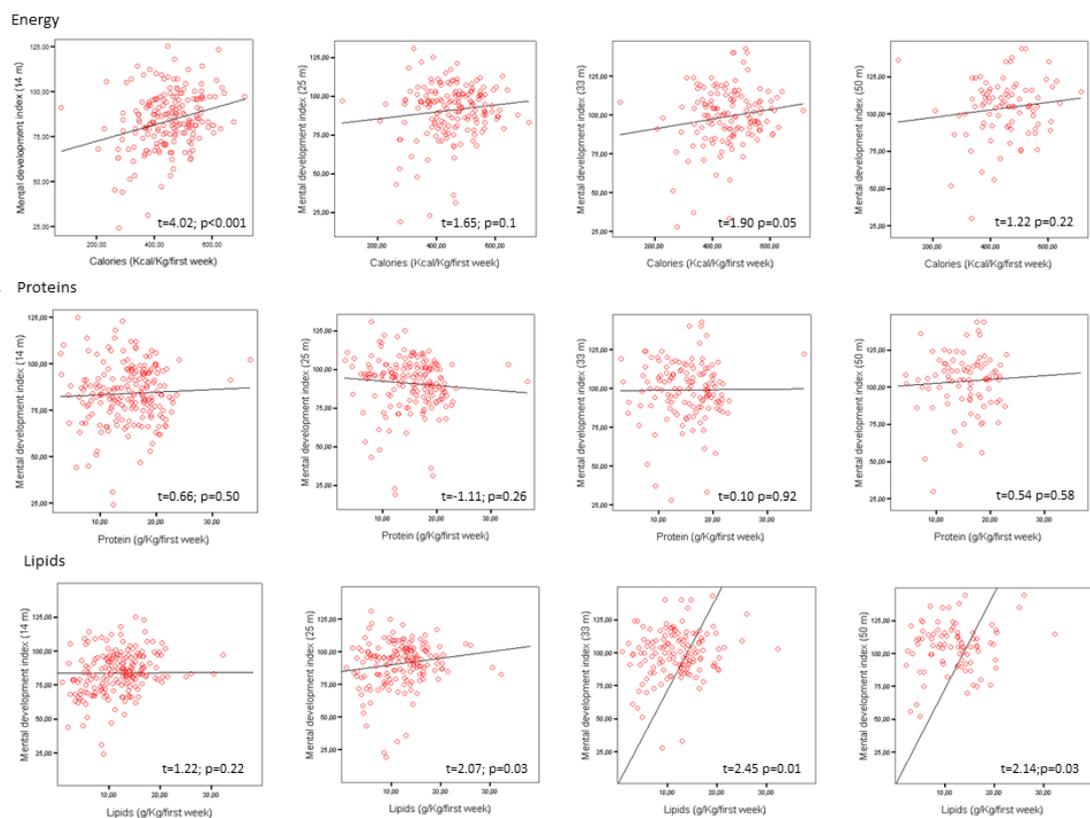


Figura 8.2. Análisis de regresión para el índice de desarrollo mental a los 14, 25, 33 y 50 meses y los aportes de energía, proteínas y lípidos recibidos en la primera semana de vida de RNMBP sin IUGR.

Entre los RNMBP, observamos una asociación significativa entre el índice de desarrollo mental a los 13 meses de edad y el aporte energético durante la primera semana de vida. Sin embargo, no hubo asociación significativa entre este índice y el aporte proteico. El aporte lipídico durante la primera semana de vida se asocia significativamente con el índice de desarrollo mental a los 24, 36 y 48 meses de edad (ver Figura 8.2).

9. DISCUSIÓN

9.1. Repercusiones de la restricción energética en el recién nacido prematuro de muy bajo peso sobre la displasia broncopulmonar.

Según nuestros resultados un aporte energético insuficiente durante la primera semana de vida se asocia con el desarrollo de DBP. Un aspecto importante de nuestro estudio es definir “aporte energético insuficiente” en un recién nacido prematuro de bajo peso, para ello, consideramos por un lado las recomendaciones del Comité de Nutrición de la SENEo (137) y la ESPGHAN (138) y por otro lado el percentil 25 del aporte energético de nuestra muestra durante la primera semana de vida. Una consideración importante es que el aporte energético difícilmente va a superar las 100 Kcal/Kg en la primera semana de vida si no se inicia nutrición enteral precoz y/o nutrición parenteral del día 0.

Es evidente que son muchos los factores que pueden contribuir a la desnutrición posnatal en recién nacidos de peso extremadamente bajo, empezando al nacimiento por la interrupción de la nutrición a través de la placenta. El inicio de la nutrición enteral puede retrasarse por la presencia de inestabilidad hemodinámica y/o respiratoria, generalmente relacionada con una menor edad gestacional del recién nacido, y aunque generalmente el inicio precoz de la NP suele estar recomendado para evitar el catabolismo energético en un recién nacido cuyas reservas de energía están ya de por sí disminuidas, lo cierto es que el aporte de lípidos generalmente se retrasa en estas situaciones, lo que contribuye a no alcanzar el objetivo calórico prefijado (83, 139). Es por ello, que en mayor o menor grado durante los primeros días de vida hay un déficit energético, que generalmente no se corrige hasta el final de la primera semana de vida. Por esta razón se cuantificó la energía total proporcionada en este periodo.

El pulmón del recién nacido prematuro de muy bajo peso, al igual que ocurre con otros órganos, está en fase de crecimiento activo durante la vida posnatal, es por ello que las consecuencias del déficit energético en esta etapa son acumulativas.

Si consideramos el crecimiento somático como expresión directa del aporte nutricional en este periodo, algunos estudios (140, 141), han mostrado como los recién nacidos con DBP tienen una tasa de crecimiento somático más baja que aquellos sin DBP y que esta diferencia se extiende más allá del periodo de estancia hospitalaria; lo que nos llevaría a intuir que de alguna forma la desnutrición posnatal se asocia con menor crecimiento somático y posiblemente a mayor prevalencia de DBP.

En nuestro estudio, los recién nacidos con DBP también presentaron una disminución en la curva de ganancia de peso a la semana de vida, con puntuaciones del z-score significativamente más bajas. Además, la desnutrición calórica puede comprometer la reparación de lesiones pulmonares asociadas con la terapia ventilatoria, lo que obstaculiza el desarrollo normal del pulmón y reduce la eficiencia de los músculos responsables de la respiración (142). Los recién nacidos prematuros enfermos desarrollan

DBP con más frecuencia, como se deduce de una mayor puntuación de CRIB. En estos recién nacidos, la nutrición enteral a menudo no es posible, recibiendo aportes calóricos principalmente mediante NP. Se podría pensar que el aporte calórico más bajo observado en los recién nacidos con DBP se debe a que están clínicamente más enfermos. Sin embargo, el aporte calórico deficitario se reemplaza en la mayoría de los casos por aporte calórico parenteral. Además, no debería olvidarse que, en nuestro estudio, a lo largo de 11 años, se pasan varias etapas, y en algunas de ellas, con excepciones puntuales, el aporte calórico en los primeros días de vida fue menor cuando la prevalencia de DBP fue mayor; y no se produjeron cambios sustanciales en el manejo ventilatorio de estos pacientes en nuestra unidad neonatal.

Son muchos los estudios que relacionan NP precoz con una menor prevalencia de DBP, NEC ROP y sepsis (134, 143). Este proceso estimula la secreción de insulina, disminuye la incidencia de hiperpotasemia y promueve la secreción de factores de crecimiento IGF-1 (144). Un hallazgo llamativo de nuestro estudio es que no observaron diferencias significativas estadísticas en la administración de proteínas entre los recién nacidos con o sin DBP. Contrastando nuestros resultados con las recomendaciones nacionales e internacionales, podemos afirmar que el aumento diario del aporte proteico en la primera semana de vida fue insuficiente.

Algunos autores (141, 145), han comunicado que los recién nacidos prematuros con DBP reciben menos alimentación enteral, e incluso cuando reciben una nutrición bien compensada por la administración de nutrición parenteral, el aporte energético en el periodo neonatal precoz es generalmente inferior a los objetivos prefijados. Estos autores coinciden en que es precisa una mínima cantidad crítica de alimentación enteral para prevenir el desarrollo de DBP.

La relación entre persistencia de ductus arterioso y DBP está bien documentada (146). En estos casos, la restricción hídrica está indicada en los primeros días de vida, con el fin de reducir la posibilidad de que el paciente desarrolle edema de pulmón, DAP y DBP. Sin embargo, junto con esta restricción hídrica, si no se toman las medidas necesarias, se puede inducir desnutrición si el aporte energético correspondiente disminuye. En nuestro trabajo proponemos la importancia de la administración precoz de lípidos en la NP para asegurar un aporte energético adecuado, en especial en aquellas situaciones donde la restricción hídrica es aconsejable.

Algunos estudios (147), parecen indicar que en los RNMBP la DPB aumentó en frecuencia y severidad de forma paralela a la administración de lípidos. También se informó que un suministro excesivo de lípidos exclusivamente a base de aceite de soja podría estar relacionado con un aumento de niveles de tromboxano B2 y otros factores proinflamatorios relacionados con la inflamación pulmonar y la DBP (148). En cualquier caso, el aporte precoz de lípidos, en especial de ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-3 parece necesaria para garantizar un aporte suficiente de ácido docosahexaenoico (DHA) que se relaciona con menor incidencia de DBP (149).

Algunos ensayos clínicos aleatorizados no han observado una reducción de la DBP con la administración de nutrición parenteral con soluciones de mayor contenido energético (150, 151).

En nuestro estudio, se registraron diversos planes nutricionales, incluyendo la NP con aceite de soja exclusivamente (ω -3: ω -6 relación de 1: 7.) o con SMOFlipid (ω -3: ω -6 relación de 2: 5). Estos aspectos se tratarán en el apartado siguiente de este trabajo de Tesis doctoral. Limitar la ingesta de lípidos a 3 g/kg/día es sin duda necesario para evitar los efectos proinflamatorios asociados con la ingesta excesiva de lípidos. Por otro lado, otros autores han observado una ganancia de peso significativa después de la introducción precoz de lípidos, persistiendo estos beneficios hasta la semana 36 de edad corregida (152).

La acumulación de lípidos en el feto comienza aproximadamente en la semana 25 del embarazo, razón por la cual los RNMBP tienen menos depósitos de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA). Los ácidos grasos ω -3 y ω -6 son fundamentales para el desarrollo del cerebro y la retina, y muchos estudios han asociado una disminución de niveles de LC-PUFA en el RNMBP con retraso psicomotor (153). Se sabe que los LC-PUFA modulan la inflamación y, por tanto, la suplementación precoz puede reducir la incidencia de DBP (154), aunque otros autores (153), no han observado menor riesgo de DBP tras la suplementación con DHA enteral.

Nuestros hallazgos están en línea con otros estudios con resultados y conclusiones similares a los que proponemos. Un aporte calórico alto precoz se relaciona con mejores resultados en el desarrollo pulmonar en recién nacidos prematuros de <1.000 g, (155). Un estudio de cohortes de Milanesi y cols. (156), comunica que los recién nacidos prematuros con DBP recibieron una relación energía/proteína por debajo de las recomendaciones para un crecimiento adecuado respecto a aquellos que no desarrollaron DBP. Otro estudio retrospectivo de casos y controles, afirma que los recién nacidos prematuros de peso extremo con DBP recibieron un menor aporte energético total y menor relación calorías-volumen desde la primera semana en comparación con los recién nacidos sin DBP, además un menor aporte diario promedio durante la semana 4 de vida es un predictor independiente de DBP (145). Siguiendo la misma línea, otros estudios también han descrito la asociación entre el déficit energético y de macronutrientes con la restricción del crecimiento posnatal y el desarrollo de DBP (157). Klevebro y cols. (140), en un estudio de cohortes examinaron el efecto de la nutrición precoz en el crecimiento y riesgo de DBP en 296 recién nacidos prematuros extremos, observando como entre los días 7 y 27, cada 10 Kcal/Kg/día adicionales en el aporte energético se asocia con una disminución del 9% de riesgo de DBP. Estos autores, concluyen que un aporte precoz tanto energético como de proteínas puede reducir la pérdida de peso posnatal y el riesgo de morbilidad en recién nacidos prematuros de extremo bajo peso.

Somos conscientes de las limitaciones de nuestro estudio por tratarse de una cohorte retrospectiva, aunque creemos que nuestros datos pueden ayudar a respaldar futuros estudios de metaanálisis sobre esta hipótesis.

9.2. Repercusiones del aporte nutricional de ácidos grasos poliinsaturados y de la relación ω 3/ ω 6 en las comorbilidades de la prematuridad.

La introducción de la emulsión lipídica de SMOFlipid en la NP de los RNMBP llevada a cabo por nuestra unidad neonatal se asocia con cambios en la prevalencia de algunas comorbilidades asociadas a la prematuridad. Se ha observado una disminución importante de los casos de colestasis y de DBP grave, sin embargo, hubo un aumento significativo del número de casos de sepsis tardía cuando SMOFlipid fue suministrada durante una semana o más; esta situación también podría estar relacionada con una mayor duración de la nutrición parenteral.

Hay que tener en cuenta que nuestro estudio se llevó a cabo en dos periodos diferentes en los que pueden ocurrir cambios en la rutina de trabajo, lo que puede ser una fuente de sesgo y consideramos que es una limitación de nuestro estudio que debe considerarse. Sin embargo, queremos puntualizar que durante este tiempo en nuestros protocolos de trabajo el único cambio que se produjo fue precisamente el objeto de nuestro estudio, es decir, la introducción de SMOFlipid en sustitución de Intralipid. En los últimos años se llevaron a cabo dos cambios importantes desde el punto de vista nutricional en nuestra unidad neonatal. El primero, en abril de 2011, antes de nuestro periodo de estudio, cuando comenzó a utilizarse la NP del primer día. Este cambio, igualó nuestros protocolos de actuación con las recomendaciones internacionales y de la ESPGHAN (158) y supuso un aumento del aporte calórico de los recién nacidos en la primera semana de vida, lo que nos permitió valorar las repercusiones energéticas de manera más eficaz. El segundo cambio fue en julio de 2016, cuando SMOFlipid (Fresenius Kabi) sustituyó a Intralipid (Fresenius Kabi) como emulsión lipídica utilizada para la NP. En nuestros análisis se tienen en cuenta las repercusiones de este cambio con respecto al aporte energético.

Las emulsiones lipídicas a base de aceite de pescado reducen los niveles de triglicéridos, bilirrubina directa y transaminasas, en comparación con las emulsiones basadas en aceite de soja (159). Nuestros resultados muestran una tendencia a disminuir el riesgo de colestasis tras el uso de SMOFlipid, resultados que difieren con los publicados por Kapoor y cols. (160), quienes no observaron diferencias en la prevalencia de colestasis tras la utilización de suplementos de aceite de pescado o de soja. Estos mismos autores (161), en otra revisión con la metodología Cochrane compara la seguridad y la eficacia de diferentes emulsiones lipídicas utilizadas para la nutrición parenteral en prematuros, no encuentran diferencias en el riesgo de presentar colestasis, alteraciones del crecimiento, mortalidad, ROP, DBP y otras comorbilidades tras recibir suplementos con o sin aceite de pescado. Aunque hay que tener en cuenta que los ensayos seleccionados eran por lo general pequeños y con algunas debilidades en su metodología.

En el estudio publicado por Hsiao y cols. (162), observan una disminución significativa de DBP tras del uso de NP con emulsiones lipídicas con aceite de pescado. Nuestros resultados no muestran una disminución significativa de la prevalencia de DBP, aunque en nuestros resultados se intuye una tendencia hacia la disminución del número de casos de DBP grave. Este hallazgo creemos que puede deberse al efecto antiinflamatorio derivado del alto contenido de VLC-PUFAs ω -3 o del mayor contenido de vitamina E que tiene SMOFlipid.

Freeman y cols. (163), afirman en sus publicaciones que el 56% de todos los casos de infección nosocomial, sobre todo las debidas a estafilococos coagulasa negativos, podría deberse a la administración de lípidos. Nuestros resultados muestran una mayor prevalencia de sepsis tardía durante el periodo en que Intralipid dejó de usarse para utilizar SMOFlipid, la mayoría producidas por *S. epidermidis*. Otros autores (164), refieren que el nivel de EPA aumenta y el de AA disminuye cuando se incluyen emulsiones con aceite de pescado en la NP de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso. En nuestro estudio, no ha sido posible determinar los niveles de AA a nuestros pacientes. Por el contrario, Vlaardingerbroek y cols. publicaron dos estudios (165, 166), como tras el uso en NP de emulsiones lipídicas con aceite de pescado encuentran menos casos de sepsis tardía, aunque en ningún caso obtienen diferencias estadísticamente significativas. En línea con nuestros resultados Kapoor y cols. (160), publican un metaanálisis donde no observan diferencias en la prevalencia de sepsis tardía tras el uso de emulsiones lipídicas basadas en aceite de pescado o de soja. Otros autores (167-169), tampoco observan una disminución significativa en la prevalencia de sepsis tardía con el uso de emulsiones con aceite de pescado.

La mayoría de los estudios (167-169), no observan asociación entre la administración de lípidos en la NP y el desarrollo de NEC ni tampoco en la disminución de su prevalencia tras la administración de emulsiones de aceite de pescado. Aunque sin significación estadística, nuestro estudio muestra una tendencia al aumento de NEC tras el uso de SMOFlipid, sin que haya concordancia con la sepsis tardía. Pensamos que el uso de probióticos que fue un 11.4% menor el periodo considerado en que se utilizó SMOFlipid podría explicar nuestros resultados. Zhang y cols. (170), observaron una tendencia a la disminución de NEC tras la suplementación de la NP con LC-PUFAs ω - 3, resultados que difieren con los nuestros.

Fan X. y cols. (171), han realizado una revisión sistemática y metaanálisis que incluye 22 estudios con un total de 3781 recién nacidos prematuros, determinando la asociación de las diferentes emulsiones lipídicas con el desarrollo de DBP, en línea con nuestras propias observaciones estos autores no observan evidencias que respalden la hipótesis de que las emulsiones lipídicas de nueva generación pudieran prevenir la incidencia de DBP.

Otros estudios muestran resultados contradictorios; Un ensayo clínico aleatorizado conducido por Marc I. y cols. (172) observa que la suplementación materna con DHA en recién nacidos prematuros con menos de 29 semanas de edad gestacional, alimentados con leche materna no mejoró significativamente la supervivencia libre de DBP a las 36 semanas de edad corregida con respecto al placebo. En un metaanálisis con 14 ensayos controlados que incluían 3531 prematuros donde la intervención con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 no se obtuvo beneficio significativo en la incidencia de DBP (173).

Nuestro estudio tiene limitaciones de las que somos conscientes, ya que se trata de un estudio observacional retrospectivo, suponemos que el uso de emulsiones lipídicas con aceite de pescado puede modificar el equilibrio entre eicosanoides (derivados de AA) y resolvinas (derivados de DHA) (174). En este sentido, en nuestra muestra observamos

una tendencia a la disminución de colestasis y formas graves de DBP, aunque observamos más episodios de sepsis tardía por bacterias gram positivas.

En 2020 Quian y cols. (175), realizan un estudio retrospectivo donde comparan la administración de una emulsión lipídica a base de soja y MCTs (Lipofundin) con otra compuesta por aceite de soja, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva y de pescado (SMOFlipid) con el objetivo de examinar si una emulsión lipídica que contiene aceite de pescado reduce la incidencia de colestasis, ROP, DB, NEC o sepsis en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacimiento. Aunque la incidencia de colestasis con SMOFlipid fue llamativamente menor, no hubo diferencias significativas con respecto a la reducción de la incidencia de esta ni de las otras comorbilidades estudiadas.

Con respecto a la ROP, se han publicado estudios que comparan el impacto de distintas emulsiones lipídicas en la gravedad y tratamiento de esta. Un estudio observacional retrospectivo donde se compara la eficacia de SMOFlipid e Intralipid para valorar los efectos del aceite a base de pescado observó menor prevalencia de casos graves de ROP en prematuros que recibieron SMOFlipid (176). Otros autores (177), comunican que el uso de suplementos con aceite de pescado (SMOFlipid) puede estar asociado con una menor incidencia de ROP y una menor necesidad de tratamiento con bevacizumab en recién nacidos prematuros de muy bajo peso.

Una ingesta insuficiente de lípidos durante las primeras semanas de vida afecta al crecimiento y maduración cerebral posnatal. Bin Nun y cols. (178), comparan la administración de SMOFlipid con otra emulsión a base de soja (Lipofundin) en prematuros de muy bajo peso y observan un mejor crecimiento del perímetro craneal en aquellos que recibieron SMOFlipid. Recientemente se ha publicado un gran estudio de cohortes en el que han demostrado que las emulsiones lipídicas con aceite de pescado mejoran los resultados de neurodesarrollo a largo plazo de los prematuros con muy bajo peso al nacimiento, con una disminución significativa de la prevalencia de TDAH y autismo en el grupo que recibe SMOFlipid (179).

Otros autores (180), han comparado la eficacia de SMOFlipid y de una emulsión lipídica a base de aceite de oliva (Clinoleic) en la prevención del daño oxidativo asociado a la NP en un estudio prospectivo aleatorizado. Sus resultados indican que SMOFlipid podría disminuir el daño oxidativo y las comorbilidades asociadas al estrés oxidativo en recién nacidos prematuros, comparado con una emulsión a base de aceite de oliva. Aspectos que se ponen en entredicho en el trabajo de Zübarioğlu y cols. (181), quienes no observan diferencias entre comorbilidades al comparar la utilización de SMOFlipid o Clinoleic.

9.3. Repercusiones de la restricción nutricional posnatal y restricción del crecimiento intrauterino sobre las comorbilidades de la prematuridad.

Nuestro estudio muestra como la IUGR debida a la restricción energética prenatal se asocia en el RNMBP pretérmino con alteraciones de la conducta. Además, una restricción energética posnatal se asocia de forma significativa con alteraciones motoras, parálisis cerebral y trastornos sensoriales.

En un gran metaanálisis publicado en JAMA Pediatrics, Sacchi y cols. (182) observan un desarrollo cognitivo inferior en recién nacidos prematuros y a término con CIR y PEG comparativamente con el desarrollado por recién nacidos con peso adecuado a su edad gestacional.

En nuestra muestra el aporte nutricional y energético no difiere de forma significativa entre los RNMBP con o sin CIR. De las comorbilidades más frecuentemente asociadas a RNMBP, solo observamos diferencias en la prevalencia de HIV grados 1 y 2, con mayor prevalencia en los recién nacidos sin IUGR, lo que es debido a la menor edad gestacional de estos recién nacidos. Por otro lado, no parece que la prematuridad por sí misma esté asociada con mayor puntuación en las escalas de valoración del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Sin embargo, la prematuridad asociada a la condición de PEG, debido a CIR, sí se asocia de forma significativa con una puntuación más alta en las escalas de TDAH (183), al igual que en nuestro estudio, estos autores observan que el grado de CIR y de PEG al nacimiento se relaciona con hiperactividad, independientemente de la edad gestacional al nacimiento. Por su parte, el déficit de atención, que forma parte del TDAH sí se relaciona con la prematuridad extrema (184, 185). Nuestros resultados están en línea con los de Bickle Graz y cols. (132), que observan trastornos de la conducta en el 76% de los RNMBP con PEG, sobre todo hiperactividad. Silva y cols. (186) en un estudio con recién nacidos prematuros tardíos, no observan diferencias en el desarrollo neurológico entre los PEG y aquellos que tuvieron un peso adecuado a su edad gestacional al nacimiento. Sin embargo, en otro estudio de cohortes donde se compara el coeficiente de inteligencia (CI) y los síntomas de TDAH a los 6 años de niños con antecedente de PEG, se observa que aquellos que ya eran pequeños en la mitad de la gestación obtuvieron peor desarrollo neurológico (187).

Hartkopf y cols. (188), observan que los prematuros tardíos con CIR asocian retraso cognitivo y un índice de desarrollo mental (MDI) más bajo, en comparación con aquellos con peso adecuado. Nuestros datos, una vez realizados los ajustes pertinentes muestran la misma asociación. En concreto, el riesgo de presentar retraso cognitivo después del CIR es más de dos veces el observado en recién nacidos sin CIR.

En línea con nuestros resultados Stephens y cols. (189), comunican que el aumento del aporte energético y de proteína en los RNMBP durante la primera semana de vida se asocia con mejores resultados en el índice de desarrollo mental y, del mismo modo, aportes calóricos bajos se asocian con peores puntuaciones en el MDI a los 18 y 24 meses de edad corregida (190).

Diferentes estudios han relacionado un mayor aporte de proteínas y lípidos con un aumento de la actividad y maduración cerebral (191); con un aumento del porcentaje de grasa corporal (utilizado como marcador de crecimiento) y mejores resultados en el

neurodesarrollo (192). Observaciones contrapuestas a las de Buddhavarapu y cols. (193) quienes observan que el aumento proteico en la primera semana de vida no se asocia con mejores resultados en el desarrollo mental en recién nacidos prematuros, aunque en el trabajo de estos autores el grupo con aporte proteico “elevado” no alcanza los 3.5 g/kg/día de proteínas hasta el sexto día de vida. Hortensius y cols. (194), relacionan un incremento rápido del aporte proteico con un desarrollo de la sustancia blanca cerebral óptimo; sin embargo, sus observaciones no permiten relacionarlo con mayor capacidad cognitiva ni con mejor desarrollo motor a largo plazo, aspectos que sin duda requieren de nuevos estudios al respecto.

Bishara y cols. (195), comunican que los aportes de macronutrientes/energía se asocian con mayor aumento de peso en la semana 36 de edad gestacional corregida, y el aporte energético total, la relación proteína/energía y el aporte lipídico se asocia con un mejor desarrollo cognitivo a los 18 meses. En un estudio publicado por Iacobelli y cols. (196), se muestra una asociación significativa entre el aporte energético y de macronutrientes en la primera semana de vida y el desarrollo cerebral. En este estudio, los recién nacidos prematuros con restricción del crecimiento posnatal, mostraron un desarrollo deficiente de la microestructura cortical. Al parecer los lípidos son los que más contribuyen a este efecto, considerando que proporcionan un tercio del aporte energético total. Está por determinar si el efecto de los lípidos se debe a su alto contenido energético (reduciendo el déficit de energía y la necesidad de catabolismo de proteínas) y/o a la provisión de ácidos grasos (sobre todo los esenciales). De acuerdo con estos estudios, nuestros hallazgos muestran que el aumento del aporte energético en la primera semana de vida en los RNMBP se asocia con puntuaciones mayores en el MDI a los 18 meses y el aporte de lípidos está asociado de forma significativa con el MDI durante los 50 primeros meses de vida. Por tanto, según nuestros propios datos la restricción energética en la primera semana de vida puede aumentar por tres el riesgo de parálisis cerebral.

Zhao y cols. (197), evalúan los efectos de la administración precoz de aminoácidos, es decir en las primeras 24 horas de vida (NP precoz), sobre el crecimiento y neurodesarrollo en RNMBP a los 20 meses de edad corregida. Observan que los que recibieron la NP precoz tienen un aumento significativo de los valores de MDI, así como una mayor ganancia de peso y aumento del perímetro cefálico, en comparación con los que recibieron aminoácidos a partir de las 48 horas de vida. La NP precoz o del primer día se introdujo en los protocolos de nuestra unidad desde abril del 2011, lo que nos ha permitido evaluar las repercusiones energéticas de forma más eficaz.

Durante el periodo de nuestro estudio, como ya hemos comentado previamente, se produjeron cambios importantes en el protocolo de nutrición del hospital, se sustituyó la NP con aceite de soja como único componente lipídico (ω -3: ω -6, ratio de 1:7) por SMOFlipid, que contiene aceite de pescado, soja, oliva y coco (ω -3: ω -6, ratio de 2:5). Actualmente, hay estudios que difieren en sus resultados con respecto a la relación de las emulsiones lipídicas a base de aceite de pescado con un mejor neurodesarrollo a largo plazo. Chen IL y cols. (179), en un gran estudio de cohortes afirman que la administración de SMOFlipid en recién nacidos prematuros se asocia con mejores resultados en el desarrollo neurológico, lo que se traduce en su muestra en reducción de epilepsia, TDHA y otros trastornos del desarrollo. Torgalkar y cols. (198), publicaron recientemente un estudio de cohortes con recién nacidos prematuros de menos de 29 semanas que habían

recibido al menos 7 días de Intralipid o SMOFlipid, para comparar resultados en el desarrollo neurológico. Aunque no hubo diferencias significativas entre los dos grupos, sí que observaron menos casos de puntuaciones bajas en la escala de desarrollo infantil Bayley-III en el grupo de SMOFlipid. De forma contrapuesta ni Biagetti y cols. (199), ni Thanhhauser y cols. (200), pueden demostrar que el uso emulsiones lipídicas con aceite de pescado en la nutrición parenteral de RNMBP se relacione con un mejor neurodesarrollo. Coincidimos en que son necesarios más estudios al respecto.

En nuestra unidad neonatal, administramos hasta 3 g/kg/día de lípidos por vía parenteral, con la finalidad de evitar los posibles efectos proinflamatorios derivados de un aporte excesivo. Sin embargo, el aporte precoz de lípidos, con al menos 0.5 g/kg/día desde el primer día de vida, se asocia con un aumento significativo del crecimiento, que se mantiene hasta la semana 36 de edad gestacional (152). Los lípidos comienzan a acumularse en el feto a partir de la semana 25 de edad gestacional, por tanto, los recién nacidos de extremado bajo peso al nacimiento tienen muy pocos depósitos de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA). Los ácidos grasos ω -3 y ω -6 son fundamentales para el desarrollo cerebral y de la retina, hay muchos estudios que asocian la disminución de los niveles de LC-PUFA en el RNMBP con un desarrollo psicomotor deficiente (143, 165).

Nuestros resultados muestran que el MDI a los 50 meses de edad puede estar relacionado con el aporte lipídico recibido en la primera semana de vida. Al respecto, Moon y cols. (201), publicaron un metaanálisis donde no observan efectos significativos en el MDI o en la agudeza visual de recién nacidos que han sido suplementados con LC-PUFA ω -3. Shultkin y cols. (202), en otro metaanálisis de 33 ensayos clínicos observan que la suplementación con LC-PUFA ω -3 tanto a madres como a neonatos prematuros se asocia con puntuaciones más altas en el MDI y mejor agudeza visual. Hellstrom y cols. (203), realiza un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado con el objetivo de estudiar la suplementación lipídica enteral de prematuros menores de 27 semanas y su relación con la ROP y otras comorbilidades relacionadas con la prematuridad, observan que la suplementación enteral con AA y DHA de recién nacidos pretérmino se relaciona con un menor riesgo de ROP grave de hasta el 50%, sin encontrar asociación significativa con las demás comorbilidades de los recién nacidos prematuros.

Debe tenerse en cuenta que, a lo largo del seguimiento, el número de pacientes va disminuyendo porque muchos son dados de alta en las revisiones sucesivas que se llevan a cabo en las consultas externas. Este aspecto del estudio lo vemos como una limitación, ya que disminuye el poder estadístico obtenido. Sin embargo, es normal que los pacientes sean dados de alta del seguimiento clínico cuando se descarta un trastorno neurológico. Por otro lado, aunque con frecuencia la desnutrición intrauterina causa CIR, en un pequeño número de casos no se puede establecer su causa, por tanto, esto debe tenerse en cuenta como fuente de sesgo. Somos conscientes que el presente estudio, basado en una cohorte retrospectiva, tiene limitaciones evidentes, aunque creemos que los datos presentados proporcionan un valioso apoyo para futuros metaanálisis en este campo de estudio. Tenemos en cuenta que algunas de las de las alteraciones descritas son variables y pueden evolucionar o disminuir posteriormente al periodo considerado en nuestro estudio. Sin embargo, nuestros hallazgos destacan la fuerza de la evidencia de que el

aporte energético y proteico en las primeras semanas de vida es un factor importante en el desarrollo neurológico de los recién nacidos (204).

10. CONCLUSIONES DEL TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

1. En lo referente a la nutrición precoz de RNMBP y un aporte energético adecuado durante la primera semana de vida, en relación con la displasia broncopulmonar, según los resultados obtenidos en nuestra muestra y de acuerdo con lo publicado por otros autores, consideramos que:
 - a. La nutrición precoz y el aumento del aporte energético en la primera semana de vida se asocian con un menor riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar.
 - b. La inclusión precoz de lípidos en la nutrición parenteral puede ser esencial para asegurar un aporte energético suficiente y, por tanto, reducir el riesgo de displasia broncopulmonar.

2. Tras comparar las emulsiones lipídicas basadas en aceite de soja (Intralipid) y en aceite de pescado (SMOFlipid) empleadas en la nutrición parenteral de RNMBP para determinar la prevalencia de posibles comorbilidades asociadas, según nuestros resultados podemos afirmar que:
 - a. La introducción de SMOFlipid como emulsión lipídica en la NP de RNMBP prematuros podría mejorar discretamente la prevalencia de colestasis y displasia broncopulmonar.
 - b. Dado que hubo un aumento significativo del número de casos de sepsis tardía cuando SMOFlipid fue suministrada durante una semana o más, es necesario continuar esta línea de investigación con más estudios al respecto.

3. En referencia a la importancia de la nutrición durante periodos críticos del desarrollo, como es el periodo fetal o los primeros días de vida en el RNMBP, podemos afirmar la existencia de asociaciones significativas con el neurodesarrollo a largo plazo, siendo pertinentes las siguientes consideraciones:
 - a. La restricción energética prenatal manifestada como CIR se asocia en el RNMBP con alteraciones de la conducta y con peor desarrollo cognitivo.
 - b. La restricción energética posnatal precoz se asocia de forma significativa con alteraciones motoras, parálisis cerebral y trastornos visuales, pudiendo incrementar por tres el riesgo de PCI.
 - c. El aporte precoz de lípidos se asocia con mejores resultados en el índice de desarrollo mental (MDI) a los 50 meses de edad.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. López Barrio AM, De Palma Gastón MA, Muñoz Conde J. Estudio del flujo sanguíneo portal, en niños con hipertensión portal, mediante ecografía Doppler dúplex. *An Esp Pediatr.* 1996;44(2):92-6.
2. Rellán Rodríguez S, Garcia de Ribera C, Paz Aragón Garcia M. *Protocolos de neonatología: El recién nacido prematuro.* 2008.
3. Lee K, Cloherty JP. Identificación del recién nacido de alto riesgo y valoración de la edad gestacional, prematuridad, hipermadurez, peso elevado y bajo peso para la edad gestacional. In: Cloherty JP, Eichenwald E, Stark A, editors. *Manual de cuidados neonatales.* 4ª ed. Barcelona: Masson S.A.; 2005. p. 682-5.
4. Cruz Martínez M, Carretero Lucena P, Caño Aguilar A. Definiciones, registros y estadísticas perinatales. In: Ruis Extremera A, Robles Vizcaino C, editors. *Niños de riesgo Programas de atención temprana.* Madrid: Norma Capitel; 2004. p. 56-63.
5. Pallas Alonso C, editor Programa de actividades preventivas en niños prematuros con peso al nacimiento menor de 1500 gs. *IV Jornadas de Actualización en Pediatría;* 2006 2006.
6. Romero R. Preterm birth: crisis and opportunity. *Lancet.* 2006;368(9533):339.
7. Jain S, Cheng J. Emergency department visits and rehospitalizations in late preterm infants. *Clin Perinatol.* 2006;33(4):935-45.
8. Stewart AL, Reynolds EO, Lipscomb AP. Outcome for infants of very low birthweight: survey of world literature. *Lancet.* 1981;1(8228):1038-40.
9. Alonso Diaz C, Pallas Alonso C. Asistencia sanitaria en el periodo neonatal. El gran prematuro. In: Muñoz Calco M, Hidalgo Vicario M, editors. *Pediatría extrahospitalaria Fundamentos clínicos para Atención Primaria.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2008. p. 187-94.
10. Ruiz Extremera A, Robles Vizcaino C, Lozano Arrans E, Ocete Hita E, Narbona López E. Prematuridad. In: Ruis Extremera A, Robles Vizcaino C, editors. *Niños de riesgo Programas de atención temprana.* Madrid: Norma Capitel; 2004. p. 150-4.
11. Goldenberg RL, Culhane JF. Infection as a cause of preterm birth. *Clin Perinatol.* 2003;30(4):677-700.
12. Jimenez R, Figueras-Aloy J. Prematuridad. *Tratado de Pediatría.* 9ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 69-7.

13. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ*. 2004;329(7467):675-8.
14. Parets SE, Knight AK, Smith AK. Insights into genetic susceptibility in the etiology of spontaneous preterm birth. *Appl Clin Genet*. 2015;8:283-90.
15. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19(12):773-82.
16. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760-5.
17. Wang X, Zuckerman B, Kaufman G, Wise P, Hill M, Niu T, et al. Molecular epidemiology of preterm delivery: methodology and challenges. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15 Suppl 2:63-77.
18. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(2):597-602.
19. Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, Fung E, Rand L, Johnson B, et al. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod Sci*. 2014;21(1):32-40.
20. Prince AL, Ma J, Kannan PS, Alvarez M, Gisslen T, Harris RA, et al. The placental microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016.
21. Leguizamon G, Smith J, Younis H, Nelson DM, Sadovsky Y. Enhancement of amniotic cyclooxygenase type 2 activity in women with preterm delivery associated with twins or polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(2):117-22.
22. Moro M, Perez-Rodriguez J, Figueras-Aloy J, Fernandez C, Domenech E, Jimenez R, et al. Predischage morbidities in extremely and very low-birth-weight infants in Spanish neonatal units. *Am J Perinatol*. 2009;26(5):335-43.
23. Bonsante F, Latorre G, Iacobelli S, Forziati V, Laforgia N, Esposito L, et al. Early low-dose hydrocortisone in very preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *Neonatology*. 2007;91(4):217-21.
24. Hernandez GN, Salas HS, Garcia-Alix PA, Roche HC, Perez RJ, Omenaca TF, et al. [Morbidity at 2 years in infants with a birth weight of < 1,500 g]. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(4):320-7.
25. Diaz Nadari R, Suarez Ortega L. Metabolismo fosfocálcico. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(Suppl. 1):46-52.
26. Harris M. Raquitismo y trastornos del metabolismo del calcio y magnesio. In: Gomella T, Cunningham M, editors. *Neonatología*. 5ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2013. p. 627-33.

27. Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(4):377-87.
28. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Alvarez E. Erythropoietin and prematurity--where do we stand? *J Perinat Med.* 2005;33(4):277-86.
29. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation.* 2006;114(17):1873-82.
30. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2002;346(3):149-57.
31. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA.* 2003;289(9):1124-9.
32. Sininger YS. Audiologic assessment in infants. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;11(5):378-82.
33. Tin W, Wiswell TE. Adjunctive therapies in chronic lung disease: examining the evidence. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13(1):44-52.
34. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol.* 2003;8(1):63-71.
35. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):147-8.
36. Bancalari E, Claire N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30(4):164-70.
37. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res.* 1999;46(6):641-3.
38. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr.* 1979;95(5 Pt 2):819-23.
39. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr.* 1995;126(4):605-10.
40. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30(4):219-26.
41. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988;82(4):527-32.

42. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116(6):1353-60.
43. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.
44. STAL BK, R. . Nelson, Tratado de Pediatría, Premadurez y retraso del crecimiento intrauterino. . 16ª ed. ed. Philadelphia: McGraw Hill; 2000.
45. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant--current concepts. Part II. *Ann Neurol*. 1989;25(2):109-16.
46. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34.
47. Mulas F, Smeyers P, Tellez de Meneses M, Menor F. [Periventricular leukomalacia: neurological and radiological sequelae and long term neuropsychological repercussions]. *Rev Neurol*. 2000;31(3):243-52.
48. Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, Ramaswamy VV, Shaik NB, Thanigainathan S, Pullattayil AK, et al. Risk Factors for Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE-Based Assessment of Certainty of Evidence. *Pediatr Neurol*. 2021;124:51-71.
49. Huang J, Zhang L, Kang B, Zhu T, Li Y, Zhao F, et al. Association between perinatal hypoxic-ischemia and periventricular leukomalacia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184993.
50. Romero-Guzman GJ, Lopez-Munoz F. [Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review]. *Rev Neurol*. 2017;65(2):57-62.
51. Schouman-Claeys E, Henry-Feugeas MC, Roset F, Larroche JC, Hassine D, Sadik JC, et al. Periventricular leukomalacia: correlation between MR imaging and autopsy findings during the first 2 months of life. *Radiology*. 1993;189(1):59-64.
52. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1942;40:262-84.
53. Kinsey VE. Etiology of retrolental fibroplasia: preliminary report of a cooperative study of retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol*. 1955;40(2):166-74.
54. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, Schechter MT, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics*. 1990;86(3):405-12.

55. Quiram PA, Capone A, Jr. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(3):228-34.
56. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2515-26.
57. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1993;100(2):230-7.
58. Schaart MW, de Bruijn AC, Schierbeek H, Tibboel D, Renes IB, van Goudoever JB. Small intestinal MUC2 synthesis in human preterm infants. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(5):G1085-90.
59. Schmolzer G, Urlesberger B, Haim M, Kutschera J, Pichler G, Ritschl E, et al. Multi-modal approach to prophylaxis of necrotizing enterocolitis: clinical report and review of literature. *Pediatr Surg Int*. 2006;22(7):573-80.
60. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16(4):349-55.
61. Ng S. Necrotizing enterocolitis in the full-term neonate. *J Paediatr Child Health*. 2001;37(1):1-4.
62. Zhou W, Li W, Zheng XH, Rong X, Huang LG. Glutamine downregulates TLR-2 and TLR-4 expression and protects intestinal tract in preterm neonatal rats with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2014;49(7):1057-63.
63. Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr*. 2013;167(12):1102-10.
64. Patole SK, Rao SC, Keil AD, Nathan EA, Doherty DA, Simmer KN. Benefits of *Bifidobacterium breve* M-16V Supplementation in Preterm Neonates - A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0150775.
65. Rowland KJ, Choi PM, Warner BW. The role of growth factors in intestinal regeneration and repair in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2013;22(2):101-11.
66. Bell M, Ternberg J, Feigin R, Keating J, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1-7.
67. Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. *Pediatr Res*. 1993;34(6):701-8.

68. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *Am J Perinatol*. 2008;25(10):661-6.
69. Alan S, Karadeniz C, Okulu E, Kilic A, Erdeve O, Ucar T, et al. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants: clinical judgment might be a fair option. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(18):1850-4.
70. McGowan EC, Vohr BR. Neurodevelopmental Follow-up of Preterm Infants: What Is New? *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(2):509-23.
71. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014;128(5):399-403.
72. Msall ME, Tremont MR. Functional outcomes in self-care, mobility, communication, and learning in extremely low-birth weight infants. *Clin Perinatol*. 2000;27(2):381-401.
73. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics*. 2000;105(6):1216-26.
74. Largo RH, Molinari L, Comenale Pinto L, Weber M, Duc G. Language development of term and preterm children during the first five years of life. *Dev Med Child Neurol*. 1986;28(3):333-50.
75. Cormack BE, Harding JE, Miller SP, Bloomfield FH. The Influence of Early Nutrition on Brain Growth and Neurodevelopment in Extremely Preterm Babies: A Narrative Review. *Nutrients*. 2019;11(9).
76. Chisholm KM, Heerema-McKenney A, Tian L, Rajani AK, Saria S, Koller D, et al. Correlation of preterm infant illness severity with placental histology. *Placenta*. 2016;39:61-9.
77. Lardon-Fernandez M, Uberos J, Molina-Oya M, Narbona-Lopez E. Epidemiological factors involved in the development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth-weight preterm infants. *Minerva Pediatr*. 2017;69(1).
78. Franz AP, Bolat GU, Bolat H, Matijasevich A, Santos IS, Silveira RC, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(1).
79. Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW, Susser ES, Brown AS. Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(10):1136-44.
80. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(6):728-37.

81. Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009;124(2):717-28.
82. Agrawal S, Rao SC, Bulsara MK, Patole SK. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;142(3).
83. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab*. 2011;58 Suppl 1:8-18.
84. Sobradillo A, Aguirre E, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lisárraga A, et al. *Curvas y Tablas de crecimiento: Estudio longitudinal y transversal*. Madrid: Fundación Faustino Orbegozo; 2007 2007.
85. Olsen IE, Lawson ML, Meinzen-Derr J, Sapsford AL, Schibler KR, Donovan EF, et al. Use of a body proportionality index for growth assessment of preterm infants. *J Pediatr*. 2009;154(4):486-91.
86. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104(2 Pt 1):280-9.
87. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*. 2001;107(2):270-3.
88. Fanaro S. Which is the ideal target for preterm growth? *Minerva Pediatr*. 2010;62(3 Suppl 1):77-82.
89. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age < or =32 weeks. *Pediatr Int*. 2008;50(1):70-5.
90. Ehrenkranz RA. Early nutritional support and outcomes in ELBW infants. *Early Hum Dev*. 2010;86 Suppl 1:21-5.
91. Gianni ML, Roggero P, Piemontese P, Orsi A, Amato O, Taroni F, et al. Body composition in newborn infants: 5-year experience in an Italian neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev*. 2012;88 Suppl 1:S13-S7.
92. Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE, O'Connell LA, Kuschel CA. Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(1):F56-F61.
93. Savino F, Lupica MM, Liguori SA, Fissore MF, Silvestro L. Ghrelin and feeding behaviour in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2012;88 Suppl 1:S51-S5.
94. Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr*. 2006;95(8):904-8.

95. Costa-Orvay JA, Figueras-Aloy J, Romera G, Closa-Monasterolo R, Carbonell-Estrany X. The effects of varying protein and energy intakes on the growth and body composition of very low birth weight infants. *Nutr J*. 2011;10:140.
96. Kirkby S, Greenspan JS, Kornhauser M, Schneiderman R. Clinical outcomes and cost of the moderately preterm infant. *Adv Neonatal Care*. 2007;7(2):80-7.
97. Zecca E, Costa S, Barone G, Giordano L, Zecca C, Maggio L. Proactive enteral nutrition in moderately preterm small for gestational age infants: a randomized clinical trial. *J Pediatr*. 2014;165(6):1135-9 e1.
98. Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K, Petit K, Linton PT, McCormick MC, et al. Interneonatal intensive care unit variation in growth rates and feeding practices in healthy moderately premature infants. *J Perinatol*. 2005;25(7):478-85.
99. McGowan JE, Alderdice FA, Holmes VA, Johnston L. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review. *Pediatrics*. 2011;127(6):1111-24.
100. Johnson S, Evans TA, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, Marlow N, et al. Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(4):F301-8.
101. De Curtis M, Rigo J. The nutrition of preterm infants. *Early Human Development*
3rd International Conference on : "Nutrition and Care of the Preterm Infant: Current Issues"; 3/20122012. p. S5-S7.
102. Mosqueda E, Sapiegiene L, Glynn L, Wilson-Costello D, Weiss M. The early use of minimal enteral nutrition in extremely low birth weight newborns. *J Perinatol*. 2008;28(4):264-9.
103. Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Human Development*
3rd International Conference on : "Nutrition and Care of the Preterm Infant: Current Issues"; 3/20122012. p. S41-S9.
104. Demirel G, Oguz SS, Celik IH, Erdevi O, Uras N, Dilmen U. The metabolic effects of two different lipid emulsions used in parenterally fed premature infants--a randomized comparative study. *Early Hum Dev*. 2012;88(7):499-501.
105. Tudehope D, Fewtrell M, Kashyap S, Udaeta E. Nutritional needs of the micropreterm infant. *J Pediatr*. 2013;162(3 Suppl):S72-S80.
106. McClure RJ. Trophic feeding of the preterm infant. *Acta Paediatr Suppl*. 2001;90(436):19-21.

107. Edmond K, Bahl R. Optimal feeding of low-birth-weight infants: WHO; 2006 [updated 2006. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9789241595094_eng.pdf.
108. Eidelman AI. Breastfeeding and the use of human milk: an analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. *Breastfeed Med.* 2012;7(5):323-4.
109. Martinez FE, Desai ID. Human milk and premature infants. *World Rev Nutr Diet.* 1995;78:55-73.
110. Pascual Pascual SI. Rendimiento escolar y laboral del niño epiléptico. *An Esp Pediatr.* 1992;36(supl. 49):200-7.
111. Schneider N, Garcia-Rodenas CL. Early Nutritional Interventions for Brain and Cognitive Development in Preterm Infants: A Review of the Literature. *Nutrients.* 2017;9(3).
112. Lin L, Amissah E, Gamble GD, Crowther CA, Harding JE. Impact of macronutrient supplements for children born preterm or small for gestational age on developmental and metabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(10):e1002952.
113. Grissom NM, Reyes TM. Gestational overgrowth and undergrowth affect neurodevelopment: similarities and differences from behavior to epigenetics. *Int J Dev Neurosci.* 2013;31(6):406-14.
114. Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev.* 2014;72(4):267-84.
115. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.
116. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, Pinnamaneni R, Foran A, Alderdice FA. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;135(1):126-41.
117. Narbona E, Uberos J, Armada MI, Couce ML, Rodríguez G, Saenz de Pipaon M. [Nutrition and Metabolism Group of the Spanish Neonatology Society: Recommendations and evidence for dietary supplementation with probiotics in very low birth weight infants]. *An Pediatr (Barc).* 2014;81(6):397-8.
118. Uberos J, Narbona E, Gormaz M, Lines M, Rodríguez G, Saenz de Pipaón M, et al. Nutrición parenteral en el recién nacido prematuro de muy bajo peso. Propuesta de un protocolo de actuación tras revisión de la evidencia científica. Madrid: Ergon; 2017 2017.
119. Thureen PJ. Early aggressive nutrition in very preterm infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2007;59:193-204.

120. Jadeja YP, Kher V. Protein energy wasting in chronic kidney disease: An update with focus on nutritional interventions to improve outcomes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(2):246-51.
121. Romagnoli C, Giannantonio C, De Carolis MP, Gallini F, Zecca E, Papacci P. Neonatal color Doppler US study: Normal values of cerebral blood flow velocities in preterm infants in the first month of life. *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2006;32(3):321-31.
122. Prematurity ICftCoRo. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991-7.
123. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Moshfeghi DM. Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(3):451-8.
124. Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13(2):111-5.
125. von EE, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med.* 2007;147(8):573-7.
126. Uberos J, Lardon-Fernandez M, Machado-Casas I, Molina-Oya M, Narbona-Lopez E. Nutrition in very low birth weight infants: Impact on bronchopulmonary dysplasia. *Minerva Pediatr.* 2016;68(6):419-26.
127. Fenton TR, Sauve RS. Using the LMS method to calculate z-scores for the Fenton preterm infant growth chart. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(12):1380-5.
128. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):163-8.
129. Cormack BE, Embleton ND, van Goudoever JB, Hay WW, Jr., Bloomfield FH. Comparing apples with apples: it is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatr Res.* 2016;79(6):810-20.
130. Mahieu LM, De Muynck AO, De Dooy JJ, Laroche SM, Van Acker KJ. Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-weighted bedside scoring system (NOSEP score). *Crit Care Med.* 2000;28(6):2026-33.
131. Brito AS, Matsuo T, Gonzalez MR, de Carvalho AB, Ferrari LS. CRIB score, birth weight and gestational age in neonatal mortality risk evaluation. *Rev Saude Publica.* 2003;37(5):597-602.
132. Bickle Graz M, Tolsa JF, Fischer Fumeaux CJ. Being Small for Gestational Age: Does it Matter for the Neurodevelopment of Premature Infants? A Cohort Study. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125769.

133. Krigger KW. Cerebral palsy: an overview. *Am Fam Physician*. 2006;73(1):91-100.
134. Garcia-Serrano JL, Uberos FJ, Anaya-Alaminos R, Jerez-Calero A, Padilla-Torres JF, Ramirez-Garcia MC, et al. "Oxygen with love" and diode laser treatment decreases comorbidity and avoidable blindness due to retinopathy of prematurity: results achieved in the past 12 years. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(6):397-401.
135. Dennison E, Fall C, Cooper C, Barker D. Prenatal factors influencing long-term outcome. *Horm Res*. 1997;48 Suppl 1:25-9.
136. Uberos J, Jimenez-Montilla S, Molina-Oya M, Garcia-Serrano JL. Early energy restriction in premature infants and bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *Br J Nutr*. 2020:1-8.
137. Narbona-López E, Uberos-Fernandez J, Armada Maresca M, Closa-Monasterolo R, Couce Pico ML, Rodriguez-Martínez G, et al. *Nutrición enteral y parenteral en recién nacidos de muy bajo peso*. 1ª ed. Barcelona: Ergon; 2013 2013.
138. Lapillonne A, Bronsky J, Campoy C, Embleton N, Fewtrell M, Fidler Mis N, et al. Feeding the Late and Moderately Preterm Infant: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(2):259-70.
139. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, De FC, Robillard PY, et al. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants--it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72880.
140. Klevebro S, Westin V, Stoltz SE, Norman M, Domellof M, Edstedt Bonamy AK, et al. Early energy and protein intakes and associations with growth, BPD, and ROP in extremely preterm infants. *Clin Nutr*. 2019;38(3):1289-95.
141. Wemhoner A, Ortner D, Tschirch E, Strasak A, Rudiger M. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med*. 2011;11:7.
142. Frank L, Sosenko IR. Undernutrition as a major contributing factor in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):725-9.
143. Hsiao CC, Tsai ML, Chen CC, Lin HC. Early optimal nutrition improves neurodevelopmental outcomes for very preterm infants. *Nutr Rev*. 2014;72(8):532-40.
144. Larnkjaer A, Molgaard C, Michaelsen KF. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(3):285-92.
145. Malikiwi AI, Lee YM, Davies-Tuck M, Wong FY. Postnatal nutritional deficit is an independent predictor of bronchopulmonary dysplasia among extremely premature infants born at or less than 28weeks gestation. *Early Hum Dev*. 2019;131:29-35.

146. Saldeno YP, Favareto V, Mirpuri J. Prolonged persistent patent ductus arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants. *J Perinatol.* 2012;32(12):953-8.
147. Hammerman C, Aramburo MJ. Decreased lipid intake reduces morbidity in sick premature neonates. *J Pediatr.* 1988;113(6):1083-8.
148. Sosenko IR, Rodriguez-Pierce M, Bancalari E. Effect of early initiation of intravenous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. *J Pediatr.* 1993;123(6):975-82.
149. Lapillonne A, Eleni dit TS, Kermorvant-Duchemin E. Postnatal docosahexaenoic acid deficiency is an inevitable consequence of current recommendations and practice in preterm infants. *Neonatology.* 2010;98(4):397-403.
150. Morgan C, McGowan P, Herwitker S, Hart AE, Turner MA. Postnatal head growth in preterm infants: a randomized controlled parenteral nutrition study. *Pediatrics.* 2014;133(1):e120-e8.
151. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77(1):F4-11.
152. Fischer CJ, Maucort-Boulch D, Essomo Megnier-Mbo CM, Remontet L, Claris O. Early parenteral lipids and growth velocity in extremely-low-birth-weight infants. *Clin Nutr.* 2014;33(3):502-8.
153. Collins CT, Makrides M, McPhee AJ, Sullivan TR, Davis PG, Thio M, et al. Docosahexaenoic Acid and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1245-55.
154. Manley BJ, Makrides M, Collins CT, McPhee AJ, Gibson RA, Ryan P, et al. High-dose docosahexaenoic acid supplementation of preterm infants: respiratory and allergy outcomes. *Pediatrics.* 2011;128(1):e71-e7.
155. Thiess T, Lauer T, Woesler A, Neusius J, Stehle S, Zimmer KP, et al. Correlation of Early Nutritional Supply and Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants <1,000 g. *Front Pediatr.* 2021;9:741365.
156. Milanese BG, Lima PA, Villela LD, Martins AS, Gomes-Junior SCS, Moreira MEL, et al. Assessment of early nutritional intake in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *Eur J Pediatr.* 2021;180(5):1423-30.
157. Al-Jebawi Y, Agarwal N, Groh Wargo S, Shekhawat P, Mhanna MJ. Low caloric intake and high fluid intake during the first week of life are associated with the severity of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2020;13(2):207-14.
158. Hojsak I, Colomb V, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellof M, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous Lipid Emulsions and

Risk of Hepatotoxicity in Infants and Children: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(5):776-92.

159. de Meijer VE, Gura KM, Le HD, Meisel JA, Puder M. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: the Boston experience. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(5):541-7.

160. Kapoor V, Glover R, Malviya MN. Alternative lipid emulsions versus pure soy oil based lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(12):CD009172.

161. Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6:CD013163.

162. Hsiao CC, Lin HC, Chang YJ, Yang SP, Tsao LY, Lee CH, et al. Intravenous fish oil containing lipid emulsion attenuates inflammatory cytokines and the development of bronchopulmonary dysplasia in very premature infants: A double-blind, randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2018.

163. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein MF, Platt R. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med.* 1990;323(5):301-8.

164. Martin CR, Dasilva DA, Cluette-Brown JE, Dimonda C, Hamill A, Bhutta AQ, et al. Decreased postnatal docosahexaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities. *J Pediatr.* 2011;159(5):743-9.

165. Vlaardingerbroek H, van Goudoever JB. Intravenous lipids in preterm infants: impact on laboratory and clinical outcomes and long-term consequences. *World Rev Nutr Diet.* 2015;112:71-80.

166. Vlaardingerbroek H, Veldhorst MA, Spronk S, van den Akker CH, van Goudoever JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants--early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(2):255-68.

167. Savini S, D'Ascenzo R, Biagetti C, Serpentine G, Pompilio A, Bartoli A, et al. The effect of 5 intravenous lipid emulsions on plasma phytosterols in preterm infants receiving parenteral nutrition: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):312-8.

168. D'Ascenzo R, Savini S, Biagetti C, Bellagamba MP, Marchionni P, Pompilio A, et al. Higher docosahexaenoic acid, lower arachidonic acid and reduced lipid tolerance with high doses of a lipid emulsion containing 15% fish oil: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2014;33(6):1002-9.

169. Handelsman J, Rondon MR, Brady SF, Clardy J, Goodman RM. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chem Biol.* 1998;5(10):R245-R9.

170. Zhang P, Lavoie PM, Lacaze-Masmonteil T, Rhainds M, Marc I. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids for extremely preterm infants: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(1):120-34.
171. Fan X, Tang Y, Tang J, Chen J, Shi J, Wang H, et al. New-generation intravenous fat emulsions and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2020;40(11):1585-96.
172. Marc I, Piedboeuf B, Lacaze-Masmonteil T, Fraser W, Masse B, Mohamed I, et al. Effect of Maternal Docosahexaenoic Acid Supplementation on Bronchopulmonary Dysplasia-Free Survival in Breastfed Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(2):157-67.
173. Wang Q, Zhou B, Cui Q, Chen C. Omega-3 Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids for Bronchopulmonary Dysplasia: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2019;144(1).
174. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*. 2010;2(3):355-74.
175. Qian T, Zhang R, Zhu L, Chen C, Cao Y, Wang J. Very low birth weight preterm infant complications where parenteral nutrition is soy or fish oil-based: A retrospective study in Shanghai. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020;29(3):552-7.
176. Gharehbaghi G, Mohagheghi P, Sedaghat A, Riazi-Esfahani H, Mirghorbani M, Khosravi N. Parenteral Fish-Oil Lipid Emulsions in Retinopathy of Prematurity: A Retrospective Comparative Study. *J Curr Ophthalmol*. 2020;32(1):69-74.
177. Tu CF, Lee CH, Chen HN, Tsao LY, Chen JY, Hsiao CC. Effects of fish oil-containing lipid emulsions on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(2):224-30.
178. Bin-Nun A, Kassirer Y, Mimouni FB, Shchors I, Hammerman C. Head Circumference Growth Is Enhanced by SMOFlipid in Preterm Neonates. *Am J Perinatol*. 2020;37(11):1130-3.
179. Chen IL, Hung CH, Huang HC. Smoflipid Is Better Than Lipofundin for Long-Term Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. *Nutrients*. 2021;13(8).
180. Ozkan H, Koksall N, Dorum BA, Kocael F, Ozarda Y, Bozyigit C, et al. New-generation fish oil and olive oil lipid for prevention of oxidative damage in preterm infants: Single center clinical trial at university hospital in Turkey. *Pediatr Int*. 2019;61(4):388-92.
181. Zubarioglu AU, Dursun M. Comparison of Alternative Lipid Emulsions on Morbidities in Very-Low-Birth-Weight Preterms. *Indian J Pediatr*. 2021;88(9):905-11.
182. Sacchi C, Marino C, Nosarti C, Vieno A, Visentin S, Simonelli A. Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020;174(8):772-81.

183. Heinonen K, Raikkonen K, Pesonen AK, Andersson S, Kajantie E, Eriksson JG, et al. Behavioural symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder in preterm and term children born small and appropriate for gestational age: a longitudinal study. *Bmc Pediatr.* 2010;10:91.
184. Lovecraft HP. *Relatos de los mitos de Cthulhu I: Bruguera*; 1980.
185. Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessy E, Wolke D, Marlow N. Psychiatric disorders in extremely preterm children: longitudinal finding at age 11 years in the EPICure study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49(5):453-63 e1.
186. Silva IBD, Cunha P, Linhares MBM, Martinez FE, Camelo Junior JS. Neurobehavior of Preterm, Small and Appropriate for Gestational Age Newborn Infants. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(4):407-14.
187. Ferguson KK, Sammallahiti S, Rosen E, van den Dries M, Pronk A, Spaan S, et al. Fetal Growth Trajectories Among Small for Gestational Age Babies and Child Neurodevelopment. *Epidemiology.* 2021;32(5):664-71.
188. Hartkopf J, Schleger F, Keune J, Wiechers C, Pauluschke-Froehlich J, Weiss M, et al. Impact of Intrauterine Growth Restriction on Cognitive and Motor Development at 2 Years of Age. *Front Physiol.* 2018;9:1278.
189. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009;123(5):1337-43.
190. Lithoxopoulou M, Rallis D, Christou H, Goutsiou E, Varaklioti A, Karagianni P, et al. Early caloric deprivation in preterm infants affects Bayley-III scales performance at 18-24 months of corrected age. *Res Dev Disabil.* 2019;91:103429.
191. Marchi V, Stevenson N, Koolen N, Mazziotti R, Moscuza F, Salvadori S, et al. Measuring Cot-Side the Effects of Parenteral Nutrition on Preterm Cortical Function. *Front Hum Neurosci.* 2020;14:69.
192. Ramel SE, Haapala J, Super J, Boys C, Demerath EW. Nutrition, Illness and Body Composition in Very Low Birth Weight Preterm Infants: Implications for Nutritional Management and Neurocognitive Outcomes. *Nutrients.* 2020;12(1).
193. Buddhavarapu S, Manickaraj S, Lodha A, Soraisham AS. Does High Protein Intake During First Week of Life Improve Growth and Neurodevelopmental Outcome at 18 months Corrected Age in Extremely Preterm Infants? *Indian J Pediatr.* 2016;83(9):915-21.
194. Hortensius LM, Janson E, van Beek PE, Groenendaal F, Claessens NHP, Swanenburg de Veye HFN, et al. Nutritional Intake, White Matter Integrity, and Neurodevelopment in Extremely Preterm Born Infants. *Nutrients.* 2021;13(10).
195. Bishara R, Asbury MR, Ng DVY, Bando N, Ng E, Unger S, et al. Higher Energy, Lipid, and Carbohydrate Provision to Very Low-Birth-Weight Infants Is Differentially

Associated With Neurodevelopment at 18 Months, Despite Consistent Improvements in Weight Gain. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(8):1762-73.

196. Iacobelli S, Viaud M, Lapillonne A, Robillard PY, Gouyon JB, Bonsante F, et al. Nutrition practice, compliance to guidelines and postnatal growth in moderately premature babies: the NUTRIQUAL French survey. *Bmc Pediatr.* 2015;15:110.

197. Zhao W, Yin Y, Qin F, Lin X, Zhang L. Effects of early intake of amino acid on the neurodevelopmental outcomes in very low birth weight infants at correct age of 20 months and school age. *Ir J Med Sci.* 2022;191(1):283-8.

198. Torgalkar R, Shah J, Dave S, Yang J, Ostad N, Kotsopoulos K, et al. Fish oil-containing multicomponent lipid emulsion vs soy-based lipid emulsion and neurodevelopmental outcomes of children born < 29 weeks' gestation. *J Perinatol.* 2020;40(11):1712-8.

199. Biagetti C, Correani A, D'Ascenzo R, Ferretti E, Proietti C, Antognoli L, et al. Is intravenous fish oil associated with the neurodevelopment of extremely low birth weight preterm infants on parenteral nutrition? *Clin Nutr.* 2021;40(5):2845-50.

200. Thanhaeuser M, Fuiko R, Oberleitner-Leeb C, Brandstaetter S, Binder C, Thajer A, et al. A Randomized Trial of Parenteral Nutrition Using a Mixed Lipid Emulsion Containing Fish Oil in Infants of Extremely Low Birth Weight: Neurodevelopmental Outcome at 12 and 24 Months Corrected Age, A Secondary Outcome Analysis. *J Pediatr.* 2020;226:142-8 e5.

201. Moon K, Rao SC, Schulzke SM, Patole SK, Simmer K. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:CD000375.

202. Shulkin M, Pimpin L, Bellinger D, Kranz S, Fawzi W, Duggan C, et al. n-3 Fatty Acid Supplementation in Mothers, Preterm Infants, and Term Infants and Childhood Psychomotor and Visual Development: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr.* 2018;148(3):409-18.

203. Hellstrom A, Nilsson AK, Wackernagel D, Pivodic A, Vanpee M, Sjobom U, et al. Effect of Enteral Lipid Supplement on Severe Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2021;175(4):359-67.

204. Ohnishi S, Ichiba H, Tanaka Y, Harada S, Matsumura H, Kan A, et al. Early and intensive nutritional strategy combining parenteral and enteral feeding promotes neurodevelopment and growth at 18months of corrected age and 3years of age in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev.* 2016;100:35-41.

12. ANEXOS

12.1 Anexo 1. Abreviaturas y siglas.

AAP: American Academy of Pediatrics.
AEG: Adecuado para la edad gestacional.
ALA: Ácido α -linolénico.
ARA: Ácido araquidónico.
CI: Coeficiente de inteligencia.
CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.
CIR: Retraso del crecimiento intrauterino.
DBP: Displasia broncopulmonar.
DHA: Ácido docosahexaenoico.
ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea.
EG: Edad gestacional.
EGF: Factor de crecimiento epidérmico.
EMH: Enfermedad de membrana hialina.
EPA: Ácido eicosapentaenoico.
ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.
FIV: Fecundación in vitro.
GEG: Grande para la edad gestacional.
HIE: Hipertensión inducida por el embarazo.
HIV: Hemorragia intraventricular.
IC: Intervalo de confianza.
INE: Instituto Nacional de Estadística.
IUGR: Restricción del crecimiento intrauterino.
LA: Ácido linoleico.
LC-PUFA: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.
LPV: Leucomalacia periventricular.
MCT: Triglicéridos de cadena media.
MDI: Índice de desarrollo mental.
NE: Nutrición enteral.
NEC: Enterocolitis necrotizante.
NICHD: Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano.
NP: Nutrición parenteral.
OR: Odd ratio.
PCI: Parálisis cerebral infantil.
PCR: Proteína C reactiva.
PDA: Ductus arterioso persistente.
PEG: Pequeño para la edad gestacional.
PUFA: Ácidos grasos poliinsaturados.
RN: Recién nacido.
RNBP: Recién nacido bajo peso.
RNEBP: Recién nacido extremadamente bajo peso.
RNMBP: Recién nacido muy bajo peso.

RNP: Recién nacido prematuro.
RNPT: Recién nacido pretérmino.
ROP: Retinopatía del prematuro.
RPM: Rotura prematura de membranas.
SENeo: Sociedad Española de Neonatología.
SNC: Sistema nervioso central.
TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.
TEA: Trastorno del espectro autista.
TMF: Tasa de mortalidad fetal.
TMN: Tasa de mortalidad neonatal.
TMP: Tasa de mortalidad perinatal.
UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales.
VC: Volumen corriente.
VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.
VLC-PUFA: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena muy larga.
VRS: Virus respiratorio sincitial.

12.2 Aprobación del Proyecto por el Comité Ético Provincial

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/D^a. CRISTINA LUCÍA DAVILA FAJARDO como secretaria/a del CEIM/CEI Provincial de Granada

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Restricción energética nutricional en las primeras semanas de vida y riesgo de comorbilidades precoces y tardías en el recién nacido de muy bajo peso. (NUTRICION Y COMORBILIDAD)

Protocolo, Versión: V1
HIP, Versión: V1
CI, Versión: V1

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Granada a 14/01/2020



D/D^a. CRISTINA LUCÍA DAVILA FAJARDO, como Secretaria/a del CEIM/CEI Provincial de Granada

| | | | |
|---------------------------------------|---|----------------|------------|
| Código Seguro De Verificación: | 80ed2falb452eca15f1715306dd309110af92a95 | Fecha: | 14/01/2020 |
| Normativa: | Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica. | | |
| Firmado Por: | Cristina Lucía Davila Fajardo | | |
| Url De Verificación: | https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldedeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.ifa?code/code/80ed2falb452eca15f1715306dd309110af92a95 | Página: | 1/3 |



CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 20/12/2019 y recogida en acta 12/19 la propuesta del/la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Restricción energética nutricional en las primeras semanas de vida y riesgo de comorbilidades precoces y tardías en el recién nacido de muy bajo peso... (NUTRICIÓN Y COMORBILIDAD)
 Protocolo, Versión: V1
 HIP, Versión: V1
 CI, Versión: V1

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

President/a

DD^a. José Darío Sánchez López

Vicepresident/a

DD^a. Francisco Manuel Luque Martínez

Secretari/a

DD^a. CRISTINA LUCIA DAVILA FAJARDO

Vocales

DD^a. ANTONIO JUAN PÉREZ FERNÁNDEZ

DD^a. ESTHER MOLINA RMAS

DD^a. Encarnación Martínez García

DD^a. Jesús Martínez Tapias

DD^a. Juan Ramón Delgado Pérez

DD^a. Berta Gorla Sánchez

DD^a. José Cabeza Barrera

DD^a. Juan Mozas Moreno

DD^a. José Uberos Fernández

DD^a. MARIA ESPERANZA DEL POZO GAVILAN

DD^a. José Antonio López Escámez

DD^a. MAXIMILIANO OCETE ESPINOLA

DD^a. Joaquina Martínez Galán

DD^a. AURORA BUENO CAVANILLAS

DD^a. Paloma Muñoz de Rueda

DD^a. Manuel Gálvez Ibáñez

DD^a. Esther Espiñola García

DD^a. ANTONIO MORILES ROMERO

DD^a. FRANCISCO LUIS MANZANO MANZANO

DD^a. MIGUEL LÓPEZ GUA DALUPE

DD^a. JUAN ROMERO COTELLO

DD^a. JOSÉ LUIS MARTÍN RODRÍGUEZ

DD^a. JUAN DÍAZ GARCÍA

DD^a. LUIS MIGUEL DOMENECH GIL

DD^a. Luis Javier Martínez González

DD^a. JESÚS CARDONA CONTRERAS

DD^a. Pilar Gujosa Campos

DD^a. José Luis Martín Ruiz

DD^a. MANUEL MARTÍN DÍAZ

DD^a. Sonia Domínguez Almendros

DD^a. MARINA FÁTIMA FERNÁNDEZ CABRERA



| | | | |
|---------------------------------------|---|----------------|------------|
| Código Seguro De Verificación: | 80ed2fa1b94520ca15f1715306dd309110af32a95 | Fecha: | 14/01/2020 |
| Nota: | Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica. | | |
| Firmado Por: | Cristina Lucía Davila Fajardo | | |
| Url De Verificación: | https://www.juntadeandalucia.es/salud/portalelectronica/submenu/ayuda/verificaci#FirmaDocumento.iface/code/80ed2fa1b94520ca15f1715306dd309110af32a95 | Página: | 2/3 |



DD^a. MARÍA DOLORES GARCÍA VALVERDE

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en Granada a 14/01/2020.



| | | | | |
|---------------------------------------|---|----------------|---------------|------------|
| Código Seguro De Verificación: | *0ed2fa1b452eca15f1715306dd309110af32a95 | | Fecha: | 14/01/2020 |
| Normativa: | Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica. | | | |
| Firmado Por: | Cristina Lucía Davila Fajardo | | | |
| Url De Verificación: | https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldedeetica/subhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/*0ed2fa1b452eca15f1715306dd309110af32a95 | Página: | 3/3 | |



