



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Nuevos métodos en el manejo de los recién nacidos
pretérmino

New methods in the management of preterm
newborns

Autor:

María Pecurul Fernández

Director:

Ignacio Ochoa Garrido

Departamento de Anatomía e Histología Humanas.

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Curso académico 2022-2023.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	7
2.1. Prematuridad: definición, incidencia y problemas fisiopatológicos.....	7
2.2. Patrones de mortalidad infantil.....	10
2.3. Justificación y objetivos.....	12
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
3.1. Estrategia de búsqueda.....	13
3.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	13
3.3. Limitaciones.....	13
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14
4.1. Controles del niño recién nacido prematuro.....	14
4.2. Surfactante.....	17
4.3. Ventilación mecánica.....	22
4.4. Nutrición del RNPT.....	27
4.5. Cuidados centrados en el desarrollo: control del macroambiente y microambiente en la unidad de Neonatología.....	31
4.6. Corticoides.....	35
4.7. Propuestas a futuro: entorno extrauterino para el desarrollo neonatal (EXTEND).....	38
5. CONCLUSIONES.....	42
6. BIBLIOGRAFÍA.....	43

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Incidencia de nacimientos divididos por EG en 2015 según los datos del INE
- Figura 2. Tasa de mortalidad infantil en España en el año 2021 por comunidades autónomas
- Figura 3. Tasa de mortalidad infantil, neonatal y posneonatal. España, 1981-2020
- Figura 4. Decálogo para la atención del recién nacido prematuro SENEQ
- Figura 5. Corte histológico de un pulmón humano visto en un microscopio electrónico
- Figura 6. Pulmones de un neonato con SDR grave antes (A) y después (B) de la administración de SP exógeno
- Figura 7. Resultados de un examen ecográfico en el que se encuentra una consolidación pulmonar similar a un copo de nieve en ambos pulmones, imagen de US típica del SDR
- Figura 8. Evolución del proceso patológico y las alteraciones radiológicas y ecográficas en la enterocolitis necrotizante
- Figura 9. Fotografía de una incubadora de la unidad de Neonatología tomada en el Hospital Universitario Miguel Servet.
- Figura 10. Corte histológico del hipocampo de una paciente no tratada con CS y de una paciente tratada con CS prenatales
- Figura 11. Circuito y componentes del sistema: circuito oxigenador de baja resistencia sin bomba, entorno fluido cerrado con intercambio continuo de fluidos e interfaz vascular umbilical

ABREVIATURAS

AAP	Asociación Americana de Pediatría
APPT	Amenaza de parto pretérmino
ATB	Antibióticos
CS	Corticosteroides
DBP	Displasia broncopulmonar
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
EG	Edad gestacional
EN	Enterocolitis necrotizante
EXTEND	Entorno extrauterino para el desarrollo neonatal
FC	Frecuencia cardiaca
FR	Frecuencia respiratoria
HFNC	Cánula nasal de alto flujo
HIV	Hemorragia intraventricular
IM	Intramuscular
INE	Instituto nacional de estadística
INSURE	Intubación-surfactante-extubación
IOT	Intubación orotraqueal
LD	Laringoscopia directa
LISA	Less invasive surfactant administration
MPF	Maduración pulmonar fetal
NAVA	Asistencia ventilatoria ajustada neuralmente
NCPAP	Presión nasal positiva continua en las vías respiratorias
nHFOV	Ventilación nasal con oscilación de alta frecuencia
NIPPV	Presión nasal positiva intermitente en las vías respiratorias
NP	Nutrición parenteral
OMS	Organización Mundial de la salud
PDA	Persistencia del ductus arterioso
PEEP	Presión espiratoria final positiva
PEG	Pequeño para la edad gestacional
PIP	Presión inspiratoria máxima
RNPT	Recién nacido pretérmino
ROP	Retinopatía del prematuro
SAM	Síndrome de aspiración de meconio
SDR	Síndrome de distrés respiratorio
SENEO	Sociedad Española de Neonatología
SNC	Sistema nervioso central
SP	Surfactante pulmonar
Ti	Tiempo inspiratorio
TTRN	Taquipnea transitoria del recién nacido
UCIN	UCI neonatal
US	Ultrasonidos
VI	Ventilación invasiva
VL	Videolaringoscopia
VM	Ventilación mecánica
VNI	Ventilación no invasiva
VR	Vías respiratorias
VRS	Virus respiratorio sincitial

1. RESUMEN

El recién nacido pretérmino (RNPT) se define como el niño que nace vivo antes de completarse las 37 semanas de gestación. Las causas de la prematuridad no están del todo claras, relacionándose más bien con un cúmulo de factores como infecciones, trastornos vasculares, senescencia decidual, sobredistensión uterina, enfermedad cervical, ruptura de la tolerancia materno-fetal, estrés y muchos otros que a día de hoy se desconocen. El nacimiento prematuro es una situación que causa en el bebé una predisposición a tener un resultado bajo en el test de Apgar (<6) el primer minuto, aumentando con esto el riesgo de ser necesaria la realización de una RCP neonatal. Además, esta situación sumada a la falta de desarrollo orgánico que presentan los pacientes hace que estos tengan una mayor tasa de enfermedades respiratorias (destacando el síndrome de distrés respiratorio), oftalmológicas, cardiovasculares, gastrointestinales, inmunológicas, metabólicas y hematológicas, así como problemas en el neurodesarrollo. Actualmente existen muchos controles y tratamientos específicos para tratar de sacar adelante a estos niños, en las condiciones más óptimas posibles, desde el momento de su nacimiento. Los nuevos tratamientos que van surgiendo cada vez tienden más hacia las técnicas no invasivas para provocar los menores trastornos a estos neonatos especialmente frágiles. En esta revisión discutiremos los métodos actuales empleados en el manejo de los RNPT, así como los métodos que están en estudio en este momento, y también los cambios que se están produciendo en el panorama actual que seguramente influyan en un futuro en el tratamiento, la viabilidad y las comorbilidades de estos pacientes.

Palabras clave: prematuridad, recién nacido pretérmino, corticoides, síndrome de distrés respiratorio, surfactante

ABSTRACT

A preterm newborn (PTNB) is defined as a child born alive before 37 weeks of gestation. The causes of prematurity are not entirely clear, being related rather to a combination of factors such as infections, vascular disorders, decidual senescence, uterine overdistension, cervical disease, breakdown of maternal-fetal tolerance, stress and many others that are currently unknown. Premature birth is a situation that causes a predisposition in the baby to have a low Apgar test result (<6) in the first minute, thus increasing the risk of the need for neonatal CPR. In addition, this situation, together with the lack of organic development of the patients, leads to a higher rate of respiratory (especially respiratory distress syndrome), ophthalmological, cardiovascular, gastrointestinal, immunological, metabolic and haematological diseases, as well as neurodevelopmental problems. Currently, there are many specific controls and treatments to try to bring these children forward in the best possible conditions from the moment of birth, and the new treatments that are emerging are increasingly tending towards non-invasive techniques to cause the least possible disruption to these particularly fragile newborns. In this review we will discuss the current methods used in the management of PTNB infants, as well as the methods that are currently under study and also the changes that are taking place in the current landscape that will surely influence the treatment, viability and comorbidities of these patients in the future.

Key words: prematurity, preterm newborn, corticosteroids, respiratory distress syndrome, surfactant

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Prematuridad: definición, incidencia y problemas fisiopatológicos

En las unidades de neonatología muchos de los fallecimientos se producen en recién nacidos prematuros, pues es sabido que la prematuridad es uno de los principales factores de riesgo de deficiencia y discapacidad, acarreando también mayores dificultades familiares y sociales. Se define al recién nacido prematuro como aquel niño que nace antes de finalizar la semana 37 de gestación (1). En cuanto a las cifras de morbilidad, los más afectados son los nacidos “demasiado pretérminos”, que tienen una edad gestacional (EG) inferior a 32 semanas, pero mayormente aquellos “pretérminos extremos” que nacen antes de las 28 semanas de EG. Como es muy complicado saber a ciencia exacta la EG, normalmente se emplea el peso al nacer como medida de referencia para clasificar al neonato como “bajo peso al nacimiento” en aquellos casos en los que no supera los 2.500gr. A su vez, dentro del mismo hay dos subgrupos, el de “muy bajo peso al nacimiento” en el cual se incluyen todos los que tienen un peso inferior a 1.500gr y el de “extremado bajo peso” en el caso de los niños con un peso no superior a 1.000gr. Cuando establecemos una relación entre las variables de peso y EG dividimos a la población de pretérminos en tres grupos: peso elevado, peso adecuado y bajo peso para su EG. Éste último grupo es el que mayor probabilidad tendrá de sufrir determinadas patologías postnatales (1).

En cuanto a la incidencia, en los últimos 10 años la tasa de prematuridad en España ha ido en aumento pues, según los últimos datos registrados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en el año 2015, los nacidos pretérmino fueron un total de 26.935 de los 356.204 niños nacidos durante ese año. Esto indica que en torno al 7,6% de los recién nacidos en España cada año son recién nacidos pretérmino (RNPT) (2).

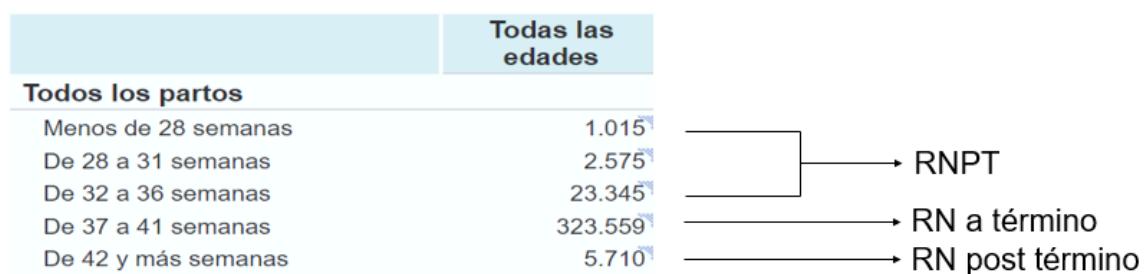


Figura 1. Incidencia de nacimientos divididos por EG en 2015 según los datos del INE. Imagen adaptada de (2).

La mayoría de las veces, los neonatos prematuros nacen debido al comienzo de un parto pretérmino espontáneo o por una amniorrexis prematura (en más del 50% de los casos). Algunas de las causas que provocan estas circunstancias son: infección clínica

o subclínica (el tratamiento con antibioterapia no es lo más eficaz en el parto prematuro espontáneo, pero sí que lo es en la amniorrexis prematura), historia personal materna de partos pretérmino previos, mala situación socioeconómica materna, historia de tabaquismo materno, raza negra, gestaciones múltiples (en aumento debido a las técnicas de reproducción asistida). Esta situación es la que predispone a tener un test de Apgar bajo (<6 al primer minuto) y la necesidad de reanimación neonatal. Las patologías más prevalentes del niño pretérmino derivan de la inmadurez y de la hipoxia que se produce debido al acortamiento gestacional y la falta de adaptación respiratoria postnatal tras la supresión de la oxigenación transplacentaria (1).

-Patología respiratoria: la inmadurez neurológica del sistema nervioso central (SNC), la debilidad de los músculos respiratorios, la falta de desarrollo alveolar, el déficit de fabricación de surfactante (que no comienza hasta la semana 20 de gestación), la hiposensibilidad de los quimiorreceptores y el incremento del grosor de la membrana alveolocapilar son los distintos factores que hacen que se vea comprometida la función pulmonar del pretérmino. También la vascularización pulmonar sufre una falta de desarrollo final desembocando en la formación de una capa muscular arteriolar de menor grosor de lo debido y en un descenso del número de capilares alveolares. Todas estas condiciones son las que promueven que las patologías de origen respiratorio sean la primera causa de morbi-mortalidad del niño pretérmino siguiendo este orden decreciente: distrés respiratorio por déficit de surfactante o enfermedad de Membrana Hialina, apneas del pretérmino y displasia broncopulmonar. Pueden existir otras patologías más tardías como neumotórax, atelectasia, neumatocele, hipertensión pulmonar, enfisema intersticial, neumonía infecciosa o aspirativa, edema de pulmón... (1)

-Patología neurológica: que exista una inmadurez en el SNC del pretérmino supone un problema, pues es un sistema que no tiene la capacidad suficiente de adaptación tras el nacimiento al tener unos tiempos de maduración bastante fijos. Su anatomía está caracterizada por una gran fragilidad vascular en la matriz germinal, lo que condiciona una disminución de la migración neuronal, un déficit de mielinización de la sustancia blanca y un aumento de la sustancia gris. Todo esto crea cierta tendencia a la hipoxia, a los cambios de osmolaridad y a cambios tensionales que hacen que sea relativamente frecuente el sangrado subependimario produciendo hemorragias intraventriculares (HIV) (1).

-Patología oftalmológica: lo que les ocurre a los niños pretérmino es que se detiene su vascularización retiniana produciéndose posteriormente un crecimiento desordenado de los neovasos y originando lo que se conoce como retinopatía del pretérmino (ROP) (1).

-Patología cardiovascular: las dos patologías más prevalentes en esta población son la hipotensión arterial precoz y la persistencia del ductus arterioso (PDA). La primera se cree que puede tener relación con la incapacidad del sistema nervioso autónomo para conservar el tono vascular adecuado o con otros aspectos como la sepsis, la hipovolemia y la disfunción cardiaca. En cuanto a la segunda, la PDA, se debe por un lado a la insensibilidad al aumento de la oxigenación y por otro lado a la bajada anticipada de la presión arterial pulmonar, que hace que el shunt izquierda-derecha se instaure de forma precoz (1).

-Patología gastrointestinal: hasta las semanas 32-34 no se produce la maduración de la succión ni su coordinación con la deglución, esto sumado a la inmadurez del intestino hace que con frecuencia se produzcan retrasos en la evacuación, así como meteorismo. Además, puede producirse un déficit en la absorción de grasas y vitaminas liposolubles. Otro dato a tener en cuenta es que la prematuridad es el factor de riesgo individual más relacionado con la aparición de Enterocolitis Necrotizante (EN) en cuya patogenia influyen factores madurativos, hipoxémicos, infecciosos y vasculares (1).

-Patología inmunológica: el sistema inmunológico del pretérmino es incompetente ya que la inmunidad inespecífica es ineficaz, ocasionando una alteración de las distintas barreras inmunológicas. La inmunidad específica sufre limitaciones al estar disminuidos los niveles de IgG. Sin embargo; la inmunidad celular ya es competente casi del todo. Todo esto hace que la infección neonatal de los recién nacidos pretérmino sea sinónimo de sepsis (1).

-Patología metabólica: la termorregulación de los pretérmino se ve afectada por un bajo metabolismo basal, lo que conlleva una escasa producción de calor, disminución de las reservas de grasa corporales y déficit de control vasomotor desencadenándose una tendencia a la hipotermia. En cuanto al metabolismo de los hidratos de carbono, los depósitos de glucógeno se encuentran disminuidos, además, como se interrumpe el aporte de glucosa umbilical se produce un descenso de la glucemia (1).

-Patología hematológica: la serie roja del RNPT tiene valores inferiores a los del recién nacido a término, así como una tasa de eritroblastos aumentada. Además, debido a la hemólisis fisiológica y a las extracciones repetidas se produce una disminución de los hematíes (1).

2.2. Patrones de mortalidad infantil

La tasa de mortalidad infantil se define como el total de defunciones de los menores de un año de vida, pertenecientes a un determinado ámbito, por cada 1.000 nacidos vivos en ese ámbito. En el año 2020, la tasa de mortalidad infantil en España fue de 2,6 defunciones en menores de un año por cada 1.000 nacidos vivos, lo que supone un descenso de un 36% con respecto al año 2001 (3).

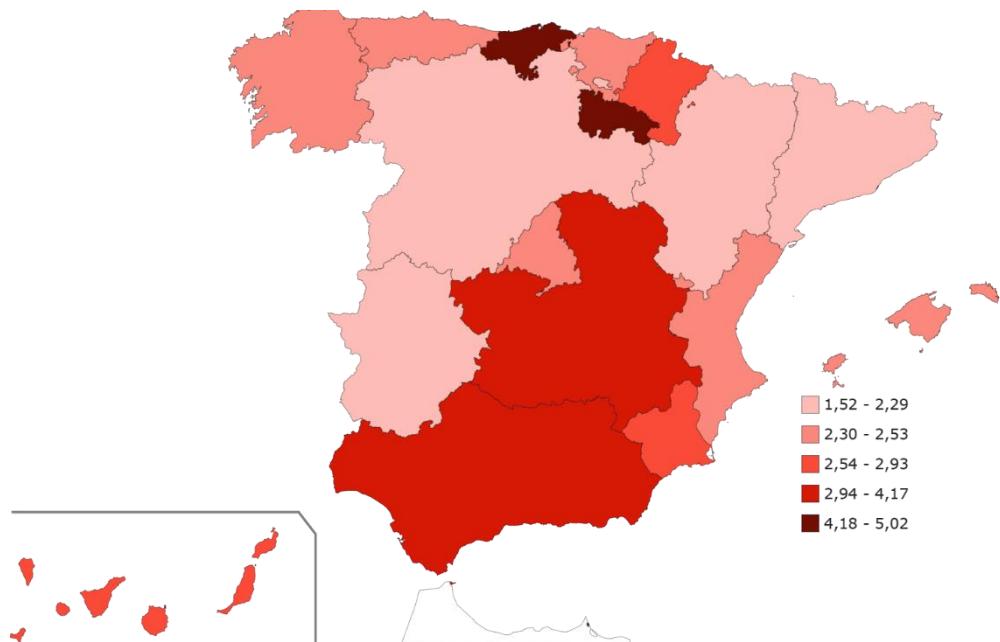


Figura 2. Tasa de mortalidad infantil en España en el año 2021 por comunidades autónomas.
Figura modificada de (4).

Las 10 primeras causas de mortalidad infantil en 2020 de acuerdo al número de defunciones fueron:

1. Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas
2. Hipoxia intrauterina y asfixia al nacimiento
3. Síndrome de la muerte súbita infantil
4. Trastornos relacionados con la duración corta de la gestación y con bajo peso al nacer
5. Hemorragia del recién nacido
6. Dificultad respiratoria del recién nacido
7. Sepsis bacteriana del recién nacido
8. Trastornos cardiovasculares originados en el periodo perinatal
9. Feto y recién nacido afectados por complicaciones maternas del embarazo
10. Enterocolitis necrotizante del feto y del recién nacido

En el año 2020 murieron 1.406 niños de entre 0 y 14 años, 890 de ellos eran menores de un año (lo que supone 87 defunciones menos que en el año 2019 y una disminución en las defunciones con respecto a las observadas en los últimos cinco años cuya cifra mediana fue de 1.120 defunciones), 188 de ellos tenían entre 1 y 4 años y 328 de ellos tenían entre 5 y 14 años. Según estos datos podemos afirmar que un 66% de los fallecimientos infantiles ocurridos en el año 2020 sucedieron durante el primer año de vida del infante (3).

Desde el inicio del siglo XX, la tasa de mortalidad infantil ha mostrado una tendencia descendente en España comenzando durante los años 40 a disminuir año tras año. Esta tasa se encuentra por debajo de la media de la Unión Europea, cuya magnitud es de 3,3 por cada 1.000 nacidos vivos. Gran parte del descenso en la tasa de mortalidad infantil en la presente década se debe al descenso observado en las defunciones por malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, ya que representan la cuarta parte de todas las defunciones en menores de 1 año. Concretamente la tasa de mortalidad infantil por esta causa de muerte ha descendido un 40,8% entre 2001 y 2020. Del resto de las 10 primeras causas de muerte destaca el descenso en la tasa de mortalidad infantil por feto y recién nacido afectados por complicaciones maternas del embarazo, cuya magnitud ha descendido un 65% entre 2001 y 2020, y el descenso en la tasa de mortalidad infantil por trastornos cardiovaseulares originados en el periodo perinatal y por trastornos relacionados con la duración corta de la gestación y con bajo peso al nacer, cuyas magnitudes han descendido un 48% y 40%, respectivamente, entre 2001 y 2020.

Sólo en dos de las diez primeras causas de muerte en menores de 1 año, la tasa de mortalidad infantil en 2020 fue similar a la de 2001; concretamente, en hipoxia intrauterina y asfixia del recién nacido y en la enterocolitis necrotizante del feto y del recién nacido (3).

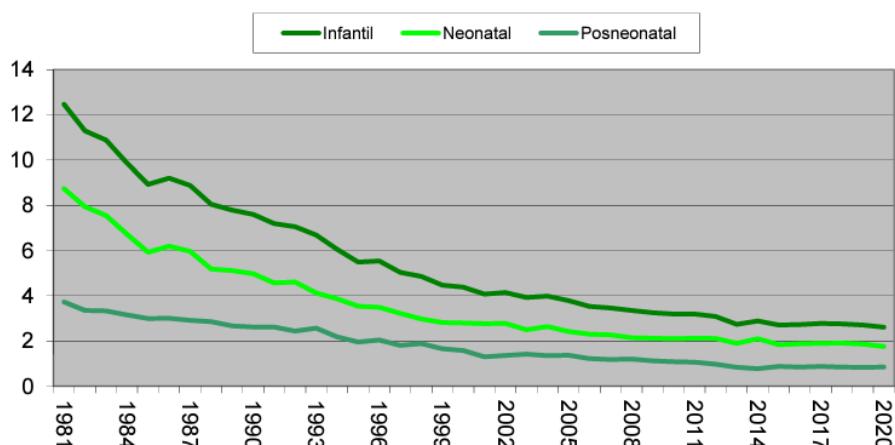


Figura 3. Tasa de mortalidad infantil, neonatal y posneonatal. España, 1981-2020. Figura modificada de (3).

2.3. Justificación y objetivos

La prematuridad es una circunstancia que se da cada vez más en nuestro país. Como sus factores causantes en muchas ocasiones no son previsibles ni controlables, la medicina se está enfocando en intentar paliar los procesos patológicos que sufren estos niños al nacimiento. A día de hoy, los diversos tratamientos de los que se dispone están siendo cada vez más eficaces y consiguen aumentar cada vez más la expectativa de vida de estos pacientes. Actualmente el límite de viabilidad se encuentra en las 22 semanas de edad gestacional, pero se sigue investigando la manera de poder ir disminuyendo este límite todavía más en un futuro. Es por esto que nos hemos planteado los siguientes objetivos en este trabajo:

- 1) Conocer la incidencia de prematuridad, así como los patrones de mortalidad infantil
- 2) Determinar las diferentes enfermedades por aparatos y sistemas que pueden presentar estos neonatos, ya que gracias a su conocimiento se pueden plantear diferentes opciones terapéuticas.
- 3) Explicar los controles que se realiza a los recién nacidos prematuros para prevenir, en la medida de lo posible, todas las complicaciones que puedan surgir a consecuencia de su delicada situación basal.
- 4) Analizar los tratamientos que existen a día de hoy en las unidades neonatales para el manejo de estos niños
- 5) Exponer algunos avances que pueden surgir en los años próximos y que seguramente cambiará el manejo actual de estos pacientes.

La hipótesis de este estudio es valorar si los tratamientos que existen a día de hoy son suficientes para el adecuado manejo de los RNPT.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Estrategia de búsqueda

Este trabajo se ha realizado a través de la búsqueda de la bibliografía disponible sobre la patología neonatal más prevalente de los RNPT hasta mayo de 2023. Se han priorizado los documentos más recientes y actualizados, además de aquellos que tenían información de utilidad para la elaboración de este trabajo. La búsqueda de todos los artículos se ha realizado a través de PubMed y Google Académico. También se han obtenido algunos artículos, protocolos y documentación de sociedades científicas y médicas nacionales que contienen Anales de Pediatría como la Sociedad Española de Neonatología (SENEO). Además, se ha obtenido información relevante actualizada sobre la demografía infantil española de la página del Instituto Nacional de Estadística (INE). Los términos de búsqueda utilizados fueron: ‘preterm newborn’, ‘respiratory distress syndrome’, ‘antenatal corticosteroids’, ‘enteral nutrition’, ‘mechanical ventilation’, ‘prematurity’, ‘neonatal morbidity and mortality’, ‘artificial placenta’, ‘lung surfactant therapy’ y ‘extrauterine environment for neonatal development’

3.2. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los artículos encontrados, sin excluir ninguno por el tipo de diseño. Solo se contemplaron los documentos en inglés y en castellano y se aplicó un filtro por fecha de publicación priorizándose aquellos publicados en los últimos cinco años, aunque se han incluido algunos artículos publicados en años anteriores por ser los artículos originales que describían eventos relevantes. Los artículos debían tener acceso a texto completo gratuito.

Se excluyeron los artículos que no se ajustaban al tema concreto de búsqueda, así como aquellos que no aportaban información relevante o no tenían la calidad metodológica requerida. Además, se excluyeron los estudios cuya metodología no se ajustara al método científico. También fueron descartados todos aquellos artículos que no cumplían los criterios de inclusión mencionados previamente.

3.3. Limitaciones

La limitación principal que ha presentado este trabajo es que no ha sido posible consultar todas las bases de datos existentes debido a la gran disponibilidad de datos existente y al tiempo disponible, lo que hace muy probable que se hayan quedado artículos sin revisar.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. CONTROLES DEL NIÑO RECIÉN NACIDO PREMATURO

Asistencia inicial

Durante el periodo de hospitalización después del parto las enfermedades graves son poco frecuentes; sin embargo, la tasa de morbilidad leve y moderada es 7 veces mayor que en los recién nacidos a término. Esta morbilidad está relacionada con el riesgo de hipotermia, hipoglucemias, dificultad respiratoria, dificultades en la alimentación, ictericia e infección. La hipotermia debe ser especialmente vigilada, ya que el prematuro tardío tiene mayor riesgo debido a que tiene una barrera epidérmica inmadura, una mayor relación entre la superficie corporal y el peso al nacer que los recién nacidos a término, y una mayor frecuencia de intervenciones en la sala de partos (5).

El manejo actual de estas complicaciones se centra en realizar una estabilización inicial basándonos en las recomendaciones habituales de RCP básica. Tras esta estabilización inicial comenzamos con los distintos protocolos (que pueden diferir levemente entre hospitales) como son: el contacto piel con piel vigilado en la primera hora de vida de todos los neonatos estables, retrasando la profilaxis ocular, la inyección intramuscular (IM) de vitamina K y la somatometría, las valoraciones periódicas de temperatura y estado clínico durante las primeras 24 horas de vida que irán de más frecuentemente (cada 30 minutos) a menos frecuentemente (cada 2-4 horas) a medida que avance el día y prestando especial atención a la frecuencia cardiaca, la perfusión tisular, el trabajo respiratorio y el tono muscular. Esta toma de constantes es muy importante porque se debe detectar cualquier anomalía lo más tempranamente posible para poder realizar el traslado del recién nacido a la Unidad Neonatal y así poder brindarle una terapia específica precozmente. Además, hay que realizar una adecuada anamnesis para valorar la existencia de antecedentes perinatales que predispongan a problemas respiratorios que puedan llevar al recién nacido a presentar complicaciones durante su estancia hospitalaria. Por supuesto no hay restricciones en cuanto a los horarios de entrada de padres en la Unidad Neonatal y en todo momento se aplicarán modelos de atención y cuidados centrados en el desarrollo y en la familia, así como también es fundamental evitar la separación de madre e hijo siempre y cuando las circunstancias clínicas lo permitan (5).

Alta hospitalaria

Los bebés prematuros tardíos tienen unas tasas de reintegro de 2 a 3 veces mayores que los recién nacidos a término. En concreto, los prematuros tardíos tienen 3 veces más probabilidad de ser ingresados dentro de los primeros 15 días después del alta

hospitalaria y los motivos más habituales de rehospitalización son: ictericia, dificultades en la alimentación, escasa ganancia ponderal, deshidratación, apnea y procesos infecciosos. Las infecciones respiratorias, especialmente por virus respiratorio sincitial (VRS), son motivo frecuente de reingreso y de alta morbilidad en este grupo de niños, es por esto que dar normas básicas de prevención de infecciones respiratorias al dar de alta a los pacientes, especialmente en época epidémica, es esencial (5).

Para evitar los reingresos tempranos se ha establecido que la estancia hospitalaria mínima de los niños RNPT sea de 48 horas y no se procederá a darles el alta hasta que no se asegure su estabilidad clínica las 24 horas previas. Esta estabilidad clínica consistirá en: la ausencia de apneas y desaturaciones de oxígeno, la nutrición adecuada con un reflejo de succión, deglución y respiración coordinados y una pérdida de peso no superior a 7% del peso al nacimiento durante la estancia hospitalaria, una frecuencia respiratoria (FR) de menos de 60 respiraciones por minuto, una frecuencia cardíaca (FC) entre 100 y 1550 latidos por minuto, la ausencia de patología médica, diuresis y deposiciones normales y una termorregulación adecuada (temperatura axilar de 36,5 a 37,4 °C en una cuna abierta) (5).

También es importante la valoración de 2 tomas de pecho en las 24 horas previas al alta por parte de personal adiestrado en lactancia, realizar el cribado auditivo y de cardiopatías congénitas y asesorar e informar a los padres con respecto a temas como la prevención de muerte súbita del lactante, las indicaciones de resucitación cardiopulmonar, las dificultades en la alimentación, así como otros signos de alarma que son un motivo para llevar al niño a urgencias. A las 48 horas posteriores al alta se realizará una nueva revisión, que puede diferir si la estancia hospitalaria ha sido más prolongada, y que podrá ser en el propio centro hospitalario o en el de atención primaria, en la cual se valorarán cosas como las dificultades en la alimentación, el control del peso, la diuresis y las deposiciones, así como la ictericia. Además, se seguirán realizando revisiones semanales hasta las 40 semanas de edad posmenstrual (5).

Seguimiento a largo plazo

La inmadurez cerebral puede ser el principal responsable de las discapacidades neurológicas observadas en el desarrollo neurológico a largo plazo en esta población. Aunque los datos sobre la maduración del cerebro de los bebés prematuros tardíos son limitados, la autopsia y la resonancia magnética demuestran que, a las 35 semanas de gestación, el cerebro pesa un 65% del peso del cerebro de un recién nacido a término, y la superficie externa tiene menos surcos. Esta inmadurez puede aumentar la vulnerabilidad del cerebro a sufrir lesiones a largo plazo, describiéndose retrasos o discapacidades del neurodesarrollo en la etapa preescolar, parálisis cerebral, retraso

mental, discapacidad intelectual, esquizofrenia, trastornos del desarrollo psicológico, la conducta y las emociones. Actualmente las propuestas radican en la realización de un seguimiento específico de aquellos pacientes que presentaran enfermedad perinatal, así como el seguimiento a medio plazo de todos los prematuros tardíos (5).



Figura 4. Decálogo para la atención del recién nacido prematuro SENEo. Figura modificada de (6)

4.2. SURFACTANTE

Estructura pulmonar

El diseño estructural del pulmón de los mamíferos está hecho para cumplir principalmente la función del intercambio gaseoso. Esta función se lleva a cabo en la región alveolar (parénquima), donde el oxígeno llega a la luz alveolar a través de las vías respiratorias (VR) y la sangre llega a los alvéolos a través de la circulación pulmonar. La barrera entre aire y sangre consta de un epitelio alveolar, que es continuo y está formado por un tipo de célula principalmente que se subespecializa en neumocitos tipo I y tipo II, un endotelio capilar continuo y una capa de tejido conjuntivo que queda entre ambos (7).

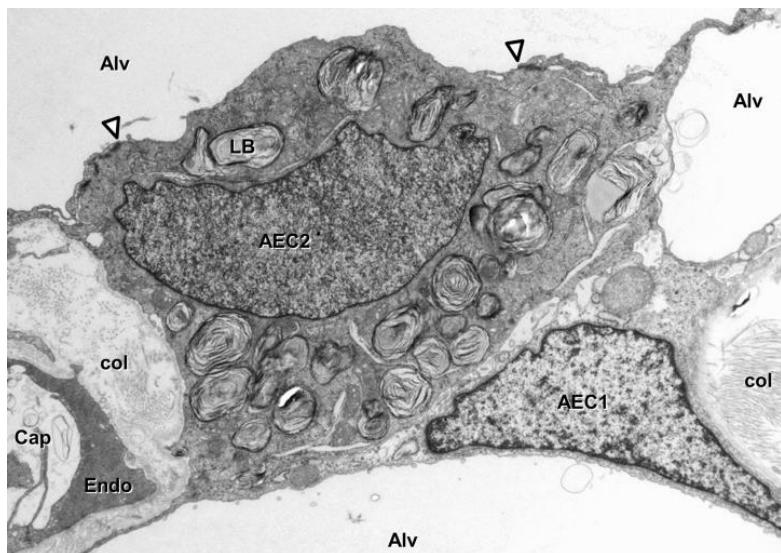


Figura 5. Corte histológico de un pulmón humano visto en un microscopio electrónico. Células epiteliales alveolares tipo I (AEC1) y tipo II (AEC2), fibras de colágeno (col), luz alveolar (Alv), endotelio (Endo) con su luz capilar (Cap) y cuerpos lamelares (LB). Figura modificada de (7)

Debido a que los movimientos respiratorios son necesarios para la entrada y salida del oxígeno en nuestro organismo, el pulmón está obligado a soportar desafíos mecánicos a lo largo de su vida, llevando a los alvéolos a tener que protegerse tanto de la sobredistensión como del colapso para poder seguir funcionando. Esta estabilidad mecánica del parénquima pulmonar se consigue gracias a dos componentes fundamentales, las fibras de tejido conectivo y el sistema del surfactante. En cuanto al surfactante, es el principal problema al que se enfrentan los RNPT que nacen antes de que su propio cuerpo sea capaz de producirlo, ocurriendo esto en torno a la 34+6 semanas de edad gestacional. El surfactante es un agente activo de superficie producido por las células epiteliales alveolares de tipo II, y se encuentra recubriendo el

epitelio alveolar como una fina película continua y biofísicamente activa, mientras que las células epiteliales alveolares de tipo I se encargan de desempeñar el intercambio gaseoso (7).

Tensión superficial y micromecánica alveolar

Mención importante merece la tensión superficial, que se define como la fuerza que se necesita para aumentar el área de superficie, esto explica que la alta tensión superficial en la interfase aire-líquido produzca una tendencia al colapso de los espacios aéreos conduciendo, por tanto, a la reducción del área de la superficie alveolar mientras que el surfactante intraalveolar evita el colapso alveolar al final de la espiración reduciendo la tensión superficial. Resumiendo, en un pulmón sano, las propiedades mecánicas en la interfase aire-líquido alveolar a volúmenes pulmonares bajos están al mando de la tensión superficial, mientras que a volúmenes pulmonares más altos son los componentes de la matriz extracelular los que soportan este estrés. Esto es lo que explica que los pulmones puedan abrirse al nacer, asegurándose la entrada de oxígeno y la excreción de dióxido de carbono (7, 8).

Desarrollo pulmonar fetal

El proceso normal del desarrollo pulmonar fetal ocurre por etapas dividiéndose esencialmente en cinco: embrionaria, pseudoglandular, canalicular, sacular y alveolar. La etapa embrionaria comienza a los 26 días del inicio de la gestación con la aparición de la yema pulmonar que crece proveniente de una protuberancia ventral del esófago fetal. La etapa pseudoglandular comienza durante la quinta semana de gestación y finaliza en la 16, esta es la etapa en la que se desarrollan las células neuroepiteliales, las células ciliadas, el cartílago, las células caliciformes y las células basales en el epitelio pulmonar proximal. Durante este periodo de tiempo, las vías respiratorias (VR) se van ramificando de 15 a 20 veces hasta la semana 18. La etapa canalicular comienza tras la etapa pseudoglandular y finaliza en la semana 25, esta marca el comienzo del desarrollo del acino pulmonar, la formación de la barrera hemato-aérea y la producción del surfactante, todo esto culmina en la producción de un pulmón potencialmente viable para realizar el intercambio de gases. No es hasta la semana 20 cuando comienza la formación de los cuerpos lamelares que se diferencian en neumocitos de tipo II, haciéndose posible la producción de surfactante. Durante la etapa sacular, que comienza en la semana 24 y continúa hasta la semana 32 de gestación, se forma el saculo terminal a partir del cual se desarrollan los bronquiolos respiratorios posibilitando el intercambio gaseoso. Es en esta etapa cuando el prematuro empieza a estar capacitado para conseguir la supervivencia en la vida extrauterina. A las 32 semanas

comienza la etapa alveolar, durante la cual se forman los alvéolos al mismo tiempo que lo hacen los tabiques de los bronquiolos respiratorios, aumentándose el área de superficie disponible para el intercambio gaseoso (9).

Empleo del surfactante como tratamiento para el Síndrome de distrés respiratorio (SDR)

El SDR es la principal causa de discapacidad y de muerte de los RN prematuros, afectando con menos frecuencia a los neonatos a término. Antes de 1960 el SDR solo podía tratarse con oxígeno e intentando paliar la acidosis, es por esto que la mortalidad neonatal en los niños con un peso menor de 1500g era de entre el 35 y el 50% y aunque la ventilación mecánica (VM) se lleva utilizando desde 1953 solo se empleaba como última opción. No fue hasta 1980 cuando se probó por primera vez el tratamiento con surfactante pulmonar (SP) combinándose con la CPAP en la llamada técnica intubación-surfactante-extubación (INSURE). El estudio en el que se probó la eficacia de INSURE hizo que se pudiera evitar la VM de más de la mitad de niños enfermos críticos de SDR evitándose así muchas de las secuelas que esta llevaba (8).

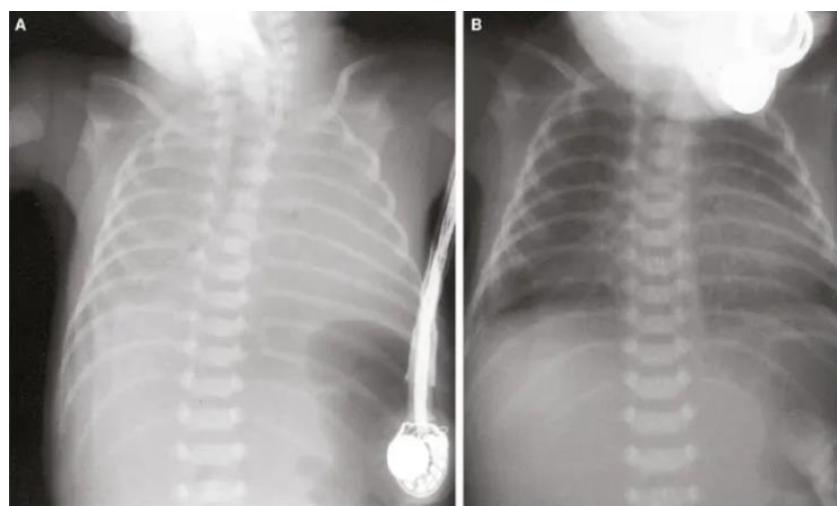


Figura 6. Pulmones de un neonato con SDR grave antes (A) y después (B) de la administración de SP exógeno. Figura modificada de (8).

Actualmente el tratamiento principal se basa en la administración de oxígeno, así como en el empleo combinado de CPAP con tratamiento temprano con SP dirigido, reservándose la VM invasiva para los casos severos debido a que provocan una mayor tasa de lesión pulmonar e inducción de displasia broncopulmonar. Además, evitar este tipo de complicaciones es muy importante ya que a menudo se acompañan de una disminución del desarrollo neurológico. En el caso de que los niños sean muy prematuros se puede emplear un catéter especialmente delgado para administrar el SP de una forma menos invasiva (LISA) y como próxima forma de administración, que

todavía se encuentra en investigación, se está estudiando el surfactante nebulizado (8, 10).

El surfactante en aerosol, el Santo Grial en la neonatología actual

Aunque la idea de administrar el SP en forma de aerosol tiene 30 años de historia, no fue hasta los años 90 cuando comenzaron a realizarse los primeros estudios en bebés prematuros, pero estos no cumplieron las expectativas que de ellos se esperaba. Entre otras causas de este fracaso se encontraron las propias características de los neonatos: las vías respiratorias (VR) nasales ejercen casi la mitad de la resistencia respiratoria, existencia de flujo turbulento en las VR superiores... Todo esto hace que sea muy difícil depositar la cantidad deseada de fármaco inhalado en los pulmones. Actualmente ya hay algún estudio publicado que sugiere que si se emplea el doble de la dosis recomendada de SP clínico (derivado de pulmones bovinos o porcinos) mediante un nebulizador y éste se administra en el momento idóneo del ciclo respiratorio se podrá conseguir llegar a emplear su administración no invasiva como tratamiento en niños con SDR que están siendo ventilados mediante CPAP (10).

Ultrasonido pulmonar para ayudar en el diagnóstico del SDR y en la administración de SP exógeno

La ecografía pulmonar es una de las técnicas diagnósticas que se ha empezado a emplear con éxito estos últimos años para el diagnóstico del SDR, pero también se está investigando si serviría para guiar la aplicación de SP exógeno durante su tratamiento. Algunas de las ventajas que esto supondría sería que habría un descenso en la tasa de diagnóstico erróneo del SDR, y por lo tanto una disminución del uso de SP innecesariamente, así como una reducción en la dosis de SP exógeno que se emplearía en el tratamiento sin verse comprometido su efecto terapéutico. Recientemente se ha realizado un estudio aplicado a 385 bebés diagnosticados de SDR atendiendo a los criterios tradicionales (11). A estos niños se les realizó un ultrasonido (US) para probar la eficacia de esta nueva técnica en el diagnóstico diferencial de la patología respiratoria del recién nacido comprobándose en dicho estudio que solo 269 de esos bebés cumplieron criterios diagnósticos ecográficos para ser diagnosticados de SDR, por lo que fue únicamente a estos a los que se les instauró el tratamiento con SP exógeno, mientras que a los otros 116 no se les puso SP como tratamiento obteniendo finalmente buenos resultados. De esos 116 pacientes que no cumplieron criterios ecográficos diagnósticos de SDR 82 fueron finalmente diagnosticados de taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN), 21 de neumonía y a los otros 13 de síndrome de aspiración de meconio (SAM) basándose igualmente en las características de sus ecografías

pulmonares. Este estudio demuestra que el empleo de US es una buena técnica para diferenciar el SDR de otras enfermedades pulmonares en los recién nacidos (11).

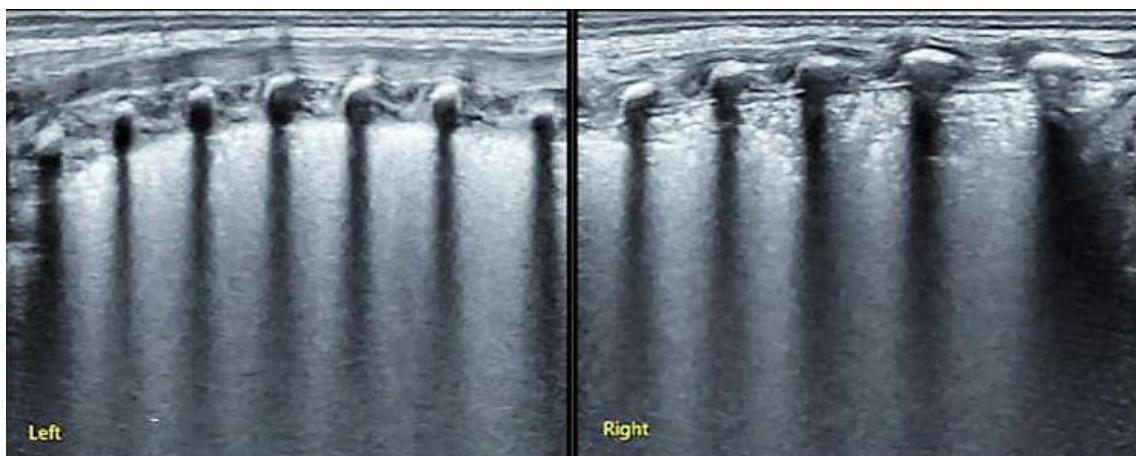


Figura 7. Resultados de un examen ecográfico en el que se encuentra una consolidación pulmonar similar a un copo de nieve en ambos pulmones, imagen de US típica del SDR. Figura modificada de (11).

4.3. VENTILACIÓN MECÁNICA

Uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de los recién nacidos con SDR es la ventilación mecánica (VM), intentando siempre apostar por la ventilación no invasiva (VNI) puesto que se demostró que la ventilación invasiva (VI), a pesar de ser útil para el tratamiento de las enfermedades respiratorias neonatales también ocasionó un aumento la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP). La DBP no solo causa problemas a nivel pulmonar, sino que se ha demostrado que también puede acarrear consecuencias neurológicas a largo plazo como parálisis cerebral, trastornos del movimiento, desarrollo anormal de habilidades motoras o trastornos visuales y auditivos. Todo esto provoca una mala calidad de vida y un aumento del riesgo de muerte del paciente (12).

Modos de ventilación no invasiva

Presión nasal positiva continua en las vías respiratorias (NCPAP)

La NCPAP es el tipo de VMNI más utilizado en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Este tipo de ventilación consiste en mantener las vías respiratorias abiertas para mantener la capacidad residual funcional y su mecanismo de acción se basa en el aumento de la sección transversal de la faringe, el aumento de la actividad diafragmática, la mejora de la distensibilidad pulmonar y la disminución de la resistencia de las vías respiratorias para conseguir que el paciente tenga que realizar un menor trabajo respiratorio, un menor número de apneas y, en consecuencia, tenga una mejor ventilación-perfusión (13).

Presión nasal positiva intermitente en las vías respiratorias (NIPPV)

Dentro de la ventilación con presión nasal positiva intermitente podemos encontrar dos modos distintos, la NIPPV sincronizada (que significa que es activada por el propio paciente) y la NIPPV no sincronizada (que significa que es activada por una máquina). Los parámetros de la NIPPV que se pueden modificar son: la presión espiratoria final positiva (PEEP), la presión inspiratoria máxima (PIP), la frecuencia respiratoria (FR) y el tiempo inspiratorio (Ti). El funcionamiento de la NIPPV consiste en combinar la NCPAP con respiraciones intermitentes adicionales por encima de la respiración basal, con esto lo que se consigue es un aumento del volumen corriente y por lo tanto una mayor eliminación de CO₂. Aunque la NIPPV ya es de por sí bastante eficaz para mantener un buen soporte ventilatorio, su asociación al uso de surfactante (en niños nacidos por debajo de las 35 semanas de edad gestacional) consigue una potenciación del efecto. Es por todo esto que la NIPPV está creciendo en popularidad y desplazando a la NCPAP, sobre todo desde que la primera ha demostrado una disminución significativa de la insuficiencia respiratoria, de las tasas de intubación y de la extubación fallida. Sin

embargo, se realizó un gran estudio por Kirpalani et al. donde la NIPPV no demostró ser superior a la NCPAP para los nacidos de peso extremadamente bajo al nacer, que habían nacido antes de la semana 30 de gestación, en cuanto a resultados de supervivencia tras sufrir una DBP o en cuanto a tasa de mortalidad (13).

BiPAP

La BiPAP proporciona ciclos alternantes de niveles altos y bajos de presión positiva en las VR mediante intervalos preestablecidos de tiempo que no están sincronizados con el patrón respiratorio del niño. La presión que es capaz de suministrar la BiPAP es más baja que la NIPPV y los niveles más altos y más bajos de presión positiva que se introducen en las vías respiratorias no difieren en más de 3-4 cm de H₂O. Además, con la BiPAP el tiempo de inspiración es más largo por lo que la frecuencia del ciclo respiratorio es menor (13).

Cánula nasal de alto flujo (HFNC)

La última incorporación en la familia de la VNI en la UCI neonatal es la HFNC que lo que consigue es suministrar gas caliente y húmedo en las vías respiratorias de los recién nacidos mediante el uso de un sistema HFNC. El sistema HFNC consta de una cánula binasal de pequeño tamaño, por lo que no obstruye las fosas nasales, a través de las cuales se administra una corriente de oxígeno o una mezcla de oxígeno más aire ambiental a razón de 1-2L/min. Lo más novedoso de este nuevo modo de ventilación es que hay un preacondicionamiento de los gases que consigue imitar las condiciones normales que estos tienen cuando atraviesan las vías respiratorias de forma natural, consiguiéndose que el cuerpo tenga que consumir menos energía, pues no necesita modificarlo para evitar la sequedad y las lesiones de la mucosa de las vías respiratorias proximales. Además, aunque no se haya probado todavía, se cree que HFNC tiene otros mecanismos de acción beneficiosos como: disminución de las resistencias de las vías respiratorias y, por lo tanto, del trabajo respiratorio, aumento de la eficiencia del intercambio de gases produciendo un lavado del espacio muerto nasofaríngeo y suministro de una presión de distensión positiva revelándose índices reducidos de traumatismo nasal y dolor infantil. A pesar de que aún está en estudio su seguridad, ya hay varios países como Estados Unidos, Nueva Zelanda y Australia que están comenzando a implementarlo de manera creciente en aproximadamente dos tercios de sus UCIN y este aumento de su popularidad se debe principalmente a su facilidad de aplicación y mantenimiento, así como al hecho de que al no requerir sellado causa menos angustia a los bebés facilitando su adherencia al tratamiento. Sin embargo, a pesar de todas las ventajas mostradas sigue habiendo un problema y es que con este modo de VNI es muy complicado monitorear la presión que ofrece (13).

Formas de VNI más nuevas

Ventilación nasal con oscilación de alta frecuencia (nHFOV)

La nHFOV proporciona una forma de onda de presión oscilatoria al interior de las vías respiratorias, pero sin sincronizarla con la respiración del bebé, lo que ayuda a mejorar la eliminación de CO₂ y el reclutamiento alveolar. A pesar de reducir los niveles de CO₂, las desaturaciones y la frecuencia de los episodios de apnea y bradicardia, los efectos adversos más frecuentes que se han encontrado en el empleo de nHFOV son la obstrucción de las vías respiratorias superiores debido al aumento de las secreciones, que son espesas y viscosas, así como un aumento de la distensión abdominal. Esta formación de secreciones extremadamente viscosas en las VR superiores se ha atribuido al uso de frecuencias bajas de nHFOV con amplitudes altas (3, 5). En un estudio reciente se comparó la nHFOV con la NCPAP en bebés prematuros que tuvieran dificultad respiratoria entre moderada y grave después de INSURE, encontrándose una disminución significativa en el requisito de intubación cuando se usaba la nHFOV, aunque se requiere realizar más estudios (14).

Asistencia ventilatoria ajustada neuralmente (NAVA)

La NAVA se puede aplicar tanto de forma invasiva como de forma no invasiva en aquellos bebés que respiren espontáneamente. Está controlada por el propio paciente y utiliza la actividad eléctrica del diafragma para administrar respiraciones sincronizadas y controladas por presión a través de un ventilador. La apnea central, detectada por la falta de señal eléctrica del diafragma, activa el modo de ventilación de respaldo del sistema NAVA, esto resolvería el problema de los fallos de la NCPAP que puede ocasionar periodos de apnea, además, la sincronía lograda con la NAVA puede permitir una extubación más temprana. La diferencia principal entre la VNI-NAVA y la NAVA invasiva es que en el primer modo administra la ventilación necesaria al paciente empleando unas cánulas nasales, un solo tubo naso-faríngeo o una mascarilla. Esta facilidad que tiene el uso de la VNI-NAVA sin duda promoverá su uso, incrementándose en las UCIN de todo el mundo (15).

Intubación orotraqueal (IOT)

La IOT es una de las intervenciones que se realiza de rutina en las UCIN cuando nacen bebés prematuros, sobre todo si son de bajo peso y tienen problemas pulmonares debido a su inmadurez. Esta IOT suele realizarse con ayuda de un laringoscopio y un tubo orotraqueal o nasotraqueal (se prefiere el tubo orotraqueal para evitar alteraciones septales) para aportar soporte respiratorio y a pesar de que los cuidados intensivos

pediátricos han avanzado mucho durante las últimas décadas el procedimiento de IOT es muy doloroso y sigue teniendo riesgos de complicaciones en las vías respiratorias. Estas complicaciones ocurren debido a la mala posición o al desplazamiento de la sonda, a la oclusión de la propia sonda por secreciones espesas, a la extubación accidental de la sonda y a la intubación prolongada. Esto respecto a las complicaciones locales, pero también se pueden producir complicaciones sistémicas como apneas, aspiración orofaríngea, atelectasias, neumonías, perforación de cuerdas vocales... Además, algunos estudios han informado de complicaciones en la cavidad bucal relacionadas con los traumatismos del germen dentario producidos durante la IOT que provocaron una erupción retrasada de los dientes, así como una malformación dental y una impactación ectópica (16). Actualmente algunas de estas complicaciones pueden evitarse con algo tan simple como el empleo de una cinta adhesiva para estabilizar el tubo orotraqueal, evitando su desplazamiento y con ello muchas de las complicaciones (17).

Aunque la intubación endotraqueal de los RNPT de muy bajo peso al nacer es un procedimiento relativamente frecuente en las UCIN, la experiencia que se suele tener en cuanto a intubación suele ser limitada porque no en todos los centros hay disponibilidad para recurrir a neonatólogos experimentados. La videolaringoscopia (VL) es una herramienta que está ayudando mucho a mejorar las habilidades en cuanto a intubación, pero no hay muchos estudios realizados en población neonatal de alto riesgo y su realización es muy importante porque el tiempo desde la hipoventilación alveolar hasta la hipoxia cerebral es mucho menor en esta población. Es por esto que V Salis-Soglio N et al realizaron un estudio cruzado donde los participantes, que carecían de experiencia previa, tuvieron que realizar tanto VL como laringoscopias directas (LD) convencionales para conseguir la intubación orotraqueal en un maniquí de simulación. En este estudio se midieron el número total de intentos, el tiempo de duración de cada intento, la tasa de éxito en el primer intento, la vista de las cuerdas vocales y la seguridad subjetiva experimentada hasta conseguir la intubación exitosa. Los resultados a los que se llegó en este estudio de 94 participantes es que no hubo diferencias significativas en el tiempo total empleado para la intubación con VL o con LD, mientras que en el número de intentos de intubación, la tasa de éxito en el primer intento, la vista de las cuerdas vocales y la seguridad subjetiva experimentada por los sanitarios obtuvo mejores resultados la VL. Es por esto que la conclusión a la que se llegó es que ante la inexperiencia de los sanitarios, la VL podría resultar una herramienta útil para aumentar la tasa de intubación orotraqueal exitosa de los pacientes con muy bajo peso al nacer

mejorando la seguridad del procedimiento, lo cual podría tener un impacto en la morbilidad del proceso (18).

4.4. NUTRICIÓN DEL RNPT

La alimentación oral puede ser un proceso que resulte un desafío para los RNPT, pues estos presentan inmadurez del sistema sensorial oro-motor y, en consecuencia, falta de coordinación entre las funciones de succión, deglución y respiración durante la alimentación. A esto se asocia la inestabilidad clínica de los patrones respiratorios, los períodos tan prolongados de intubación a los que algunos de ellos se ven sometidos y la inmadurez de su sistema gastrointestinal, conduciendo todo esto al empleo de diferentes métodos de alimentación si no se consigue la lactancia materna. Para que la alimentación oral se produzca, el recién nacido debe presentar reflejos primitivos (búsqueda, mordida y succión) que permitan la localización del alimento y la protección de las vías respiratorias durante la deglución y según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la alimentación de un bebé durante sus primeros seis meses de vida debería ser la lactancia exclusiva, a poder ser materna ya que la lactancia materna aporta beneficios tanto a la madre como al hijo (19).

Dificultades para la alimentación oral

Las dificultades para la alimentación son la principal causa de hospitalización prolongada en los RNPT, pues hasta 3 de cada 4 de estos neonatos necesitan apoyo para la alimentación. Estas dificultades están inversamente relacionadas sobre todo con la EG y son debidas a la inmadurez de múltiples procesos fisiológicos incluyéndose algunos tan importantes como la descoordinación de la succión con la deglución, la desorganización de la respiración y el poco tono oromotor. A estas dificultades para la alimentación causadas por el propio bebé se le pueden añadir condiciones maternas como la obesidad, nacimientos múltiples, hipertensión, infecciones...otro tema a tener en cuenta es que hay veces que aun consiguiéndose una alimentación exitosa hospitalaria, esta no se mantiene una vez que el paciente se va de alta porque ésta ha sido dada antes de que se hayan resuelto por completo los problemas de enganche y transferencia de leche, existiendo un alto riesgo de reingreso. Es por todo esto que hay que darle importancia a la educación nutricional parental y plantear un estrecho seguimiento ambulatorio por parte de personal con conocimientos en lactancia materna (20).

Hipoglucemia neonatal

La incidencia de hipoglucemia temprana (dentro de las primeras 12 horas de vida) en la población de RNPT es de 3 a 4 veces superior a la de los bebés a término, esto está inversamente relacionado con la EG y con el peso al nacimiento, siendo mayor la tasa de hipoglucemias a menor EG y en fetos pequeños para la edad gestacional (PEG) (21).

Los estudios más recientes muestran que los RNPT tienen un alto riesgo de hipoglucemia debido a diversos factores como pueden ser: la gluconeogénesis inmadura, bajas reservas de glucógeno hepáticas, respuesta cetogénica contrarreguladora periférica más débil (debido a una lipólisis inadecuada exacerbada por la existencia de una baja cantidad de tejido adiposo) y consumo inadecuado de leche. Sin embargo, la hipoglucemia también puede deberse a la falta de tomas tempranas, al inicio tardío de la lactancia, al uso de volúmenes bajos o a la falta de empleo de nutrición parenteral (NP) cuando no se inicia a tiempo la alimentación temprana. En un ensayo controlado aleatorizado que tuvo como objetivo determinar la eficacia de un régimen de alimentación proactivo para reducir la duración de la estancia hospitalaria en RNPT PEG, un tercio del grupo que recibió alimentación estándar, con 60ml/kg/día de leche humana en el primer día seguido de un aumento gradual hasta llegar a 170ml/kg/día el noveno día, desarrollaron hipoglucemia. En cambio, ninguno de los bebés que siguieron una alimentación proactiva (100ml/kg/día de leche humana el primer día, 130ml/kg/día el segundo día, 165ml/kg/día el tercer día y 200ml/kg/día a partir del cuarto día) sufrieron una hipoglucemia, esto demuestra que la mejora de la pauta de alimentación puede reducir el riesgo de hipoglucemia en los RNPT (22).

Enterocolitis necrotizante

La enterocolitis necrotizante sigue siendo una de las enfermedades exclusivas de los nacidos prematuros y aunque su incidencia varía entre países la prevalencia media es de en torno al 7% en lactantes de entre 500 y 1500 gramos y su morbilidad es bastante alta. Se desconoce su fisiopatología exacta, pero se sabe que la barrera intestinal inmadura y la disbiosis intestinal son dos de los factores más importantes que pueden contribuir a la inflamación intestinal y a la aparición de las lesiones típicas observadas en la enfermedad. Al tener síntomas inespecíficos es muy complicada de diagnosticar empleándose actualmente la estratificación introducida por primera vez por Bell et al. en 1978 y modificada posteriormente por Kligeman y Walsh en 1986 tanto para medir la gravedad del cuadro como para tener una guía del tratamiento adecuado (23).

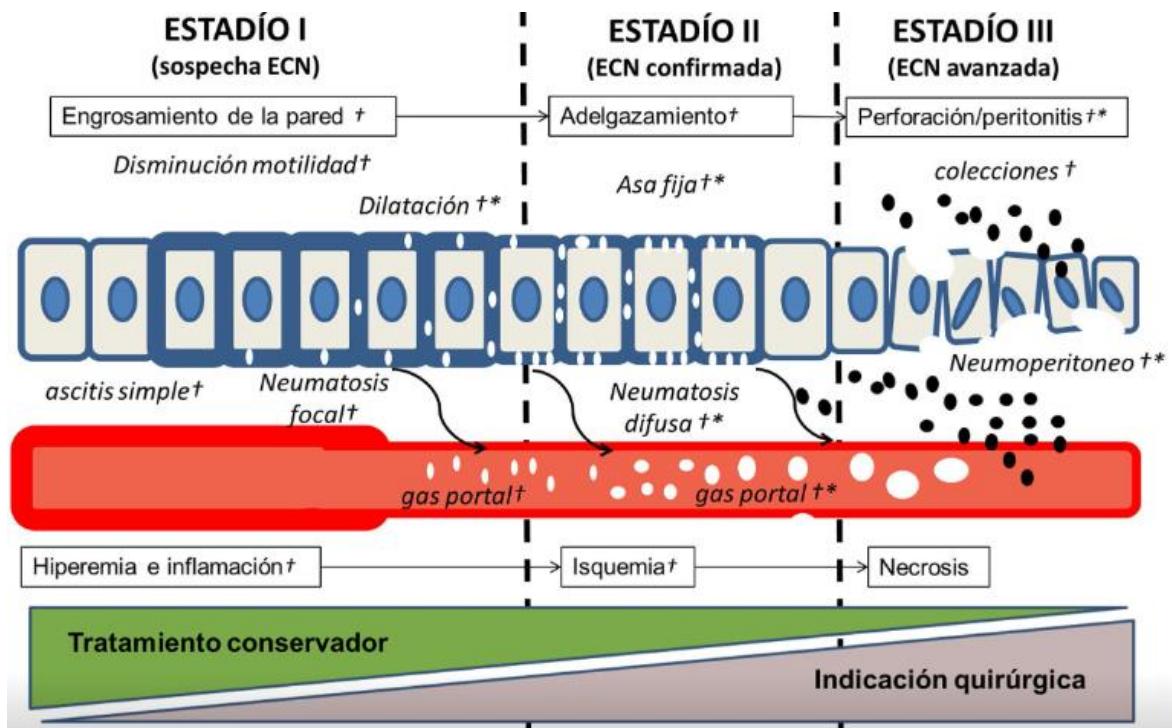


Figura 8. Evolución del proceso patológico y las alteraciones radiológicas y ecográficas en la enterocolitis necrotizante. Se representan los estadios de la clasificación de Bell modificada y su correspondencia con los cambios en la vascularización y la pared del intestino. Figura modificada de (24).

Tanto para el estadio 1 (ECN sospechada, pero no confirmada) como 2 (neumatosis intestinal confirmada con o sin gas en la vena porta) de Bell el tratamiento se inicia con NP y antibióticos (ATB) de amplio espectro manteniéndose ambos durante 7-14 días. Estas dos etapas se conocen como “ECN médica” ya que a partir de estas etapas vamos a tener que optar además por el tratamiento quirúrgico. Si la ECN requiere de cirugía de resección intestinal de la parte afectada, la mortalidad aumenta considerablemente de un 3% a un 30%, pudiendo originarse en algunas ocasiones un síndrome de intestino corto, aunque esto no es frecuente (23). En cuanto a la prevención de esta enfermedad existen diferentes parámetros a tener en cuenta. Antaño se pensaba que retrasar la alimentación enteral disminuiría su incidencia; sin embargo, una revisión Cochrane de 2013 encontró que no hubo un aumento de la incidencia de ECN al comenzar con la alimentación oral tempranamente (en las primeras 96 horas después del nacimiento) en comparación con el ayuno e inicio de la alimentación enteral a partir de los 7 días de vida. A día de hoy la leche humana ha sido el único factor de riesgo modifiable que ha demostrado proteger frente al desarrollo de ECN pues desde los años 90 se han descrito incidencias aumentadas de entre 6 y 10 veces en los lactantes alimentados con leche de fórmula frente a los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna. Actualmente se sigue estudiando el por qué la leche materna es protectora, entre otras

cosas se ha descubierto que muchas de estas funciones las cumplen los componentes no nutريente, que son los que desempeñan la función inmunitaria y de aumento de la integridad de las mucosas incluyéndose la IgA, las hormonas de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico, insulina...), los ácidos grasos poliinsaturados y los oligosacáridos. En cuanto a la leche materna de donante, se ha demostrado que ésta también tiene un efecto protector frente a la incidencia de ECN, por lo que se prefiere antes que la leche de fórmula, pero la leche materna es sin duda la que más beneficios tiene. Sobre las proteínas de la leche de vaca se ha planteado la hipótesis de que éstas podrían contribuir en la patogenia de la enfermedad, pues en pequeñas cohortes de bebés con ECN se encontró un aumento en la respuesta de las citoquinas (interferón- γ , IL-4 e IL-5) a la β -lactoglobulina y la caseína. Aunque, curiosamente, se ha demostrado que los exosomas derivados de la leche bovina combaten la ECN inducida experimentalmente por lo que se baraja la teoría de que administrar esos exosomas podría ser de utilidad a los niños que tienen alto riesgo de sufrir ECN y que no tienen posibilidad de alimentarse de leche materna (25).

4.5. CUIDADOS CENTRADOS EN EL DESARROLLO: CONTROL DEL MACROAMBIENTE Y MICROAMBIENTE EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA

Los avances médicos han conseguido un incremento de la supervivencia de los recién nacidos pretérmino, pero esto ha traído consigo ciertas cosas como secuelas menores provocadas en estos niños a raíz de ser expuestos a estímulos sensoriales tóxicos para los que no están preparados y relacionándose estos con el aumento de morbilidades que generan secuelas menores, pero que pueden acabar alterando la vida de los niños y por tanto la de sus familias. El feto antes de nacer disfruta de una vida intrauterina en la que el ambiente es oscuro, tibio, sin efecto de la gravedad, donde está sometido a movimientos propios y de su madre y acompañado con sonidos tenues (predominando la voz materna) y al nacer antes de tiempo abandona este ambiente ideal para ser ingresado en la unidad de Neonatos, donde el primer shock que se encuentra es que es separado de su madre para ser llevado a una sala fría, ruidosa, con estímulos sonoros inadecuados... Todo esto conforma un ambiente estresante que dificulta el desarrollo de la organización del cerebro inmaduro del niño (26).

La Dra Als, ya en los años 70, comenzó con la investigación de los Cuidados Centrados en el Desarrollo, cuyo objetivo principal fue favorecer el desarrollo neurosensorial y emocional del recién nacido para así reducir su estrés. Estos estudios demostraron que los efectos indeseados que provoca la estancia de en la unidad de Neonatos pueden verse reducidos controlándose el macroambiente, es decir, la luz y el ruido. El desarrollo del sistema sensorial del feto se realiza siguiendo un determinado orden: el primero de los sentidos que se desarrolla es el del tacto, que comienza a las 8 semanas de gestación, el segundo en aparecer es el gusto a las 16 semanas de gestación, el sentido del oído no se termina de desarrollar hasta la semana 20, pero su comienzo empieza la semana 12 con la formación del sistema vestibular, el olfato se desarrolla en cuarto lugar sobre la semana 22 y el último de todos en formarse es el de la vista, que termina a las 30 semanas de EG (27).

Durante el ingreso en la Unidad Neonatal un recién nacido puede estar expuesto a ruidos de hasta 120dB que provienen sobre todo de las voces del personal sanitario y las alarmas de los diferentes aparatos que se encuentran a su alrededor como son los respiradores, monitores y bombas. Los efectos negativos del ruido en el neonato son varios como alteraciones del sistema nervioso autónomo (taquicardia, desaturaciones, apneas...), cambios en la actividad cerebral, aumento del gasto energético, disruptores del sueño, alteraciones del comportamiento, pérdida auditiva (la hipoacusia bilateral es diez veces más frecuente en los recién nacidos prematuros y entre otras cosas eso se

debe al ruido al que están expuestos en el hospital durante su ingreso), dificultad para escuchar la voz materna y todo esto finalmente ocasiona una alteración en el desarrollo del habla y el lenguaje. No solo los neonatos son influenciados negativamente por este ruido ambiental, sino que también los padres se ven afectados por esto ocasionándoles ansiedad y preocupación. La Asociación Americana de Pediatría (AAP) recomienda que el ruido en las unidades neonatales sea menor a 45dB, mientras que la OMS recomienda niveles aún menores, entre 30 y 35dB. Diversos han sido los estudios dedicados a la modificación de este aspecto del macroambiente en el recién nacido y en todos ellos se han visto muchos beneficios, entre otros: mejora del control del sistema autonómico (reducción de la frecuencia cardiaca, la tensión arterial y el número de apneas), reducción de los días de ventilación, mejora de la tolerancia digestiva (reduciéndose el tiempo de estancia hospitalaria), mejora del ciclo del sueño (al alargarse el sueño tranquilo), evitación de eventos de aumentos de presión intracraneal o episodios de hipoxemia y favorecimiento del desarrollo normal del lenguaje, la atención y la percepción. Mientras que en ninguno de estos estudios se han observado efectos adversos ante la reducción del ruido (26).

Otro aspecto importante del macroambiente a parte del ruido es la luz, los estímulos lumínicos intensos también provocan efectos nocivos en los neonatos prematuros como son la afectación del desarrollo del sistema visual (que debe continuar sin que exista estímulo luminoso alguno) sobre todo en los menores de 30 semanas de edad gestacional porque todavía no tienen gran capacidad defensiva frente a la luz al no estar provistos de párpados desarrollados ni de la capacidad de constrictión pupilar necesaria para regular la entrada de luz en la retina, así como afectación del patrón de sueño y es necesaria que exista una fase REM lo más larga posible para conseguir un adecuado desarrollo visual. La AAP recomienda que la luminosidad sea inferior a 60 lux (unidad de medida que equivale a la iluminación que incide en cada metro cuadrado de una superficie) y la OMS de nuevo propone valores menores, por debajo de los 45 lux. Pero ambas están de acuerdo en que los neonatos cuya edad gestacional sea inferior a las 30 semanas no se recomienda que se expongan a niveles de luz superiores a los 20 lux. Algunos de los beneficios que aporta la reducción de la luz son: mejora del desarrollo psicomotor, aumento de la estabilidad del sistema autonómico (menor frecuencia cardiaca, menor tensión arterial y apneas), disminución del estrés con la consecuente ganancia ponderal adecuada y aumento de los períodos de sueño y descanso. En los neonatos mayores de 32 semanas de EG se recomienda la exposición a luz en períodos cortos para establecer un ciclo de vigilia-sueño favoreciéndose el establecimiento del ritmo circadiano y aumentando la ganancia ponderal. Así como en los diversos estudios

dedicados a descubrir los efectos que tiene la reducción del ruido no se ha descubierto ningún efecto perjudicial, en el caso de la reducción de la luz sí que se han visto algunos inconvenientes como son la influencia negativa en el estado de ánimo y rendimiento de trabajo para los profesionales sanitarios, recomendándose establecer ciertos lugares de descansos donde haya luz, y dificultad de una correcta monitorización para la detección precoz de posibles complicaciones derivadas del mantenimiento de las vías venosas, sondas nasogástricas...(26)

Medidas para la reducción del ruido

-Sensibilización del personal, para ello se recomienda la redacción de un folleto informativo que será entregado tanto a los padres de los niños como al personal sanitario que trabaje en la unidad. Algunas medidas a tomar serán: evitar hablar alto y

si se está cerca de la incubadora hablar susurrando, concretar “zonas clave” para realizar los cambios de turno, evitar el acúmulo de personal sanitario, reducir los portazos, apagar o silenciar los teléfonos móviles, reducir el ruido de los buscadores... (28)

-Utensilios y respiradores: cuando un paciente necesite dosis intermitentes de CPAP o alto flujo retirarlas de la incubadora mientras no se necesite, apagarla si es posible y si no lo es poner un adhesivo en la zona de las cánulas para evitar que salte la alarma por bajo flujo, controlar el volumen de las alarmas de los respiradores y controlar periódicamente el acúmulo de agua que se almacena en las tubuladuras del respirador para vaciarla (28).

-Cuidados de la incubadora: apertura y cierre cuidadoso de las mismas, no golpearlas con los dedos y no colocar objetos sobre ellas ni escribir en ellas (28).

-Alarmas: reducir su volumen todo lo posible y en el caso en que no sea posible transformarlas en alarmas lumínicas y si esto tampoco es posible intentar atender lo antes que se pueda esa alarma para que deje de sonar (28).

-Vigilancia del buen funcionamiento de todas estas normas mediante la utilización de un decibelímetro de manera regular (28).

Medidas para la reducción de la luz

-Sensibilización del personal: hacerles conscientes de la necesidad de una luz tenue en la unidad y prácticamente oscura en la zona donde se encuentren los neonatos más prematuros, emplear focos individuales y de intensidad controlada para cada niño cubriendo sus ojos durante su uso para evitar el daño ocular debido a la incidencia directa de luz (28).

-Transición sueño-vigilia suave: mantener un ambiente de oscuridad durante la noche para pasar a una luz tenue durante el día, intentar que solo se manipule a los niños

cuando estos estén despiertos y si no es posible se les intentará despertar de forma suave y progresiva (28).

-Cobertores sobre las incubadoras: colocar cobertores y si no se dispone de los suficientes en la unidad sugerir a los padres que traigan una manta tupida (28).

-Realizar una vigilancia estrecha de los niños que lleven sonda nasogástrica o vía, controlándolas cada hora empleando linternas (28).

-Usar la luz natural siempre que sea posible manteniendo las persianas bajadas y cerrándolas completamente cuando incida la luz directa (28).

-El método canguro se podrá realizar, pero siempre en lugares de penumbra o en lugares adaptados para su realización en las mejores condiciones posibles (28).

-Cubrir los ojos de todos los niños que precisen fototerapia y aislarlos del resto de los niños (28).

-Utilizar puntos individuales de luz (flexos) para apuntar en gráficas, historias clínicas etc siempre que sea posible (28).

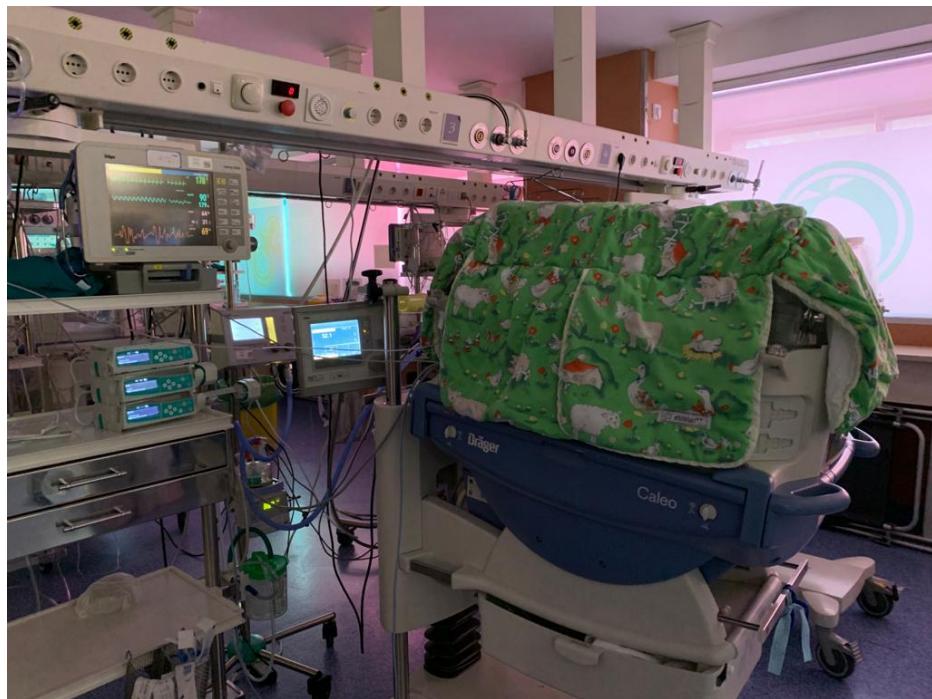


Figura 9. Fotografía de una incubadora de la unidad de Neonatología tomada en el Hospital Universitario Miguel Servet.

4.6. CORTICOIDES

Los corticoides o corticosteroides (CS) son un grupo de fármacos que funcionan de manera similar a la hormona cortisol, logrando de esta manera detectar aquellos tejidos y estructuras que están siendo alterados debido a procesos inflamatorios o enfermedades autoinmunes. Durante la década de los 50 comenzaron a realizarse diversos experimentos en animales que lograron demostrar que los corticosteroides suprarrenales (principalmente la hidrocortisona) estimulaban diferentes sistemas enzimáticos (invertasas, fosfatasas, tirosina amino transferasa, sintetasa, enzima formadora de epinefrina...) consiguiendo acelerar la maduración de algunos órganos fetales como el intestino delgado, el hígado, el duodeno, la retina y el pulmón (29).

Este tipo de experimentos fueron los que llevaron a Graham Collingwood Liggins a descubrir de manera fortuita que estimulando la corteza suprarrenal fetal o infundiendo CS adrenales los corderos nacían respirando bien y en la autopsia de estos animales al morir hallaba que existía aireación y expansión parcial de sus alvéolos pulmonares. Así fue cómo surgió la teoría de que los corticoides provocaban la liberación prematura de surfactante en los alvéolos pulmonares, esto llevó a Collingwood y su colega Ross Howie (pediatra) a experimentar en humanos la aplicación de CS suprarrenales en mujeres con amenaza de parto pre término (APPT) de menos de 35 semanas de gestación para tres años después publicar su trabajo. Este estudio fue pionero y sentó los precedentes a nivel mundial de la corticoterapia que se emplea en las mujeres embarazadas a día de hoy, pues consiguió demostrar que existe la posibilidad de acelerar la maduración pulmonar fetal (MPF) reduciendo al mismo tiempo la incidencia de síndrome de distrés respiratorio (SDR) y la tasa de mortalidad perinatal (29).

Respecto a cuáles son los CS que se prefiere usar, los más comúnmente empleados son la betametasona y la dexametasona porque ambos tienen una actividad biológica idéntica, cruzan la placenta en su forma activa, no tienen actividad mineralocorticoide ni tampoco tienen gran efecto inmunosupresor, además, tienen un tiempo de acción mayor que el cortisol y la metilprednisolona. Normalmente el tratamiento con betametasona consiste en la administración de 2 dosis de 12mg intramuscular (IM), una cada 12 horas (en total 24mg), y se elige este tipo de pauta por ser lo más parecido a los niveles fisiológicos del ciclo de cortisol en nuestro organismo (29).

Si bien se conocen los beneficios a corto plazo de los CS en cuanto a la morbimortalidad infantil, los resultados a largo plazo de la exposición a este tratamiento siguen siendo inciertos. La mayor de las preocupaciones gira en torno a sus efectos sobre el neurodesarrollo infantil, ya que como los CS atraviesan tanto la placenta como la barrera

hematoencefálica pueden dañar el cerebro fetal. Por otro lado, es imposible predecir el momento exacto en el que una mujer se va a poner de parto, por lo tanto, hay una gran cantidad de mujeres que sufren una APPT a las cuales se les administra tratamiento con CS y resulta que finalmente dan a luz a término (a partir de las 37 semanas de gestación) (30).

Räikkönen et al hicieron un estudio de cohortes retrospectivo de base poblacional incluyendo a 670.097 niños para comprobar si la exposición al tratamiento con CS prenatales maternos, en comparación con la no exposición, se asociaba significativamente con posibles trastornos mentales y del comportamiento en estos niños. De todos ellos hubo 14.868 niños expuestos al tratamiento con CS que finalmente nacieron a término y 20.472 que nacieron pretérmino. De los otros 665.229 niños no expuestos a CS antenatales, 634.757 nacieron a término y 20.472 pretérmino. Su conclusión final fue que, si bien está demostrado que el tratamiento con CS prenatales maternos disminuye el riesgo de morbilidad neonatal, esta reducción a corto plazo puede verse contrarrestada por la existencia de un mayor riesgo a largo plazo de trastornos mentales y del comportamiento, al menos en niños que fueron nacidos a término y que fueron expuestos a este tratamiento al sufrir las madres una APPT. Si bien es cierto que este riesgo asociado a la exposición de CS es comparable a la magnitud que tiene el riesgo de otras variables como puede ser el tabaquismo materno durante el embarazo (30).

Dos años después los mismos investigadores, Räikkönen et al, realizaron otro estudio similar, esta vez querían comprobar si podría haber alguna asociación entre la administración de CS prenatales maternos y los trastornos neurosensoriales y del desarrollo psicológico en los niños (31).

En comparación con los niños no expuestos, los niños expuestos al tratamiento en toda la población a estudio nacieron más temprano en la gestación (35,8 semanas frente a 39,9 semanas), tuvieron pesos más bajos al nacer (2659 gramos frente a 3548 gramos), ingresaron con más frecuencia en la UCIN (50,5% frente al 9,3%), recibieron con mayor frecuencia un diagnóstico de anomalía congénita (10,7% frente a 4,5 %) y nacieron con más frecuencia mediante cesárea (37,3% frente a 15,4%). También se analizó a las madres de los niños expuestos al tratamiento descubriendose que la mayoría de ellas eran primíparas (45,4 % frente a 41,5 %); tenían una ruptura prematura de membranas (16,7% vs 2,7%); tenían diabetes gestacional (16,8% frente a 11,3%), tenían hipertensión en el embarazo (10,3% frente a 4,0%), tenía algún trastorno mental o del comportamiento (26,7% frente a 18,4%), tenía algún trastorno de los ojos, anejos, oídos

o mastoides (11,0 % frente a 6,7 %), tenía algún trastorno del sistema nervioso (8,6% frente a 5,3%) y tenían más probabilidades de haber fumado durante el embarazo (18,6 % frente a 14,6 %). Además, este estudio acabó demostrando que el empleo de CS estaba relacionado con algunos trastornos como el desarrollo del habla y el lenguaje, el desarrollo de las habilidades escolares, el desarrollo de la función motora, el desarrollo psicológico y la pérdida de visión y audición en comparación con el grupo no expuesto a CS (31).

Otro estudio realizado por Tijsseling D et al (32) quiso ir un paso más allá e investigar si el tratamiento prenatal con CS podría tener un efecto sobre la histología del hipocampo en el RNPT realizando para ello una autopsia cerebral. Los pacientes a estudio que se seleccionaron fueron neonatos de edades gestacionales comprendidas entre las 24 y las 32 semanas cuyo fallecimiento se produjera 4 días después del parto, pero excluyéndose aquellos que presentaran malformaciones congénitas o que fueran tratados posnatalmente con CS. Los resultados obtenidos fueron sorprendentes ya que tras analizar los hipocampos de diez recién nacidos que habían sido tratados con CS se descubrió que estos mostraban una menor densidad de neuronas grandes que los hipocampos de los diez recién nacidos que no habían sido tratados con CS. Sin embargo; no se encontraron diferencias respecto a la densidad de neuronas pequeñas, la mielinización, la gliosis, la proliferación o el daño isquémico y por lo tanto concluyeron que las interpretaciones fisiopatológicas y clínicas de estos hallazgos no están claras en seres humanos, pero que son consistentes en los experimentos que se han realizado con ratones (32).

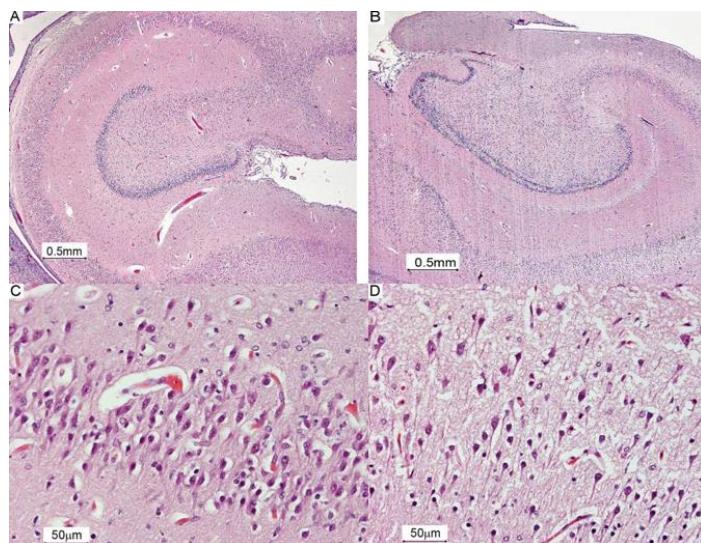


Figura 10. Corte histológico del hipocampo de una paciente no tratada con CS (A y C) y de una paciente tratada con CS prenatales (B y D) apreciándose una diferencia en la densidad neuronal. Figura modificada de (32)

4.7. PROPUESTAS A FUTURO: ENTORNO EXTRAUTERINO PARA EL DESARROLLO NEONATAL (EXTEND)

A lo largo de este trabajo se ha enfatizado mucho en la idea de que la prematuridad extrema es una de las principales causas de morbimortalidad neonatal en el mundo desarrollado debido a una combinación de inmadurez de algunos órganos y lesiones iatrogénicas, además, es la causante de la mitad de las parálisis cerebrales neonatales (33). Estos últimos años algunos investigadores han estado haciendo diversos estudios con animales, y recientemente han descrito el éxito del EXTEND. EXTEND es un útero artificial que sirve para mantener fetos de corderos extremadamente prematuros fuera del útero materno durante hasta 4 semanas ayudando en el crecimiento y desarrollo normales del feto (34). Para fabricar este soporte extracorpóreo que mantiene al feto con vida es necesario crear una ‘placenta artificial’, cosa que lleva investigándose más de 50 años, sin embargo; no es tarea fácil porque se crea un desequilibrio progresivo de la precarga y poscarga debido a una insuficiencia circulatoria progresiva impuesta por el corazón fetal, el uso de incubadoras de fluidos abiertas provocan contaminación y sepsis fetal, así como problemas relacionados con el acceso vascular umbilical que provoca lesiones vasculares. Para hacer frente a estos obstáculos se ha diseñado un sistema que consta de tres componentes principales: un circuito arteriovenoso sin bomba, un entorno fluido cerrado con intercambio continuo de fluidos y una nueva técnica de acceso vascular umbilical (33).

Los animales se mantienen en un entorno líquido (biobolsa cerrada) consiguiéndose la nutrición y el intercambio de gases a través de catéteres umbilicales conectados a un oxigenador de membrana externo. Una de las cosas que más tiempo le ha llevado a estos investigadores es el empleo de un sistema que no requiriera una bomba externa para hacer circular la sangre, sino que fuera suficiente con el bombeo del corazón fetal (34). El primer diseño utilizaba un sistema de fluidos abierto con recirculación continua de una solución electrolítica (especialmente diseñada para simular lo más realistamente posible el líquido amniótico) a través de filtros de microporos, pero no llegaron a tener éxito debido a que hubo complicaciones con la cánula así como sepsis de repetición. El segundo diseño incluía una circulación en líquido semicerrado con intercambio continuo de líquido amniótico, en lugar de producirse recirculación. Sin embargo, la sepsis siguió siendo un limitante en 3 de cada 5 corderos por lo que se dedujo que la mejor opción sería crear un circuito de fluidos cerrado (biobolsa). En cuanto al circuito oxigenador ya desde un primer momento se dijo que lo mejor sería que este fuera impulsado exclusivamente por el corazón fetal combinado con un oxigenador de muy baja resistencia para que así fuera más parecido a la circulación fetoplacentaria normal (33).

La nutrición para el crecimiento y maduración de los órganos se basa en la absorción de sustratos de los fetos de corderos al final de la gestación y por ello consiste predominantemente en carbohidratos y aminoácidos, con trazas de lípidos. La estrategia consistió en titular la administración de dextrosa y aminoácidos a niveles de glucosa plasmática ($<40\text{mg/dl}$) y nitrógeno ureico en sangre ($<30\text{mg/dl}$) para evitar una diuresis osmótica, así como un estado hiperosmolar. La tolerancia al sustrato se correlacionó con el suministro de oxígeno, confirmándose que ante suministros de oxígeno más elevados los corderos toleraron niveles fisiológicos de suministro de sustrato y mostraron un crecimiento comparable al de los controles. Así mismo a nivel cualitativo también se apreciaron diversos cambios a nivel de crecimiento y maduración, pues los animales abrieron los ojos, se volvieron más activos, tenían movimientos respiratorios y de deglución aparentemente normales, les creció la lana y fueron ocupando cada vez más espacio dentro de las biobolsas (33).

Una preocupación importante en los RNPT es que son más susceptibles a desarrollar una hemorragia intracraneal, por lo que el uso de la anticoagulación necesaria para que funcione adecuadamente el sistema de apoyo extracorpóreo era un dato a tener en cuenta. La dosis que se emplea de heparina es menor que la que se suele emplear de manera convencional en la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) convencional para mantener los tiempos de coagulación activados en el rango de 150 a 180 segundos, pero en el futuro se espera que existan recubrimientos sin heparina que mejorarán todavía más la seguridad. Sin embargo, también hay evidencia de que la hemorragia de la matriz germinal está relacionada con la ventilación con presión positiva, el uso de ionotrópicos y otras intervenciones que se realizan sobre el RNPT extremo. Por lo tanto, el apoyo fisiológico de un sistema extracorpóreo sin ventilación ni presores puede, en sí mismo, reducir la probabilidad de hemorragia, lo que dificulta la predicción del impacto de nuestro sistema en la hemorragia intracraneal. Finalmente, el cordón umbilical ofrece un único acceso vascular fisiológico para el soporte extracorpóreo del feto de cordero, se pretende aprovechar la resistencia natural que posee el propio cordón umbilical a los eventos oclusivos mediante el desarrollo de un diseño de ‘adaptación final’ para la canulación umbilical que incorpora cánulas muy cortas y un método para asegurar las cánulas al cordón umbilical. Esto es lo que evita la irritación de la vasculatura o la turbulencia del flujo al final de las cánulas que podrían inducir espasmos vasculares, erosiones, formación de aneurismas o fenómenos de trombosis (33).

Después de completar el periodo de incubación se hizo la transición de los animales desde el medio líquido al medio externo a través de la intubación endotraqueal y la succión para eliminar el exceso de líquido de los pulmones. Los vasos umbilicales permeables fueron pinzados y divididos cateterizándose una arteria umbilical o una de las carótidas para permitir la medición de gases en sangre. Los corderos se mantuvieron con ventilación mecánica intermitente sincronizada, con FiO₂ ajustada a PaO₂ >60–80 mm Hg, presión inspiratoria máxima ajustada a volumen final 6–8 ml kg⁻¹ de peso corporal, frecuencia respiratoria ajustada a pH 7,4 (si es posible) y presión positiva al final de la espiración (PEEP) mantenida entre 5 y 7 mm Hg. El objetivo general era desvincular el soporte del ventilador y es por esto por lo que los corderos eran sedados solo cuando era necesario para optimizar el rendimiento respiratorio y, a menudo, se les permitía respirar espontáneamente además de recibir respiraciones obligatorias activadas por el ventilador. Los gases en sangre arterial se obtuvieron cada 1–4 h para evaluar la función de intercambio de gases pulmonares (33).

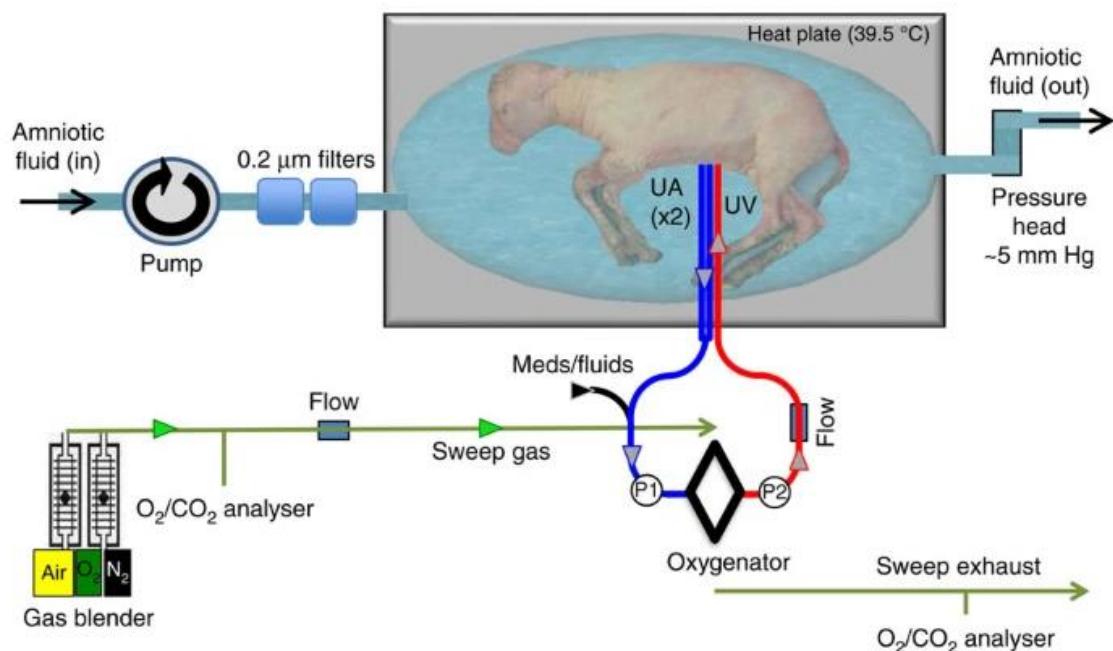


Figura 11. Circuito y componentes del sistema: circuito oxigenador de baja resistencia sin bomba, entorno fluido cerrado con intercambio continuo de fluidos e interfaz vascular umbilical. Figura modificada de (33).

Los corderos con los que han trabajado se corresponden con bebés humanos de entre 23 y 25 semanas de edad gestacional, que es el rango objetivo que se habían propuesto antes de arrancar con los ensayos clínicos. EXTEND sería capaz de mantener a los fetos con vida durante 4 semanas para posteriormente hacer una transición a la incubadora para poder emplear ventilación mecánica. Esta nueva tecnología conseguiría mejorar las condiciones de vida de una población que posee una alta tasa

de mortalidad y de morbilidad. Sin embargo, si se consigue demostrar tanto la seguridad como la eficacia de este útero artificial en los corderos habrá que solventar consideraciones éticas importantes para poder comenzar con los estudios en seres humanos. Además, los autores afirman que no tienen intención de utilizar EXTEND en pacientes que no lleguen al límite actual de viabilidad (establecido en 22 semanas de edad gestacional), pero esta posibilidad podría llegar a ser considerada y es otra de las razones por las cuales hay discusión ética respecto a este tema. Algunas de las consideraciones a tener en cuenta serían la selección de pacientes, el estado moral, los derechos y las obligaciones... entre otros. Aun con todo, el Dr. Alan Flake, investigador principal, señala que ya está en curso la discusión con la FDA (Administración de Drogas y Alimentos) y que los ensayos en seres humanos están a 1 o 2 años de distancia (34).

Al existir la posibilidad de comenzar con los ensayos en humanos próximamente deberíamos preguntarnos si los estudios exitosos en animales son suficiente para asegurar la seguridad y la eficacia de esta nueva tecnología, así como también deberíamos preguntarnos qué humanos deberían participar. Los investigadores sugieren que los mejores para ello serían los recién nacidos que estén entre las 23 y las 25 semanas de edad gestacional dada la alta tasa de mortalidad y morbilidad que presentan y que les lleva a sobrevivir, si es que lo hacen, con grandes problemas respiratorios y del neurodesarrollo. Es por esto que, de llegar a realizarse estudios en seres humanos, al principio solo debería probarse en bebés cuyo pronóstico sea nefasto en el caso de emplear en ellos el tratamiento estándar actual. Otra cosa más a tener en cuenta serían los problemas que presentarían estos niños a corto y largo plazo, que aún resultan desconocidos (34).

5. CONCLUSIONES

-La prematuridad sigue en aumento en nuestro país y constituye un problema de salud que afecta a casi al 10% de los niños que nacen cada año, incrementándose en esta población el riesgo de deficiencia y discapacidad que acarrean consigo dificultades familiares y sociales.

-La patología respiratoria (especialmente el SDR) sigue siendo la patología por excelencia de estos neonatos ya que su producción de surfactante no es suficiente para comenzar la vida extrauterina, siendo necesaria la administración de CS antenatales para producir una rápida MPF junto con la administración de SP al nacimiento. Ambos tratamientos han conseguido una disminución significativa de la necesidad de IOT.

-La tasa de mortalidad infantil sigue en descenso en nuestro país, llegando a estar por debajo de la media europea. Sin embargo; en cuanto a hipoxia intrauterina, asfixia del recién nacido y ECN la tasa de mortalidad infantil sigue siendo similar a la del 2001.

-La asistencia inicial en el momento del nacimiento es primordial en los RNPT ya que estos presentan una tasa de morbilidad 7 veces mayor que los recién nacidos a término, teniendo que prestar una especial atención a la hipotermia.

-La nutrición enteral con leche de su propia madre siempre va a ser la más recomendada para estos neonatos, pero si esto no es posible se debe recurrir a la leche materna de donante antes que a la leche de fórmula porque la leche materna ha demostrado tener un efecto protector frente a la ECN y causar una disminución del riesgo de hipoglucemia neonatal.

-El control del macroambiente cumple un gran papel en cuanto a la reducción del estrés de estos niños, es por esto que hay que reducir en la medida de lo posible tanto la luz como el ruido en la unidad de Neonatología ya que estos niños son expuestos a estímulos sensoriales para los cuales todavía no están preparados debido a su inmadurez.

-Aunque el EXTEND ha conseguido conservar con éxito corderos extremadamente prematuros fuera del útero materno durante 4 semanas permitiendo su crecimiento y desarrollo, de llegar a realizarse estudios en seres humanos habría que tener en cuenta que igual la seguridad y eficacia no son las mismas que las demostradas en los ensayos clínicos con animales.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Rellán Rodríguez S, García de Ribera C y Paz Aragón García, M. El recién nacido prematuro: recomendaciones actualizadas 2015.
2. Instituto Nacional de Estadística. (7 de marzo de 2023). *Nacimientos por tipo de parto, tiempo de gestación y grupo de edad de la madre*.
<https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e301/nacim/a2015/l0/&file=01011.px&L=0>
3. Ministerio de Sanidad. Patrones de mortalidad en España, 2020. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2023
4. Instituto Nacional de Estadística. (20 de abril de 2023). *Tasa de Mortalidad Infantil por comunidad autónoma*. <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1447&L=0>
5. An Pediatr (Barc). 2014;81(5):327.e1-327.e7 DOI: [10.1016/j.anpedi.2014.06.006](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.06.006)
6. Unidades de Neonatología. Estándares y recomendaciones de calidad. Investigaciones, estudios e informes. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014.
7. Knudsen L, Ochs M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. *Histochem Cell Biol*. 2018 Dec;150(6):661-676. doi: 10.1007/s00418-018-1747-9. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30390118; PMCID: PMC6267411.
8. [Terapia de surfactante del síndrome de dificultad respiratoria] □ página web Verder H, Heiring C, Schousboe P. [Surfactant therapy of respiratory distress syndrome]. Ugeskr Laeger. 2021 Nov 1;183(44):V04210322. Danish. PMID: 34761742.
9. Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32809614.
10. Walther FJ, Waring AJ. Aerosol Delivery of Lung Surfactant and Nasal CPAP in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Front Pediatr*. 2022 Jun 15;10:923010. doi: 10.3389/fped.2022.923010. PMID: 35783301; PMCID: PMC9240419.
11. Liu J, Fu W, Qin SJ. Lung ultrasound to guide the administration of exogenous pulmonary surfactant in respiratory distress syndrome of newborn infants: A retrospective investigation study. *Front Pediatr*. 2022 Oct 12;10:952315. doi: 10.3389/fped.2022.952315. PMID: 36340730; PMCID: PMC9635001.

12. Permall DL, Pasha AB, Chen XQ. Current insights in non-invasive ventilation for the treatment of neonatal respiratory disease. *Ital J Pediatr.* 2019 Aug 19;45(1):105. doi: 10.1186/s13052-019-0707-x. PMID: 31426828; PMCID: PMC6700989.
13. Behnke J, Lemyre B, Czernik C, Zimmer KP, Ehrhardt H, Waitz M. Non-Invasive Ventilation in Neonatology. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Mar 8;116(11):177-183. doi: 10.3238/arztebl.2019.0177. PMID: 31014448; PMCID: PMC6503172.
14. Shi Y, De Luca D; NASal OscillatioN post-Extubation (NASONE) study group. Continuous positive airway pressure (CPAP) vs noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) vs noninvasive high frequency oscillation ventilation (NHFOV) as post-extubation support in preterm neonates: protocol for an assessor-blinded, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2019 Jul 26;19(1):256. doi: 10.1186/s12887-019-1625-1. PMID: 31349833; PMCID: PMC6659219.
15. Chen IL, Chen HL. New developments in neonatal respiratory management. *Pediatr Neonatol.* 2022 Jul;63(4):341-347. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.02.002. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35382987.
16. Suely Falcao de Oliveira Melo N, Guimaraes Vieira Cavalcante da Silva RP, Adilson Soares de Lima A. La intubación neonatal provoca defectos en la dentición temporal de los prematuros. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Repùblica Checa* 2014; 158 :605–612.
17. Pamukcu U, Dal A, Altuntas N, Cinar C, Altunkaynak B, Peker I. Knowledge, behavior, and awareness of neonatologists and anesthesiologists about oral complications of intubation and protection methods. *Int Dent J.* 2020 Oct;70(5):374-380. English. doi: 10.1111/idj.12572. Epub 2020 May 5. PMID: 32368806; PMCID: PMC9379172.
18. V Salis-Soglio N, Hummler H, Schwarz S, Mendler MR. Success rate and duration of orotracheal intubation of premature infants by healthcare providers with different levels of experience using a video laryngoscope as compared to direct laryngoscopy in a simulation-based setting. *Front Pediatr.* 2022 Nov 24;10:1031847. doi: 10.3389/fped.2022.1031847. PMID: 36507131; PMCID: PMC9731376.
19. Costa JLF, Neves APSM, Camargo JDAS, Yamamoto RCC. Characterization of the transition to oral feeding in premature newborns. *Codas.* 2022 Apr 20;34(5):e20210136. doi: 10.1590/2317-1782/20212021136. PMID: 35475849; PMCID: PMC9886178.

20. Lapillonne A, Bronsky J, Campoy C, Embleton N, Fewtrell M, Fidler Mis N, Gerasimidis K, Hojsak I, Hulst J, Indrio F, Molgaard C, Moltu SJ, Verduci E, Domellöf M; ESPGHAN Committee on Nutrition. 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 Aug;69(2):259-270. doi: 10.1097/MPG.0000000000002397. PMID: 31095091.
21. Hosagasi NH, Aydin M, Zenciroglu A, et al. Incidencia de hipoglucemia en recién nacidos en riesgo y una auditoría de la guía de hipoglucemia de la academia estadounidense de pediatría de 2011. *Pediatr Neonatol* 2017; 59:368–374.
22. Zecca E, Costa S, Barone G, et al. Nutrición enteral proactiva en bebés moderadamente prematuros pequeños para la edad gestacional: un ensayo clínico aleatorizado. *J Pediatr* 2014; 165:1135.e1–1139.e1.
23. Ou J, Courtney CM, Steinberger AE, Tecos ME, Warner BW. Nutrition in Necrotizing Enterocolitis and Following Intestinal Resection. *Nutrients.* 2020 Feb 18;12(2):520. doi: 10.3390/nu12020520. PMID: 32085587; PMCID: PMC7071274.
24. An Pediatr (Barc). 2020;93(6):411-3
25. Sullivan S., Schanler RJ, Kim JH, Patel A., Trawöger R., Kiechl-Kohlendorfer U., Chan GM, Blanco CL, Abrams SA, Cotten CM, et al. Una dieta basada exclusivamente en leche humana está asociada con una tasa más baja de enterocolitis necrosante que una dieta basada en leche humana y productos lácteos bovinos. *J. Pediatría.* 2010;156:562–567. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.10.040.
26. García Devós C. Cuidados centrados en el desarrollo: recomendaciones actualizadas. 2018.
27. Harillo Acevedo D, Rico Becerra JI, Y López Martínez A. La filosofía de los cuidados centrados en el desarrollo del recién nacido prematuro (NIDCAP): una revisión de la literatura. *Enferm Global [Internet].* 2017 [27 febrero 2018]; 16 (4): 590-601.
28. López Maestro M, Melgar Bonis A, de la Cruz-Bertolo J, Perapoch López J, Mosqueda Pena R, Pallás Alonso C. Cuidados centrados en el desarrollo. Situación en las unidades de neonatología de España. *An Pediatr (Barc).* 2013; 81(4): 232-240.
29. Rev Obstet Ginecol Venez 2019;79(4): 246 - 258.
30. Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA.*

2020 May 19;323(19):1924-1933. doi: 10.1001/jama.2020.3937. PMID: 32427304; PMCID: PMC7237984.

31. Räikkönen K, Gissler M, Tapiainen T, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Psychological Developmental and Neurosensory Disorders in Children. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2228518. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28518. PMID: 36001315; PMCID: PMC9403777.
32. Tijsseling D, Wijnberger LD, Derkx JB, van Velthoven CT, de Vries WB, van Bel F, Nikkels PG, Visser GH. Effects of antenatal glucocorticoid therapy on hippocampal histology of preterm infants. *PLoS One*. 2012;7(3):e33369. doi: 10.1371/journal.pone.0033369. Epub 2012 Mar 23. PMID: 22457757; PMCID: PMC3311632.
33. Partridge, EA *et al* . Un sistema extrauterino para apoyar fisiológicamente al cordero prematuro extremo. *Nat. común* _ 8 , 15112 doi: 10.1038/ncomms15112 (2017).
34. Mercurio, MR El sistema EXTEND para soporte extrauterino de neonatos extremadamente prematuros: oportunidad y precaución. *Pediatr Res* 84 , 795–796 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0198-2>