



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza



Departamento de
Microbiología, Pediatría,
Radiología y Salud Pública
Universidad Zaragoza

DESARROLLO NEUROVISUAL EN PREMATUROS; MARCADORES PRECOCES DE DAÑO NEUROLÓGICO.

NEUROVISUAL DEVELOPMENT IN PRETERM INFANTS; EARLY MARKERS OF NEUROLOGICAL DAMAGE.

Trabajo de Fin de Grado

Autora:

Tamara Duarte Vera

Directora:

Victoria Pueyo Royo

Curso 2023-2024

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi gratitud a todos los profesores que tuve la oportunidad de conocer durante estos intensos años de carrera, no solo por su profesionalidad sino también por su calidad humana. Gracias a su sabiduría, empatía y paciencia he podido superar numerosos obstáculos y adquirir conocimientos invaluable que han contribuido a mi formación profesional y personal. Quiero hacer especial mención a aquellos profesores asociados de cada rotación en que estuve, por brindarme tan buenas experiencias prácticas.

También deseo agradecer a mi directora, Victoria Pueyo, por su dedicación y paciencia. Sinceramente, sin ella no hubiera sido posible este trabajo.

Por último, desde el fondo de mi ser quiero agradecer a mi mamá, porque sin su apoyo incondicional e innumerables enseñanzas no hubiera podido superar todos los obstáculos y ser quien soy hoy.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
1. LA PREMATURIDAD Y SUS CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS	3
2. EL SISTEMA NERVIOSO DEL PREMATURO	5
2.1. <i>Lesiones de la sustancia blanca (LSB)</i>	5
2.2. <i>Hemorragias intracraneales (HIC)</i>	7
2.3. <i>Parálisis cerebral infantil (PCI)</i>	8
2.4. <i>Herramientas de evaluación del desarrollo neurológico</i>	10
3. EL SISTEMA VISUAL DEL PREMATURO	11
3.1. <i>Retinopatía del prematuro (ROP)</i>	11
3.2. <i>Estrabismo</i>	14
3.3. <i>Errores de refracción</i>	14
3.4. <i>Alteración de las vías visuales</i>	15
3.5. <i>Herramientas de evaluación oftalmológica</i>	16
4. SEGUIMIENTO DEL NEURODESARROLLO EN EL PREMATURO	18
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	20
1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES	20
2. RECOGIDA DE DATOS	21
3. BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS.....	24
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
5. ASPECTOS ÉTICOS	25
RESULTADOS	25
1. RESULTADOS PERINATALES.....	25
2. RESULTADOS DEL NEURODESARROLLO A LARGO PLAZO	29
3. RESULTADOS DEL DESARROLLO VISUAL EN LA INFANCIA.....	31
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35

RESUMEN

Introducción: Este estudio analiza el neurodesarrollo en 211 niños nacidos prematuros, evaluando la existencia de marcadores precoces de daño. La prematuridad, definida como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, se asocia con múltiples complicaciones que pueden afectar el desarrollo a largo plazo. Este trabajo se centra en identificar las principales patologías y su relación con el neurodesarrollo.

Objetivos: Describir el desarrollo neurocognitivo y visual de los niños prematuros e identificar marcadores tempranos de daño. Evaluar la prevalencia de complicaciones neonatales y su impacto en el neurodesarrollo.

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohortes prospectivo en 211 nacidos prematuros en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Se recogieron datos perinatales y de seguimiento en la infancia, que incluyeron pruebas neurológicas y visuales. Se evaluó la frecuencia de eventos adversos neonatales, de lesiones neurológicas y visuales, así como el desarrollo de patología del neurodesarrollo infantil.

Resultados: La muestra incluyó 113 varones y 98 mujeres, con una edad gestacional media de 29,08 semanas. Se observó una alta prevalencia de complicaciones neonatales, destacando la displasia broncopulmonar (27%) y la hemorragia intraventricular (30,3%). La ecografía transfontanelar neonatal reveló anomalías en el 51,2% de los casos, asociándose significativamente con el grado de prematuridad ($p < 0.001$). Además, los análisis visuales mostraron una alta incidencia de errores refractivos y alteraciones en la motilidad ocular extrínseca en los primeros meses de vida. Se realizó seguimiento a lo largo de la infancia hasta la actualidad, de modo que ahora los prematuros tienen entre 4 y 14 años, con una edad media de 9,63 años. El 65,9% presentó algún diagnóstico neurológico, siendo la parálisis cerebral (6%) y el TDAH (27%) los más prevalentes.

Conclusiones: La prematuridad se asocia con un alto riesgo de complicaciones neonatales que impactan negativamente en el posterior desarrollo neurocognitivo y visual. La identificación temprana de estos problemas mediante evaluaciones específicas permite intervenir de manera precoz, mejorando el pronóstico a largo plazo. Estos resultados subrayan la importancia de un seguimiento integral y multidisciplinario en niños prematuros.

Palabras Clave: Prematuridad; Neurodesarrollo; Desarrollo visual; Neuroimagen.

ABSTRACT

Introduction: This study analyzes neurodevelopment in 211 preterm infants, evaluating the presence of early markers of damage. Prematurity, defined as birth before 37 weeks of gestation, is associated with multiple complications that can affect long-term development. This work focuses on identifying major pathologies and their relationship with neurodevelopment.

Objectives: To describe the neurocognitive and visual development of preterm infants and to identify early markers of damage. To evaluate the prevalence of neonatal complications and their impact on neurodevelopment.

Materials and Methods: A prospective cohort study was conducted on 211 preterm infants at the Miguel Servet University Hospital in Zaragoza. Perinatal and childhood follow-up data were collected, including neurological and visual tests. The frequency of adverse neonatal events, neurological and visual lesions as well as the development of neurodevelopmental pathology in childhood were evaluated.

Results: The sample included 113 males and 98 females, with a mean gestational age of 29.08 weeks. There was a high prevalence of neonatal complications, notably bronchopulmonary dysplasia (27%) and intraventricular hemorrhage (30.3%). Neonatal transfontanelar ultrasound revealed abnormalities in 51.2% of cases, significantly associated with the degree of prematurity ($p < 0.001$). Visual results showed a high incidence of refractive errors and extrinsic ocular motility alterations in the first months of life. Follow-up continued throughout childhood until the present, with ages now ranging from 4 to 14 years, and a mean age of 9.63 years. 65.9% presented a neurological diagnosis, with cerebral palsy (6%) and ADHD (27%) being the most prevalent.

Conclusions: Prematurity is associated with a high risk of neonatal complications that negatively impact subsequent neurocognitive and visual development. Early identification of these problems through specific evaluations allows for early intervention, improving long-term prognosis. These results underscore the importance of comprehensive and multidisciplinary follow-up in preterm children.

Keywords: Prematurity; Neurodevelopment; Visual development; Neuroimaging.

INTRODUCCIÓN

1. La prematuridad y sus características fisiopatológicas

Se define como recién nacido prematuro (RNPT) a todo nacimiento que ocurre antes de completar las 37 semanas de gestación (calculadas desde la fecha de última regla materna), distinguiendo diferentes grados según la edad gestacional:

- Extremadamente prematuros (< 28 semanas)
- Muy prematuros (28-31 semanas)
- Moderadamente prematuros (32-36 semanas)

También se pueden clasificar según el peso al nacer:

- Recién nacido prematuro con bajo peso al nacer (peso al nacer menor de 2500g)
- Prematuro de muy bajo peso (cuando al nacer es menor de 1500 g)
- Prematuro con peso al nacer extremadamente bajo (peso menor de 1000 g al nacer).

A nivel mundial, la OMS estima que nacen alrededor de 15 millones de prematuros al año (10%) (1), incidencia que en España se sitúa en torno al 7%, destacando un incremento de prematuros < 32 semanas (15,1%). Esto es debido al aumento de los embarazos en mujeres menores de 18 años de edad y mayores de 35 años, al aumento de las gestaciones múltiples secundarias a técnicas de reproducción asistida (2) y a los avances en los cuidados perinatales que han permitido mejorar no solo la incidencia de prematuridad sino también la supervivencia de forma significativa, principalmente con el uso de surfactante pulmonar, administración de corticoides y ventilación asistida. A pesar de ello, el riesgo de complicaciones y mortalidad sigue siendo elevado, situando la prematuridad como la primera causa de muerte en el recién nacido (RN) y la segunda en menores de 5 años (3). Debido a que el RNPT no completa el desarrollo intrauterino, se enfrenta a una situación de inmadurez global, que junto a todos los posibles factores perinatales (enfermedades maternas graves, multiparidad, corioamnionitis, rotura prematura de membranas, alteraciones placentarias, gemelaridad, técnicas de reproducción asistida, etc.) a los que se expone, hacen que sea vulnerable a determinadas patologías que pueden aparecer, no solo en su etapa neonatal, sino también a lo largo de toda la infancia, con consecuencias incluso en su vida adulta. A continuación, se describen los principales trastornos patológicos, haciendo especial mención a la patología visual y neurológica.

Patología respiratoria. Primera causa de morbimortalidad del prematuro. Se debe a la inmadurez pulmonar, neurológica central y debilidad de la musculatura. Las principales entidades son el distrés respiratorio, enfermedad de la membrana hialina, apneas y displasia pulmonar. Las terapias con surfactante y corticoides han mejorado la supervivencia (4).

Patología cardiovascular. Cuanto menor peso tiene el prematuro más frecuente es la hipotensión siendo necesario el tratamiento con expansores de volumen y sustancias vasoactivas. Es frecuente también la persistencia del ductus arterioso que condiciona un cortocircuito entre la circulación sistémica y pulmonar debido a la caída anticipada de las presiones pulmonares y elevada oxigenación. Se trata con ibuprofeno endovenoso e incluso, si precisa, con cirugía (5).

Patología gastrointestinal. La inmadurez del aparato digestivo e inmunológica del prematuro, así como su limitada capacidad deglutoria conducen a una disbiosis y respuesta inflamatoria desproporcionadas que generan mayor susceptibilidad a padecer reflujo, meteorismo, evacuación enlentecida y enterocolitis necrotizante (6). El tratamiento radica en una alimentación trófica precoz, adecuado soporte nutricional parenteral junto a antibióticos necesarios. Para la prevención resultan útiles el empleo de un protocolo de alimentación enteral estandarizado, la lactancia materna exclusiva y el uso de probióticos (7).

Alteraciones inmunológicas. El sistema inmune del RNPT es inespecífico e incompetente y junto a la vulnerabilidad de sus barreras, cutánea y mucosa, hacen que las múltiples noxas a las que se somete el prematuro generen una reacción inflamatoria con una función bactericida de neutrófilos y macrófagos incompleta. En cuanto a la inmunidad específica hay disminución de la IgG con ausencia de IgA o IgM. Por ello, los RNPT no son capaces de localizar la infección lo que se traduce en sepsis.

Alteraciones metabólicas y endocrinas. En el prematuro se manifiesta hipotermia debido a un fallo en la termorregulación condicionado por una disminución en el metabolismo basal, en la reserva de grasa corporal y un control vasomotor deficiente. El metabolismo del calcio-fósforo es insuficiente y debe ser regulado con aportes de vitamina D para corregir y evitar desmineralización ósea y osteopenia. La interrupción de los aportes de glucosa materna al nacer, junto con las escasas reservas del prematuro, hace que se produzca hipoglucemia. En cuanto al tiroides, puede aparecer un hipotiroidismo congénito por defecto en las hormonas tiroideas con repercusión en el desarrollo cerebral pre y postnatal.

Patología neurológica. Los prematuros tienen una estructura vascular a nivel de matriz germinal frágil, escasa migración neuronal y mielinización de manera que son muy vulnerables a la hipoxia y a la aparición de hemorragias. Cuanto menor peso y menor EG, mayor es el riesgo de presentar alteraciones neurológicas posteriores, que pueden ir desde déficits leves de las funciones cognitivas hasta retraso grave en el desarrollo psicomotor.

Patología oftalmológica. La afección más grave en la etapa neonatal es la retinopatía del prematuro (ROP). Además, los prematuros tienen más riesgo de padecer estrabismo, errores refractivos y agudeza visual reducida, incluso en ausencia de ROP, así como déficits en la percepción de los colores y en la capacidad visuoperceptiva.

2. El sistema nervioso del prematuro

En el prematuro hay una interrupción del proceso natural de maduración cerebral intrauterina del tercer trimestre, que involucra tanto la sustancia gris como la blanca. De las semanas 34 a 40 de gestación el cerebro adquiere un tercio del peso de un cerebro de un nacido a término, y su volumen de corteza y sustancia blanca se multiplica por dos y por cinco, respectivamente. Se trata de un periodo crítico cuya alteración sitúa al niño a un riesgo incrementado de sufrir problemas en el neurodesarrollo (8), desde la discapacidad neurológica grave, definida principalmente por la parálisis cerebral (PC) y con una prevalencia que oscila entre un 5-15%, hasta el desarrollo de otras discapacidades cognitivas más leves que repercuten en el aprendizaje y la conducta y que se detectan en un 25-50% de los prematuros (9).

2.1. Lesiones de la sustancia blanca (LSB)

Son el tipo de lesión cerebral más frecuente en los prematuros y se deben a la vulnerabilidad de los preoligodendrocitos (Pre-OL) y la inmadurez de la vascularización cerebral que contribuyen a la hipoxia y la inflamación. Las LSB condicionan un hipocrecimiento y déficit de conectividad entre las distintas estructuras del cerebro. Generalmente están asociadas a alteraciones axonales y neuronales de corteza cerebral y otras zonas de sustancia gris. Existen tres variantes neuropatológicas de LSB (10):

Leucomalacia periventricular (LPV) quística: focos de necrosis coagulativa localizados en lo profundo de la sustancia blanca adyacente a la pared ventricular y que en su forma más grave puede extenderse en forma licuefactiva a zona subcortical. La incidencia de LPV quística ha disminuido en los últimos años, pero los prematuros siguen experimentando LSB más leves que cursan con pérdida neuronal, reducción de

la arborización dendrítica y de la formación de sinapsis. En la ecografía craneal se detecta como una hiperecogenicidad bilateral persistente adyacente a los ventrículos laterales en la que puede aparecer en su interior lesiones anecoicas. Existen distintos grados en base a la clasificación de Vries y colaboradores, que es la más ampliamente utilizada (11):

- Grado 1: hiperecogenicidad periventricular que persiste más de 15 días y que, en general, produce un ensanchamiento ventricular.
- Grado 2: evolución quística localizada en el ángulo externo del ventrículo lateral.
- Grado 3: evolución quística que se extiende a las regiones periventriculares frontoparietales y/u occipital.
- Grado 4: Evolución quística que se extiende a región córtico-subcortical.

LPV no quística (con múltiples focos de necrosis microscópicas): histopatológicamente se caracteriza por destrucción de tejido y está enriquecida en restos celulares, axones degenerados y macrófagos fagocíticos al igual que en la forma quística, pero no es detectable en resonancia magnética (RM) de forma rutinaria.

LSB difusa no necrótica: es resultado de un fallo en la diferenciación del Pre-OL a oligodendrocito mielinizante. En la RM se visualiza como áreas focales discretas o más difusas de anomalías de la señal que no correlacionan con la clínica. Estudios experimentales registraron conjuntamente datos de RM e histopatología demostrando que las LSB tempranas se visualizan bien con una intensidad de campo magnético alta (12 T), lo que sugiere que las intensidades empleadas actualmente de 1,5 a 3 T pueden ser un factor limitante para detectarlas. Aun así, el 20% de RNPT con alteraciones en el neurodesarrollo no presentan anomalías cualitativas significativas en la RM.

La clínica es escasa o inespecífica y el diagnóstico se basa en la realización de pruebas de imagen cerebrales a los prematuros, siendo la ecografía transfontanelar (eco TF) de elección por su bajo coste y fácil ejecución. A pesar de ello, la ecografía no es efectiva en detectar lesiones tempranas ni LSB difusa, siendo necesario el uso de la resonancia magnética (RM) que tiene mayor sensibilidad, especialmente en la detección de LSB difusa.

Si bien la LPV quística se asocia típicamente con parálisis cerebral (PC) bilateral espástica, tras una LSB difusa los déficits predominantes son deterioro cognitivo y problemas de conducta, atención o socialización.

2.2. Hemorragias intracraneales (HIC)

Incluyen la hemorragia de la matriz germinal (HMG) y las intraventriculares (HIV). Suponen una importante complicación en los prematuros de muy bajo peso y a menudo evolucionan a infarto o dilatación, lo que conlleva a un peor pronóstico para el desarrollo neuronal. Las HMG-IHV se asocian con frecuencia a lesiones sutiles en la sustancia blanca que pueden pasarse por alto o subestimarse mediante ecografía craneal (12). Los factores implicados en su etiopatogenia engloban todo aquello que genere fluctuaciones en el flujo cerebral o compromiso en el flujo venoso de la circulación de la matriz como queda reflejado en la figura 1.

Factores intravasculares	Factores extravasculares	Factores vasculares
Factores en flujo interior	Factores en flujo exterior	Estructurales
Daño de autorregulación	Dificultad respiratoria	Regresión de la matriz germinal normal
Crisis convulsivas	Neumotórax	Flujo relativamente grande a estructuras cerebrales profundas (en la primera mitad del tercer trimestre)
Manipulación del lactante	Insuficiencia cardiaca congestiva	Lesión hipoxicoisquémica de la matriz germinal o sus vasos
Infusión de soluciones hiperosmóticas	CPAP Ángulo agudo de arteria cerebral interna	
Apnea		Presencia de enzimas fibrinolíticas
Grandes fluctuaciones de la velocidad del flujo cefalorraquídeo segundo a segundo	Nacimiento por parto	Soporte estructural pobre de los vasos de la matriz germinal Abrupta terminación de las arterias proximales de la matriz germinal
Persistencia del conducto arterioso		Presencia de diátesis hemorrágica
Hipertensión y uso de ECMO		Uso de alcohol bencílico como preservativo

Figura 1. Factores etiológicos relacionados con la HIC en prematuros (13)

En base a la clasificación de Papile que, aunque cada vez se usa menos muchos de los datos disponibles se han categorizado con ella, las HIV se dividen en (14):

- Grado I: limitada a la matriz germinal.
- Grado II: HIV sin dilatación ventricular.
- Grado III: HIV con dilatación ventricular que ocupar más del 50% del ventrículo.
- Grado IV: HIV con hemorragia parenquimatosa.

La mayoría de los prematuros que desarrollan HIV lo hacen dentro de los primeros tres días de vida y la presentación clínica dependerá de la localización, estructuras

afectadas, cuantía y rapidez de la hemorragia pudiendo cursar de forma intermitente, masiva o silente. En un 30-50% de los casos puede conducir a una hidrocefalia posthemorrágica, la cual puede ser obstructiva o comunicante. Para su valoración se realizan pruebas de imagen seriadas y se monitoriza el tamaño ventricular y cerebral y el tratamiento va dirigido a reducir la acumulación de LCR mediante punciones y/o derivación. Los prematuros que desarrollan HIV también presentan riesgo de sufrir parálisis cerebral, convulsiones y discapacidad intelectual en grado variable.

Para su diagnóstico es necesaria la realización de ecografía Doppler transcraneal. Tanto para la HIV como para la LSB se debe realizar una primera ecografía de valoración lo antes posible. Dependiendo de la EG y lesiones, se harán ecografías seriadas y se recurrirá a la RM si es necesario. En cuanto a la prevención de la HIV, es necesario mantener una adecuada oxigenación y perfusión para minimizar las oscilaciones de presiones intracraneales, corregir o prevenir trastornos hemodinámicos mayores, así como tratar adecuadamente otras complicaciones habituales del prematuro. Una vez instaurada la HIV serán las medidas de soporte, monitorización y tratamiento de complicaciones la base del tratamiento.

2.3. Parálisis cerebral infantil (PCI)

A nivel neurológico, tanto las LSB como las HIC son factores de riesgo para el desarrollo de diversas anomalías motoras, como el retraso motor simple, la hipertonía transitoria (que si persiste a los 4 meses es de mal pronóstico), pero quizás por su forma de instauración y severidad destaca la PCI. Ésta se define como un grupo heterogéneo de trastornos del desarrollo del movimiento, tono y postura que generan limitaciones funcionales de grado variable y, aunque su causa es no progresiva, la clínica puede variar a medida que madura el sistema nervioso (15).

Según el patrón de deterioro motor y distribución de la afectación podemos dividirla en:

- PCI espástica. Presentación más frecuente. Hay afectación de la vía piramidal. Se caracteriza por espasticidad de predominio distal. A su vez, puede subdividirse en monoplejía (afectación de un miembro), hemiplejía o hemiparesia espástica (afectación unilateral de extremidades superior e inferior, más frecuente del lado derecho), diplejía espástica (forma más común de PCI asociada a LPV y HIV grado III que suele afectar a la motricidad gruesa de extremidades inferiores) y tetraparesia espástica (afectación generalizada de miembros superior e inferiores).

- PCI discinética. Hay afectación del sistema extrapiramidal. Suele comenzar con hipotonía axial y posterior alteración del tono y postura que se manifiestan con movimientos involuntarios estereotipados y recurrentes.
- PCI atáxica. Inicia con hipotonía y retraso del desarrollo psicomotor que supone una inestabilidad en bipedestación, disimetría, alteración de la coordinación y del control fino de los movimientos.

La asociación entre el patrón de lesión y el fenotipo motor es inconsistente y muchas características clínicas son superponibles a varios tipos de PCI, por lo existen otras clasificaciones en base al nivel funcional que permiten evaluar los cambios a lo largo del tiempo y ajustar los tratamientos como la Clasificación de la función motora gruesa (GMFCS).

El diagnóstico de PCI se basa en la clínica (disfunción motora objetivada en exploración neurológica y evaluación motora estandarizada), historia compatible (existencia de factores de riesgo de PCI) y lesión objetivada mediante técnica de neuroimagen. El tratamiento es multidisciplinar e incluye:

- Fisioterapia. Ejercicios de fortalecimiento y estiramientos para mantener y mejorar las habilidades motoras y equilibrio, así como para prevenir deformidades y contracturas. Se complementa con el uso de dispositivos ortopédicos para mejorar la movilidad y estirar los músculos espásticos (en especial sedestadores y bipedestadores).
- Terapia ocupacional (TO). Optimiza la función de extremidades superiores. Es importante reforzar habilidades de autoayuda.
- Terapia del habla y el lenguaje para mejorar las capacidades comunicativas del niño.
- Farmacología: medicamentos dirigidos a relajar los músculos. De elección y para la mayoría de pacientes está la toxina botulínica (TBA) intramuscular cuyos efectos duran aproximadamente tres meses. En las formas de PC espásticas, bilaterales y funcionalidad GMFCS IV o V se pueden utilizar otros fármacos vía oral.
- Cirugía. Busca alargar músculos y tendones para mejorar la movilidad y disminuir el dolor. La cirugía más frecuente es la destinada a la corrección de extremidades inferiores.
- Tratamiento de condiciones asociadas, integral e individualizada.

2.4. Herramientas de evaluación del desarrollo neurológico

Escalas de Bayley. En sus distintas versiones (actualmente Bayley III o BSID III) son consideradas las herramientas estándar para la valoración global del desarrollo en niños midiendo variables cognitivas (atención, memoria, preferencia visual, procesamiento sensoriomotor, exploración y manipulación y formación de conceptos), motoras (motricidad gruesa y fina) y lingüísticas (lenguaje receptivo y expresivo). Sin embargo, su aplicación requiere alto coste en tiempo y personal calificado.

Cuestionario de Edades y Etapas tercera edición (Ages & Stages questionnaire, ASQ-3). Es una escala, basada en información de padres o cuidadores, para evaluar el neurodesarrollo de los niños comprendidos entre un mes y cinco años y medio. Consta de diversas preguntas para los padres agrupadas en cinco áreas: comunicación, motricidad gruesa, motricidad fina, socioindividual y de resolución de problemas, con una sensibilidad y especificidad que oscila entre el 70-90% dependiendo de las características del niño evaluado (16). Los resultados quedan reflejados en tres categorías: normal para su edad, fuera de rango de normalidad o en riesgo (cuando obtiene una puntuación en el límite de la normalidad).

Clasificación de la función motora gruesa (GMFCS). Consta de 88 ítems agrupados en diversas dimensiones y su tiempo de aplicación medio es de unos 75 minutos (17). Permite clasificar la función motora según la edad (desde los 2 a los 18 años) y el desempeño motor en diversos entornos en cinco niveles.

- Nivel 1. Sin limitaciones para andar, correr, subir y bajar escaleras, pero el equilibrio, velocidad y coordinación son limitados.
- Nivel 2. Limitación en la marcha, en terreno irregular o larga distancia. Precisa apoyo en escaleras. Dificultad para correr y saltar.
- Nivel 3. Camina con bastón o muletas. Silla de ruedas para larga distancia, incluso manejadas por ellos mismos
- Nivel 4. Andador en casa. Silla de ruedas manejada por otro en el resto de las circunstancias.
- Nivel 5. Dependencia completa de otra persona para moverse en casa y fuera de ella. Dificultad para mantener cabeza o tronco contra la gravedad y controlar el movimiento de brazos y piernas.

Escala de inteligencia de Weschler para niños (WISC-V). Evalúa la capacidad intelectual a niños de entre 6 y 16 años. Consta de 15 pruebas que se organizan en tres niveles; capacidad intelectual total, índices primarios (comprensión verbal, visoespacial, razonamiento fluido, memoria de trabajo y velocidad de Procesamiento)

e índices secundarios (razonamiento cuantitativo, memoria de trabajo auditiva, no verbal, capacidad general y competencia cognitiva). Su aplicación permite el detectar altas capacidades, discapacidad intelectual, así como diversos trastornos de aprendizaje.

3. El sistema visual del prematuro

Al nacer, el sistema visual aún no se ha desarrollado totalmente por lo que el niño tiene una agudeza visual limitada. Detecta la luz y tiene un reflejo pupilar adecuado. Entre los 2 y 4 meses de edad coordina ambos ojos y puede fijarse en objetos en movimiento. Hasta esta edad puede presentarse estrabismo intermitente sin significado patológico. A los 6 meses, la acomodación completa su desarrollo y la estereopsis progresa. Entre los 1 y 2 años, la función visual mejora rápidamente a medida que se mielinizan los nervios ópticos y la corteza visual, los cuales completan su desarrollo hacia los 4 años, momento en que la función visual del niño alcanza su nivel adulto.

La prematuridad y gran parte de los eventos adversos coexistentes relacionados con ella constituyen factores de riesgo para el desarrollo de ROP, estrabismo, estereopsis anormal y errores refractivos, y en aquellos de muy bajo peso o extremadamente prematuros existe un riesgo incrementado de alteraciones de la función visual, reducción del campo visual y alteraciones en la integración visual a nivel cerebral (18). A continuación, se detallarán cada una de ellas.

3.1. Retinopatía del prematuro (ROP)

Se caracteriza por un crecimiento anormal de la vasculatura retiniana en respuesta a elevadas concentraciones de aporte de oxígeno externo cuando nace el RNPT, ya que la maduración de la vasculatura de la retina periférica no se completa hasta las semanas 35 a 42 de gestación. La ROP consta de dos fases. La exposición a un alto contenido de oxígeno en el nacimiento del prematuro altera la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) provocando un cese de la vascularización de la retina, quedando la zona periférica avascular (fase vasobliterante). El aumento de la actividad metabólica de la retina postnatal hace que la perfusión sea insuficiente y genera un exceso de VEGF y eritropoyetina (EPO) que resulta en una neovascularización anómala (fase vasoproliferativa). Dicha vascularización puede proliferar hacia el vítreo y provocar edema, hemorragia, formación de tejido fibrovascular y, en última instancia, desprendimiento de retina (19).

Los factores de riesgo más destacados para el desarrollo de ROP son el grado de prematuridad y peso al nacer (cuanto menor peso o más prematuridad más riesgo), el

oxígeno suplementario y transfusiones (al facilitar la disponibilidad de oxígeno), sepsis y otras afecciones como la displasia broncopulmonar, HIC, etc.

La ROP se clasifica en distintos estadios según la gravedad:

- Estadio 1. Línea de demarcación que separa la retina vascular de la avascular (figura 1, foto A).
- Estadio 2. Cresta visible por aumento de volumen y extensión de la línea de demarcación (figura 1, foto B).
- Estadio 3. Crecimiento de tejido vascular fuera de la retina (figura 1, foto C).
- Estadio 4. Desprendimiento parcial de la retina. Se subdivide en 4a (fóvea adherida) y 4b (fóvea desprendida).
- Estadio 5. Desprendimiento total de la retina.

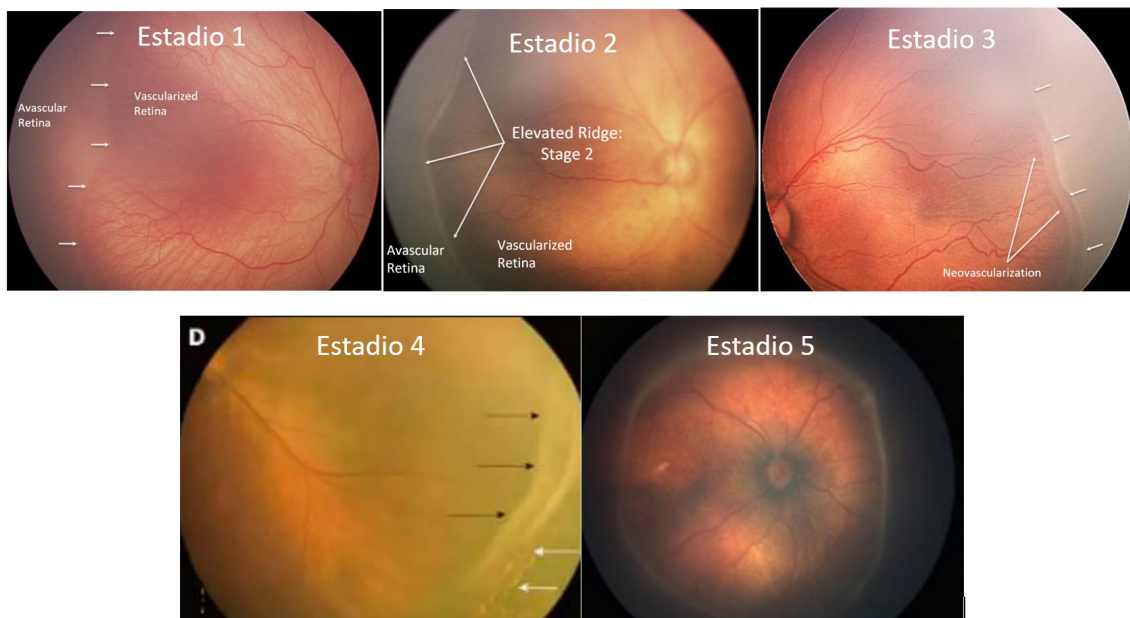


Figura 2. Estadios de ROP (20)

Y en tres zonas en base a su localización (figura 3):

- Zona 1. Área con un radio dos veces la distancia estimada desde el centro del disco óptico hasta el centro foveal.
- Zona 2. Área que se extiende desde el límite de la zona I hasta la ora serrata nasal hasta el ecuador del lado temporal.
- Zona 3. Área en forma de media luna residual de la retina periférica que se extiende más allá de la zona II.

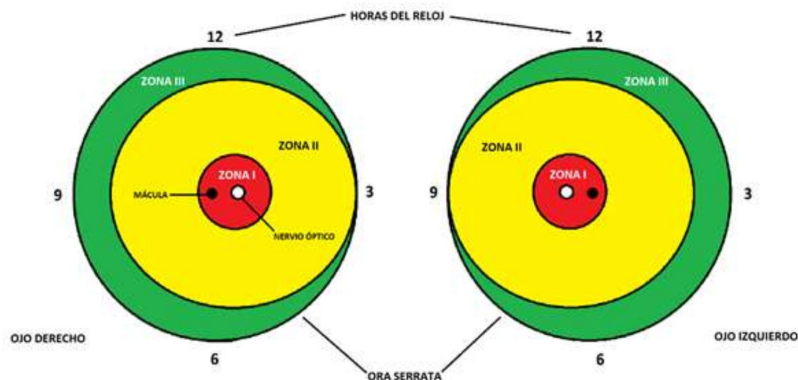


Figura 3. Clasificación internacional de la ROP por zonas (21)

La extensión de la enfermedad se mide en base a las zonas horarias afectadas y permite distinguir:

- Retinopatía umbral. Retinopatía en estadio 3 con presencia de enfermedad plus en zona I o II y que se extiende al menos en 5 horas continuas u 8 horas acumulativas.
- Retinopatía pre umbral. Cualquier retinopatía de la zona 1 que sea menos que la umbral, o en zona II con estadio 2 y enfermedad plus, o zona II con estadio 3 sin enfermedad plus o zona II con estadio 3 con enfermedad plus pero menos de 5 horas continuas u 8 horas acumulativas.
- Retinopatía agresiva del prematuro. Rápido desarrollo de neovascularización patológica y enfermedad grave plus sin que se observe progresión a través de las etapas típicas de ROP.

El término de enfermedad pre plus y plus hacen referencia a la presencia de dilatación y/o tortuosidad de los vasos del polo posterior e indican que hay actividad. Pueden aparecer en cualquier estadio de la enfermedad.

El cribado y diagnóstico se realiza mediante oftalmoscopia indirecta binocular y en función de los criterios establecidos en cada hospital. En el Hospital Universitario Miguel Servet se evalúa a todos los RNPT < 32 EG y/o peso < 1500 g al nacer.

A partir de la revisión de criterios en el estudio Early Treatment of Retinopathy of Prematurity (ETROP) (22) se definieron dos tipos de ROP. El tratamiento está indicado cuando se cumplen los criterios de retinopatía del prematuro tipo 1 (definida como cualquier fase de ROP en zona 1 o 2 con enfermedad plus, o fase 3 en la zona 1 sin enfermedad plus) y seguimiento estrecho en el tipo 2 (definida como ROP grado I o II en zona 1 sin enfermedad plus o ROP grado III en zona 2 sin enfermedad plus)(18).

Los tratamientos de elección incluyen agentes anti-VEGF (anticuerpos monoclonales contra VEGF de administración intraocular) y fotocoagulación con láser diodo de la

retina avascular. Tanto las terapias anti-VEGF como la fotocoagulación tienen una eficacia similar para prevenir la progresión y la recurrencia, pero el tratamiento con láser se asocia a mayor riesgo de efectos adversos estructurales y alta miopía. La terapia anti-VEGF se prefiere para ROP zona 1 y 2 posterior, pero para la zona 2 periférica es más efectivo el láser. Además, el uso de anti-VEGF, especialmente ranibizumab, requiere seguimiento estrecho debido al riesgo de recurrencia tardía y deterioro del desarrollo neurológico (23), que generalmente requiere tratamiento con láser posterior. En prematuros donde hay extensa neovascularización, enfermedad plus, etc. una inyección adyuvante anti-VEGF al final de la terapia con láser puede mejorar la regresión de la ROP y disminuir complicaciones como hifema y hemorragia vítrea (24).

3.2. Estrabismo

Se define como la pérdida de alineación de los ejes visuales al enfocar un objeto. Su prevalencia es mayor en los RNPT que en los RN a término y aumenta en presencia de error refractivo, alta gravedad de ROP, bajo peso al nacer, HIC grave y de la disfunción pulmonar. En niños con parálisis cerebral o LPV la incidencia de estrabismo llega al 50%.

Con frecuencia se presenta como un estrabismo convergente o endotropía, aunque en prematuros de bajo peso aumenta la presencia de otras desviaciones como la exotropía. Aunque tiende a la regresión espontánea, en caso de prolongarse genera discordancia visual al suprimir la imagen del ojo desviado, lo que lo convierte en una de las principales causas de ambliopía (reducción de la visión sin lesión orgánica debido a falta de estimulación en uno o ambos ojos durante el desarrollo visual) (19). Para detectar el estrabismo se realiza el cover test en que el examinador cubre los ojos del niño de forma secuencial y busca una refijación. La presencia de un reflejo rojo asimétrico o el reflejo luminoso corneal de Hirschberg no centrado simétricamente en las pupilas también indican su existencia. En prematuros es imprescindible un control oftalmológico estrecho durante la infancia. El tratamiento consiste en tratar los errores de refracción mediante el uso de lentes, realizar ejercicios ortópticos y promover la estimulación del ojo con peor agudeza visual tapando durante algunas horas, cada día, el ojo de mejor agudeza visual u ojo dominante. En determinados casos de estrabismo es necesaria su corrección quirúrgica.

3.3. Errores de refracción

Se definen como desajustes entre la longitud axial del globo ocular, la acomodación del cristalino y/o la curvatura corneal. Estos errores impiden al ojo enfocar con nitidez

las imágenes sobre la retina, causando visión borrosa. Para un desarrollo visual correcto es imprescindible que ambos ojos reciban imágenes claras, en forma simultánea, e igualmente focalizadas. Durante el desarrollo normal, los RN a término suelen tener una hipermetropía leve o moderada (dioptrías positivas) mientras que entre los niños prematuros hay una mayor prevalencia de miopía (dioptrías negativas).

La miopía se presenta cuando el punto de enfoque queda por delante de la retina, bien porque la córnea tiene demasiada curvatura o la longitud axial del ojo es excesiva. En los prematuros suele aparecer de forma precoz y su incidencia puede llegar hasta el 30% en los prematuros extremos. La causa fundamental de la miopía en los prematuros es un cristalino demasiado grueso (con mucho poder dióptrico). La miopía debe corregirse con lentes cuando su magnitud interfiere con un adecuado desarrollo psicomotor. Además de tener miopía, un 30% de los prematuros tiene anisometropía, es decir la existencia de un poder refractivo diferente en cada ojo (al menos $> 1,5$ dioptrías), lo que contribuye a una ambliopía irreversible si no se trata en edades precoces por debajo de los 9 años de edad (25). La ambliopía (reducción de la agudeza visual de un ojo) se puede clasificar según la agudeza visual (AV) del ojo ambliope. Así, puede ser leve (AV del ojo ambliope es mayor de 0,5), moderada (AV del ojo ambliope entre 0,1 y 0,5) o profunda (AV del ojo ambliope menor a 0,1). Todo niño debe someterse a un examen oftalmológico antes de los 4 años, edad que delimita un buen pronóstico del malo por la plasticidad cerebral del niño. La ambliopía altera la percepción del color, movimientos y contornos, la coordinación visomotora y habilidad para la lectura. El tratamiento depende de la etiología y se basa en la oclusión intermitente del ojo dominante (26).

Los prematuros tienen un riesgo del 40% de presentar astigmatismo: defecto ocular en el que una curvatura no esférica (de la córnea o del cristalino) hace que los rayos luminosos de distintas orientaciones se enfoquen en puntos diferentes provocando una imagen borrosa. Se divide en leve ($<1dp$), moderado (1 a 2dp) y elevado (3 o más dp). El astigmatismo elevado produce un importante desenfoque de la imagen retiniana por lo que también requiere la corrección con lentes ópticos para prevenir la ambliopía.

3.4. Alteración de las vías visuales

En el cerebro hay dos vías principales del procesamiento visual, vía ventral y dorsal, interconectadas entre sí. Ambas reciben información del cortex visual primario en el lóbulo occipital. La vía ventral se proyecta hasta el lóbulo temporal (que proporciona memoria visual facilitando el reconocimiento y la comprensión de lo que se ve), encargándose de la percepción de las formas y color de un objeto, y la dorsal se

proyecta a través de áreas dorsales de la corteza visual y al lóbulo parietal, encargándose de la percepción del movimiento, localización de objetos y del control visomotor. La afectación de cualquiera de estos elementos da lugar a una discapacidad cerebral visual (CVI, del inglés Cerebral Visual Impairment). La CVI se caracteriza por una deficiencia en la agudeza visual bilateral o del campo visual con estructuras oculares generalmente normales y la presencia de una patología cerebral subyacente. Las causas frecuentes para su desarrollo incluyen la encefalopatía hipóxica isquémica, LPV, lesiones cerebrales traumáticas, hipoglucemia neonatal, epilepsia, hidrocefalia, microcefalia, y otras condiciones neurológicas o metabólicas. La clínica visual es muy variable pudiendo manifestarse como una agudeza visual disminuida, campos visuales restringidos, falta de coordinación oculomotora y problemas visuoperceptivos. Dada su coexistencia con otros problemas del neurodesarrollo, como la patología motora e intelectual, no existe una clasificación de los diversos fenotipos de CVI ni tampoco un protocolo de diagnóstico (actualmente es de exclusión) o tratamiento. Aun así, recientemente Chang y colaboradores (27) describieron algunas de las características que presentan los niños con CVI que incluyen: una mayor presencia de efecto de aglomeración (lo que hace que los objetos de la periferia se vean mezclados y borrosos), una “visión ciega”, es decir, una incapacidad para detectar el movimiento en un hemicampo, déficits en la sensibilidad al contraste, que puede verse afectada por la frecuencia espacial del estímulo visual, aumento de la latencia de los movimientos oculares guiados visualmente, como las sacadas (desplazamientos rápidos entre dos puntos de fijación por un estímulo periférico), fotofobia y mirada paradójica a la luz como resultado de una lesión talámica.

Todo ello influye en la atención visual que se ve inevitablemente disminuida puesto que la información visual que no se percibe no puede ser objeto de atención y en la memoria verbal puesto que no hay integración correcta de las funciones implicadas para su generación.

3.5. Herramientas de evaluación oftalmológica

Pruebas de optotipos. Son paneles con letras, números, símbolos o figuras de distintos tamaños que el evaluador señala desde cierta distancia al paciente para que los reconozca. Los elementos que pueda visualizar con cada ojo por separado del paciente determinarán su agudeza visual.

Test de Teller. Dirigido a niños que no colaboran por no adquirir aún el habla o bien padecer algún déficit psicomotor. Consiste en presentar al niño unas láminas que

tienen en un lado unas franjas blancas y negras y en el otro color gris uniforme y ver hacia donde dirige la mirada. El tamaño de las franjas va disminuyendo progresivamente. Mientras el niño sea capaz de distinguir la separación entre dos franjas negras separadas por una blanca, dirigirá su mirada hacia el lado donde éstas se sitúen determinando su agudeza visual. Es subjetivo.

Test de Hirschberg. Evalúa la presencia de estrabismo. Con una linterna se observa si el reflejo corneal está centrado en ambas pupilas o si hay un ojo centrado (ojo fijador) y el otro con el reflejo descentrado en la córnea (ojo estrábico).

Test de Lang. Evalúa la estereopsis. Consta de una lámina con puntos grises y negros que forman tres dibujos 3D y uno en relieve. El examinador le enseña la lámina a unos 40 cm y le pregunta qué ve. Si tiene visión binocular adecuada los verá. Los puntos de corte se expresan en segundos de arco, siendo 200, 400 y 600, que indican buena, moderada y baja estereopsis, respectivamente.

Determinación del estado refractivo. Con oftalmoscopio y adición de gota ciclopéjica para inducir la midriasis y favorecer una correcta exploración. A oscuras se evalúa el reflejo retiniano (presencia de sombras) en cada ojo a una distancia de 45 cm. Se utilizan distintas graduaciones: esfera, que indica el poder dióptrico del lente necesario para corregir la miopía o hipermetropía, cilindro, que corrige el astigmatismo, y eje, que valora la orientación del astigmatismo en grados, hasta conseguir un reflejo adecuado.

Fondo de ojo. Se explorará el segmento anterior (incluyendo córnea, cristalino y cámara anterior) y retina visualizando el nervio óptico, los vasos retinianos, la mácula y la periferia para determinar su integridad.

PreViAs. Cuestionario desarrollado por Pueyo y colaboradores (28,29) para evaluar la capacidad cognitiva visual de niños menores de 2 años. Consta de 30 preguntas de respuesta dicotómica, que cumplimentan los padres o cuidadores, las cuales se agrupan en cuatro áreas:

- Atención visual (AV). Evalúa la capacidad para fijar la mirada y seguir objetos con la vista
- Comunicación visual (CV). Analiza el uso de la visión para interactuar y comunicarse.
- Coordinación visuomotora (CVM). Mide la habilidad para coordinar la vista con los movimientos del cuerpo
- Procesamiento visual (PV). Examina cómo el niño procesa y responde a la información visual.

Cada pregunta se puntúa con 1 punto si la habilidad está presente y 0 si no lo está. La puntuación máxima en la escala es 30. Los resultados del PreViAs se comparan con valores normativos para su interpretación.

Dispositivo para un examen visual integral o DIVE. Desarrollado por Pueyo y colaboradores (30), es un test digital para niños preverbales que mediante un rastreador ocular detecta la posición de la mirada de forma automatizada y precisa. Evalúa agudeza visual y capacidad de detección de contraste. Se comienza con la calibración del dispositivo en la que el niño tiene que fijar y seguir una imagen de dibujos animados en la pantalla. Luego, en la pantalla se muestran cuatro círculos con distinta luminosidad, sobre un fondo gris liso. Uno de los círculos tiene un patrón de franjas de cierto ancho o contraste. Cuando el niño dirige su mirada al círculo correcto se muestra una estrella a modo de recompensa y hará que pase a una prueba más difícil de reconocer, En caso de que no discrimine el patrón y mire otro círculo, la próxima prueba será más sencilla. Es objetivo, adaptativo y elimina el sesgo derivado de la experiencia que tenga o no el examinador.

4. Seguimiento del neurodesarrollo en el prematuro

Las anomalías en el neurodesarrollo de los prematuros son más acusadas cuanto mayor es la prematuridad y menor el peso. Conllevan un alto riesgo de padecer secuelas funcionales dispares como se esquematiza en la figura 3.

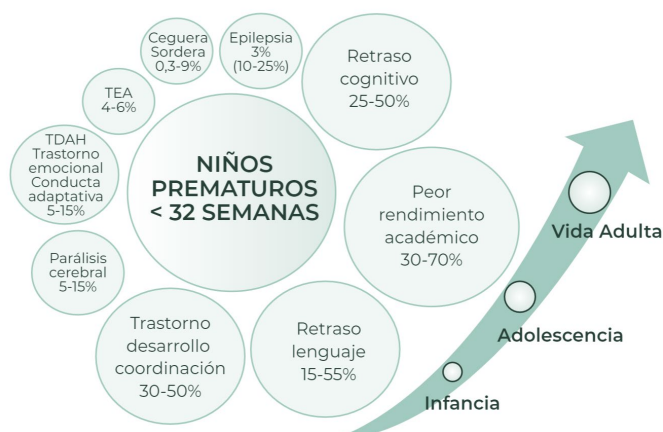


Figura 4. Espectro de secuelas de la prematuridad (3)

La variedad de afectación de las lesiones cerebrales hace que sea complejo determinar la repercusión en los prematuros, especialmente en las formas leves y moderadas. El análisis y seguimiento exhaustivo son las mejores herramientas actuales para determinar el riesgo de un desarrollo neurológico adverso (31). Todo prematuro se incorpora a un programa de seguimiento coordinado (que incluye a su pediatra de atención primaria, los diferentes especialistas, los centros de atención

temprana y el centro escolar) que permita detectar las anomalías de forma temprana y realizar un programa de estimulación y rehabilitación precoz. Se considera, gracias a la plasticidad cerebral, que existe un periodo recuperador aproximadamente hasta los 3 años, condicionado por un correcto manejo del prematuro (nutrición, estimulación adecuada y manejo adecuado de sus patologías). En el hospital deben realizarse al menos dos escalas de evaluación neurológica seriadas, así como las pruebas de cribado pertinentes. Tras el alta hospitalaria, se debe realizar un seguimiento neurológico riguroso que permita un adecuado seguimiento de su desarrollo, mediante las pruebas y escalas que cada profesional considere más adecuadas a la situación del RNPT, en especial en aquellos muy prematuros o con prematuridad extrema. Cualquier confirmación de alteración en el neurodesarrollo deberá ser indicación de intervención por parte del pediatra de atención primaria, los especialistas y servicios de Atención Temprana (AT). En la edad escolar, los encargados de la detección y seguimiento de posibles problemas serán llevada a cabo, además, por los equipos de orientación escolar.

En cuanto al seguimiento oftalmológico, debe realizarse un cribado de ROP mediante oftalmoscopia indirecta binocular a todo RNPT que cumpla criterios de riesgo según su EG y/o peso al nacer e individualizarse según las afecciones encontradas y/o su evolución. Se recomienda realizar una revisión oftalmológica a los 6 meses, entorno al año, a los 2-3 años y 5 años y después, seguimiento anual. Además de las dificultades ya descritas, existen una serie de consecuencias a largo plazo y no tan evidentes que se instauran a lo largo de la infancia de los prematuros:

Retraso cognitivo y peor rendimiento académico. Los prematuros tienen mayor riesgo de obtener puntuaciones bajas en pruebas cognitivas estandarizadas (retraso grave si menos de 2 desviaciones estándar -DE- y moderada si la desviación está entre 1 y 2 DE). Entre las anomalías más frecuentes están incluidas la dificultad del equilibrio, torpeza motora y deterioro de la coordinación visomotora en edad preescolar, que en la edad escolar pueden derivar en problemas de aprendizaje (mayor dificultad de aprendizaje en lectura, matemáticas y memoria de trabajo)(32) y necesidad de intervención por parte de servicios educativos especializados, así como de otros recursos adicionales (adaptación curricular, apoyo con logopeda, fisioterapia, etc.).

Retraso en el lenguaje y comunicación. Hay mayor riesgo de retraso en la adquisición del lenguaje expresivo y/o receptivo, en la articulación, en la memoria verbal a corto plazo y en la comprensión gramática (33).

Trastornos comportamentales. Algunos estudios constatan mayor incidencia de TEA, TDAH y otros problemas de regulación emocional y social al comparar prematuros con los nacidos a término (34,35).

Deficiencias sensoriales. Aunque ya mencionamos la implicación del sistema visual es importante recordar que no es la única anomalía sensorial que puede desarrollarse. La audición también es un elemento importante en el aprendizaje y desarrollo de habilidades del niño, por lo que es lógico que anomalías auditivas (como la hipoacusia neurosensorial) influya negativamente en el desarrollo de otras áreas cognitivas y en última instancia, en el rendimiento escolar.

OBJETIVOS

El objetivo principal es describir el desarrollo neurocognitivo de los niños con antecedente de prematuridad, así como encontrar marcadores precoces, en los primeros meses de vida, de un desarrollo neurológico desfavorable.

Como objetivos secundarios se plantean:

- Describir la prevalencia de los principales eventos adversos acontecidos en la edad neonatal a los niños con antecedente de prematuridad.
- Describir la prevalencia de los diferentes trastornos del neurodesarrollo que desarrollan en la infancia.
- Identificar parámetros biológicos neonatales que se relacionan con un peor neurodesarrollo
- Evaluar el impacto de determinadas lesiones del SNC, objetivadas en ecografía transfontanelar neonatal, en el neurodesarrollo infantil .

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio y participantes

Estudio de cohortes prospectivo a partir de datos obtenidos de 211 historias clínicas de niños nacidos prematuros (<37 semanas de gestación) en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMS) y reclutados en la consulta de Oftalmología Pediátrica del HUMS. Como criterios de inclusión se seleccionaron niños nacidos entre 2011 y 2020 que tuvieran un control del neurodesarrollo al nacimiento y un seguimiento oftalmológico y pediátrico en el HUMS. Se excluyeron aquellos prematuros en los que no había datos en la historia clínica del nacimiento y/o un seguimiento mínimo, ya sea por traslado o pérdida de contacto con los pacientes.

2. Recogida de datos

Toda la información perinatal, neonatal e infantil se obtuvo de la base de datos diseñada para el estudio de cohortes al inicio del reclutamiento. Esta base de datos fue completada con la información relativa al neurodesarrollo para el presente trabajo fin de grado. En las tablas 1, 2 y 3 se detallan todas las variables.

Variable	Tipo de variable	Unidad/Categorías
Sexo	Cualitativa dicotómica	Hombre, Mujer
Edad	Cuantitativa discreta	Años
Edad Gestacional (EG)	Cuantitativa discreta	Semanas
Tipo de parto	Cualitativa dicotómica	Único, Múltiple
Peso al nacer	Cuantitativa continua	Gramos (g)
Apgar 1 minuto	Cuantitativa discreta	Puntuación 0 a 10
	Cualitativa dicotómica	Normal (7-10), Patológico (<7)
Apgar 5 minutos	Cuantitativa discreta	Puntuación 0 a 10
	Cualitativa dicotómica	Normal (7-10), Patológico (<7)
Displasia broncopulmonar	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico (0. Sí, 1. No)
Enterocolitis necrotizante	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico (0. Sí, 1. No)
HIV	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico (0. Sí, 1. No)
LPV	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico (0. Sí, 1. No)
Encefalopatía hipóxico isquémica	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico (0. Sí, 1. No)
Infección perinatal	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico (0. Sí, 1. No)
Apneas	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico (0. Sí, 1. No)
Anemia neonatal	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico (0. Sí, 1. No)
Días de intubación	Cuantitativa discreta	Número de días

Días de CPAP	Cuantitativa discreta	Número de días
ROP	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico (0. Sí, 1. No)

Tabla 2. Variables demográficas y perinatales

Variable	Tipo de variable	Unidad/Categorías
Eco TF neonatal	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico (0. Normal, 1. Patológica)
Asimetría VL	Cualitativa dicotómica	Presencia (0. Sí, 1. No)
Vasodilatación ventricular	Cualitativa dicotómica	Presencia (0. Sí, 1. No)
Hiperecogenicidad Periventricular	Cualitativa dicotómica	Presencia (0. Sí, 1. No)
HIV	Cualitativa ordinal	0. No, 1. grado I, 2. II, 3. III y 4. IV
Vasculopatía lenticuestrada	Cualitativa dicotómica	Presencia (0. Sí, 1. No)
Prueba de imagen	Cualitativa nominal	0. Eco 1. TC 2. RM
Adelgazamiento parénquima cerebral	Cualitativa dicotómica	Presencia (0. Sí, 1. No)
Diagnóstico neurológico	Cualitativa dicotómica	Presencia (0. Sí, 1. No)
PCI	Cualitativa ordinal	0. No 1. Diparesia 2. Hemiparesia 3. Tetraparesia 4. Sin especificar
	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico (0. Sí, 1. No)
Déficit de atención	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico (0. Sí, 1. No)
TEA	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico (0. Sí, 1. No)
Hipoacusia	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico (0. Sí, 1. No)
Otros trastornos del	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico (0. Sí, 1. No)

neurodesarrollo (problemas del lenguaje, retraso psicomotor, trastornos de la lectura, discapacidad cognitiva)		
Escolarización	Cualitativa ordinal	0. Normal 1. Leves 2. Importantes (adaptación curricular, repite curso o educación combinada)
	Cualitativa dicotómica	Dificultades escolares (0. Sí, 1. No)

Tabla 3. Variables neurológicas

Variable	Tipo de variable	Unidad/Categorías
TMP	Cuantitativa discreta	Ciclos por grado
Test Lang	Cuantitativa continua	Segundos de arco
Motilidad Ocular Extrínseca	Cualitativa nominal	0. Normal 1. Nistagmus 2. Estrabismo
Esfera Ojo D y Ojo I	Cuantitativa continua	Dioptrías (dp)
	Cualitativa nominal	0. Emotropía 1. Miopía 2. Hipermetropía
Cilindro Ojo D y Ojo I	Cuantitativa continua	Dioptrías (dp)
	Cualitativa ordinal	0. No 1. Leve 2. Moderado 3. Alto
Fondo de ojo	Cualitativa dicotómica	0. Normal 1. Patológico
PreViAs total	Cuantitativa discreta	Puntuación 0-30
PreViAs AV	Cuantitativa discreta	Puntuación 0-11
PreViAs CV	Cuantitativa discreta	Puntuación 0-5
PreViAs CVM	Cuantitativa discreta	Puntuación 0-13
PreViAs PV	Cuantitativa discreta	Puntuación 0-20

Tabla 4. Variables visuales

3. Búsqueda de artículos

Se realizó una revisión bibliográfica acerca de la prematuridad, sus eventos adversos concomitantes y consecuencias a corto y largo plazo para el desarrollo neurológico y visual. Para ello se procedió a la búsqueda de artículos en la base de datos Pubmed y Google Scholar utilizando las palabras claves “cerebral visual impairment”, “retinopathy of prematurity”, “neurodevelopmental outcomes in preterms”, “preterm birth”, “preterm brain injury”, “periventricular leukomalacia”, “intraventricular hemorrhage”, “cerebral palsy” y “visual development”. Se excluyeron aquellos artículos que no fueran en español o inglés y cuyo texto completo no fue posible adquirir.

Además, se extrajo información de la Sociedad Española de Neonatología (SENEO) y Asociación Española de Pediatría (AEP).

4. Análisis estadístico

Una vez recogidos toda la información en una base de datos de Excel 2021, se procedió a volcar la información al programa informático Statistical Package for the Social Sciences (SPSS versión 22.0, Inc., Chicago, IL, USA) para realizar el análisis estadístico. Una vez hecho esto y considerando los datos perdidos se consideraron como ausencia de característica en los análisis para evitar ciertos sesgos se procedió con el análisis de estadística descriptiva e inferencial.

Para describir la muestra se realizó un análisis descriptivo (frecuencias, medidas de tendencia central y de dispersión) de las distintas variables perinatales. También se utilizó para analizar la prevalencia de los distintos trastornos del neurodesarrollo y visuales. Para estudiar la asociación entre variables de desarrollo neural y visual y los eventos adversos perinatales se dividió la muestra en base al grado de prematuridad y tipo de lesiones halladas en la ecografía TF neonatal. Para el análisis de influencias a largo plazo, se optó por la división de la muestra en base a la existencia o no de un diagnóstico neurológico (presencia de déficit de atención, TEA, PCI u otros trastornos) en el caso del neurodesarrollo, y en grado de prematuridad y resultados del PreViAs para el desarrollo visual. Se comprobó el ajuste a la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov decidiendo por el uso de pruebas no paramétricas.

Para evaluar la relación entre variables cualitativas se utilizó la Chi-cuadrado y si se objetivó asociación se midió la fuerza de la misma mediante la V de Cramer utilizando los siguientes criterios: Muy Débil (< 0,10); Débil (0,10 a 0.19); Moderada (0.20 a 0.39); Fuerte (0.40 a 0,60) y Muy fuerte (>0,60). Para evaluar la relación entre

variables cuantitativas independientes se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, en función de las características y distribución de las mismas.

Para comparar dos muestras independientes cuantitativas u ordinales se utilizó U de Mann Whitney y el test de Wilcoxon para muestras relacionadas.

Se utilizó la prueba de Friedman para evaluar el efecto de un factor con más de tres niveles en medidas repetidas (como el PreViAs a los 9, 15 y 24 meses). Y pruebas de regresión logística binaria para concluir causalidad en variables dependientes categóricas y regresión logística ordinal en variables cualitativas ordinales. En el cálculo de OR se utilizó el criterio 1 no hay efecto, <1 menor probabilidad de resultado, >1 mayor probabilidad de resultado. El rango además no debe incluir 0. En todas las pruebas se utilizó $p < 0,05$ como mínimo para considerar significativas las pruebas.

5. Aspectos éticos

Todos los datos se recogieron en una base de datos anonimizada de manera que sólo los integrantes del proyecto tuvieron acceso a la historia clínica de los participantes evitando la inclusión de datos identificativos de cualquiera de ellos. Los padres o tutores de los niños firmaron un consentimiento informado escrito aceptando su participación en el estudio, el cual ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA).

RESULTADOS

La muestra se compuso de 211 nacidos prematuros (< 37 semanas de gestación), de los cuales 113 son varones y 88 mujeres, con fechas de nacimiento entre 2011 y 2020. En el momento actual la edad de los niños oscila entre 4 y 14 años, con una media de 9,63 años.

1. Resultados perinatales

El 7,1% de las madres fumaban. El 56,9% de los embarazos fueron de gestación única y el 43,1% múltiple. La EG osciló entre las 24 y 36 semanas de gestación, siendo extremadamente prematuros el 30,3%, muy prematuros el 52,4% y moderadamente prematuros el 17,1%, respectivamente. El peso medio de los prematuros al nacer fue de 1190,81 g. La mayoría de los prematuros obtuvieron un Apgar al minuto y a los 5 minutos de 8 y 9 respectivamente, sin embargo, se objetivó que el 54% de ellos tuvo un Apgar patológico (Apgar inferior a 7) al minuto y el 13,8% a los 5 minutos. La asimetría negativa en la edad, Apgar a 1 y 5 minutos indica que una distribución con más valores hacia el extremo inferior. La media de días de intubación fue de 9,02 días

mientras que para el uso de CPAP fue de 14,55 días. Todos estos datos están detallados en la tabla 5.

	Edad	EG	Peso RN	Apgar 1 min	Apgar 5 min	Días Intubación	Días CPAP
Media	9,6	29,08	1190,85	5,97	8,08	9,02	14,55
Desviación estándar	2,31	2,67	404,38	2,56	1,73	15,26	15,54
Asimetría	-0,82	0,09	1,07	-0,49	-1,53	2,24	1,58
Curtosis	-0,05	-0,54	2,65	-0,79	3,28	5,02	3,86
Mínimo	4,03	24	480	0	0	0	0
Máximo	13,49	36	3200	10	10	77	93

Tabla 5. Estadísticos descriptivos neonatales

La frecuencia (en porcentaje) de eventos adversos neonatales en los prematuros se esquematiza en la figura 5.

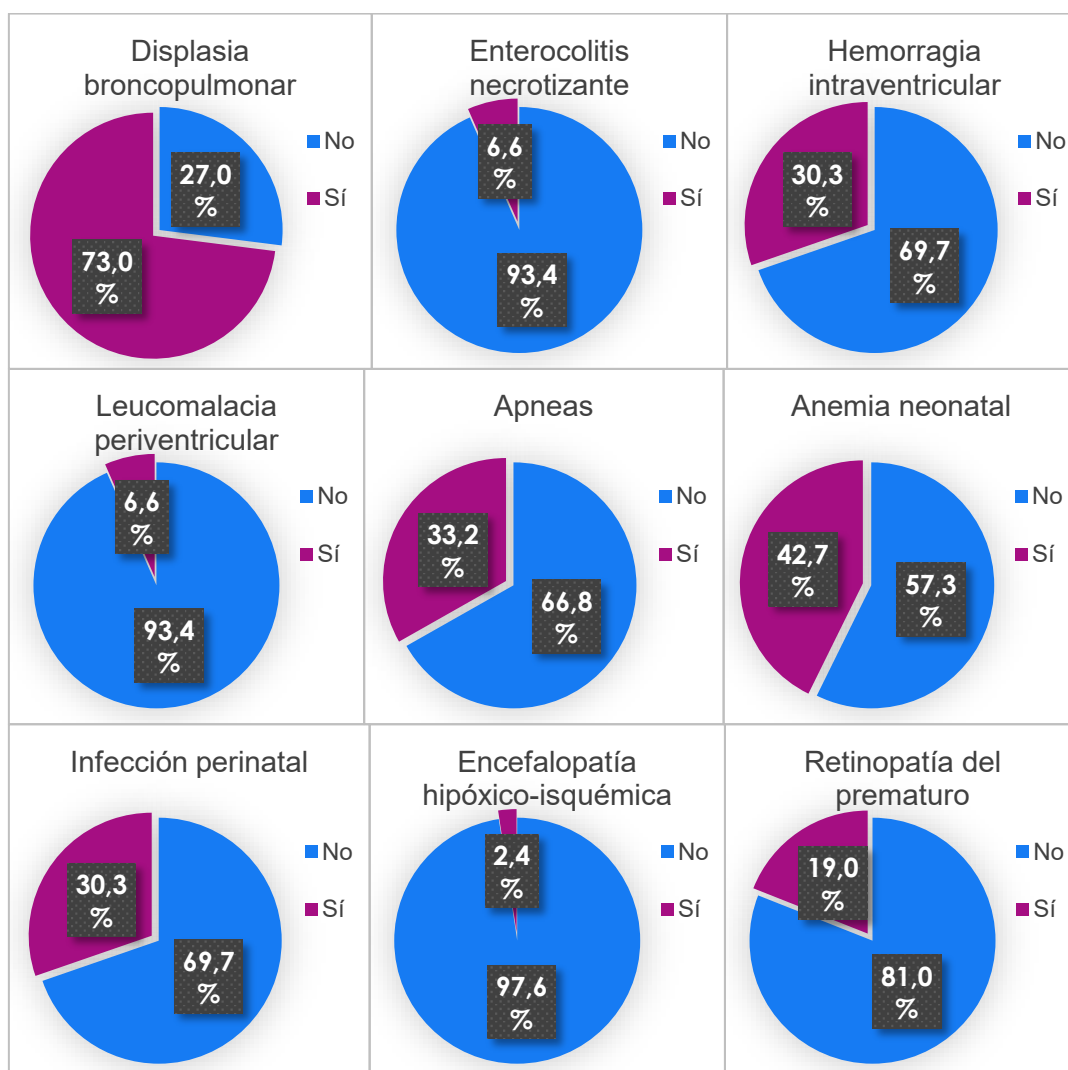


Figura 5. Gráficos de sectores con % de los diferentes eventos adversos neonatales

En cuanto a la ecografía TF, el 51,2% de los prematuros (n=108) presentó una imagen patológica al nacimiento, cuya frecuencia por tipo de hallazgo se muestra en la tabla 2.

	Eco TF neonatal patológica (n=108)	
	Frecuencia	Porcentaje
Asimetría ventrículos laterales	23	10,8%
Vasodilatación ventricular	39	18,5%
Hiperecogenicidad periventricular	62	29,4%
Hemorragia interventricular	68	32,2%
Vasculopatía Lenticulo-estriada	3	1,4%

Tabla 6. Frecuencia y % de los distintos hallazgos patológicos en la Eco TF neonatal.

En la tabla 7 se observa cómo existe mayor frecuencia de imagen patológica cuanto mayor es el grado de prematuridad, lo que indica una alta prevalencia de anomalías cerebrales en los recién nacidos más prematuros. Para analizar la asociación entre estas variables se realizó la prueba de Chi cuadrado y se comprobó la existencia, intensidad y significancia de la asociación. Los resultados indican una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y de intensidad moderada (V Cramer 0,38) entre el grado de prematuridad y la eco TF neonatal. Profundizando en los análisis se observó que la asociación es consistente y moderada para los hallazgos de vasodilatación ventricular (V de Cramer 0,26; $p < 0,001$) y grado de HIV (V de Cramer 0,33; $p < 0,001$), sin embargo, no lo es para el resto de hallazgos.

Se observa la predominancia de casos de HIV más severa (Grado III y IV) en los extremadamente prematuros. También, una mayor presencia de vasodilatación ventricular cuanto más prematuridad (Figura 6).

Grado de prematuridad	Eco TF		Total
	Normal	Patológica	
Extremadamente prematuro	13	51	64
Muy prematuro	69	41	110
Moderadamente prematuro	22	15	36
Total	104	107	211

Tabla 7. Relación entre el grado de prematuridad y resultado de la eco TF.

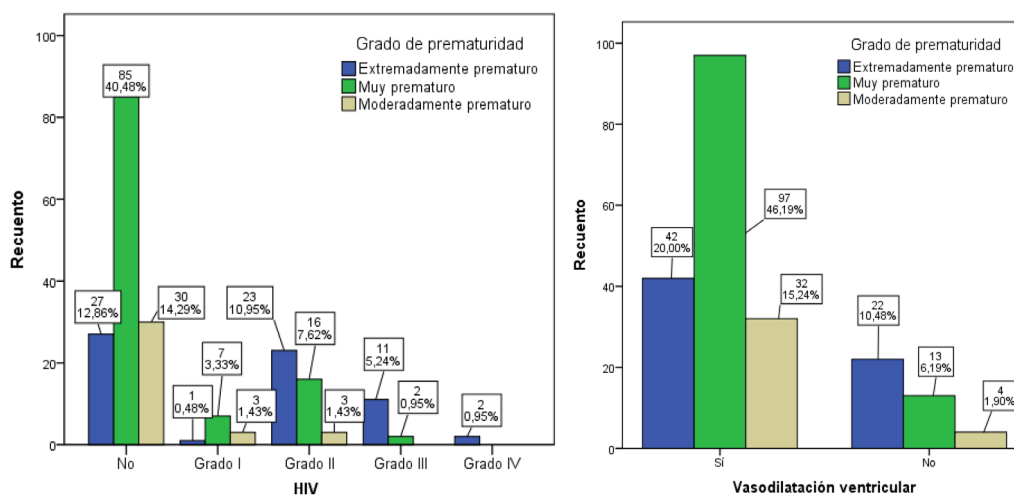


Figura 6. Frecuencia y % de los distintos grados de HIV (izquierda) y de vasodilatación ventricular (derecha) en función del grado de prematuridad

De igual modo, se analizó la asociación entre el grado de prematuridad y los distintos eventos adversos (tabla 8), concluyendo que existe una asociación significativa y moderada/fuerte entre prematuridad y los eventos adversos: ROP, displasia broncopulmonar, HIV, infección perinatal, apneas y anemia (V de Cramer entre 0,4 y 0,5). Existe una asociación moderada y significativa entre prematuridad y enterocolitis necrotizante y LPV, sin embargo, debido al bajo recuento de casos en estas variables, los resultados deben interpretarse con cautela. Observando las frecuencias se constata, además, que los extremadamente prematuros tienen tasas más altas de casi todos los eventos adversos neonatales.

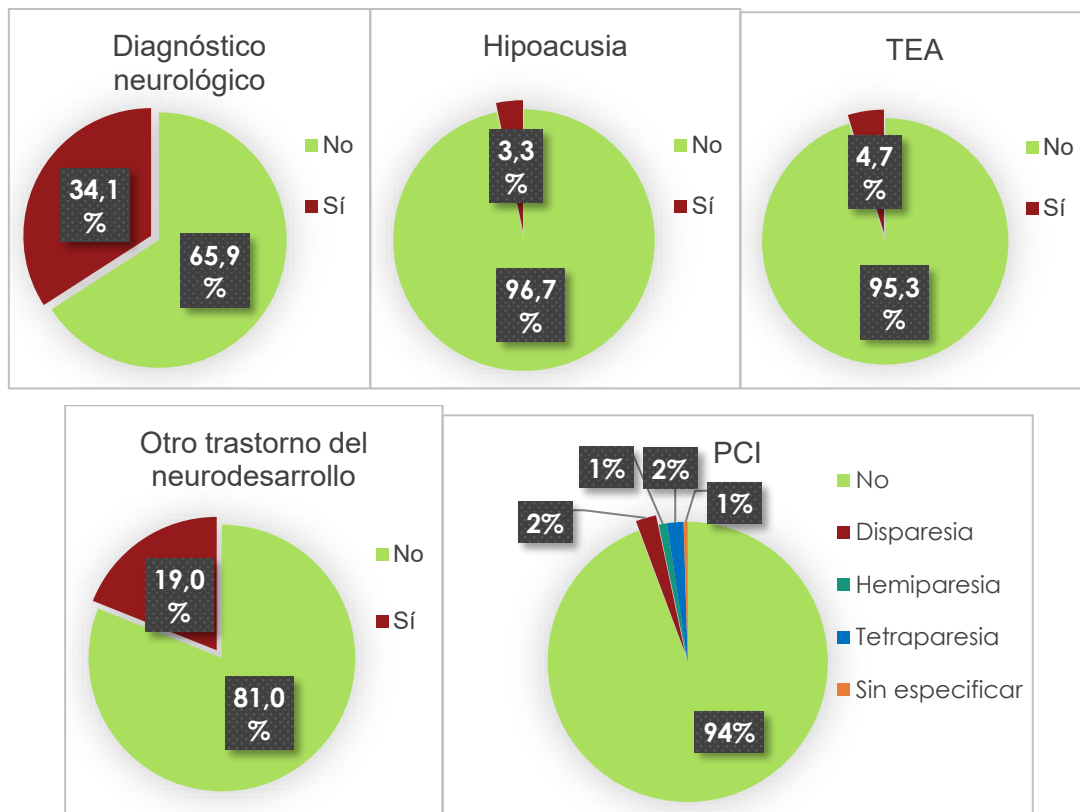
	Grado prematuridad			Total	Pruebas estadísticas	
	Ext. Prematuro	Muy prematuro	Mod. Prematuro		V Cramer	Valor p
	64	110	37	211		
Displasia broncopulmonar	38/64 59,3%	17/110 15,4%	2/37 5,4%	57/211 27%	0,538	<0,001
Enterocolitis necrotizante	12/64 18,7%	2/110 1,8%	0/37 0%	14/211 6,6%	0,338	<0,001
Hemorragia intraventricular	41/64 64%	22/110 20%	1/37 2,7%	64/211 30,3%	0,501	<0,001
Leucomalacia periventricular	9/64 14%	5/110 4,5%	0/37 0%	14/211 6,6%	0,225	0,023
Infección perinatal	39/64 60,9%	23/110 20,9%	2/37 5,4%	64/211 30,3%	0,458	<0,001
Encefalopatía	4/64	1/110	0/37	5/211	0,177	0,068

hipóxicoisquémica	6,2%	0,9%	0%	2,3%		
Apneas	39/64 60,9%	28/110 25,4%	3/37 8,1%	70/211 33,1%	0,450	<0,001
Anemia	46/64 71,8%	40/110 36,3%	4/37 10,8%	90/211 42,6%	0,459	<0,001
ROP	32/64 50%	8/110 7,2%	0/37 0%	40/211 18,9%	0,577	<0,001

Tabla 8. Frecuencia y porcentaje de los distintos eventos adversos según el grado de prematuridad

2. Resultados del neurodesarrollo a largo plazo

En la figura 7 se esquematiza la prevalencia de las distintas patologías del neurodesarrollo en la infancia. Destaca la presencia del 65,9% de prematuros con un diagnóstico neurológico, sin embargo, sólo el 17,1% presentó una imagen radiológica (Eco, TC o RM) patológica en la infancia. El 27% de los prematuros desarrolló déficit de atención (sin o con hiperactividad) y destaca el 19% con un trastorno del neurodesarrollo distinto. Asimismo, el 28% presentó dificultades escolares en la infancia. El 42,7% de los niños necesitó intervención en AT y un 22,7% revisiones.



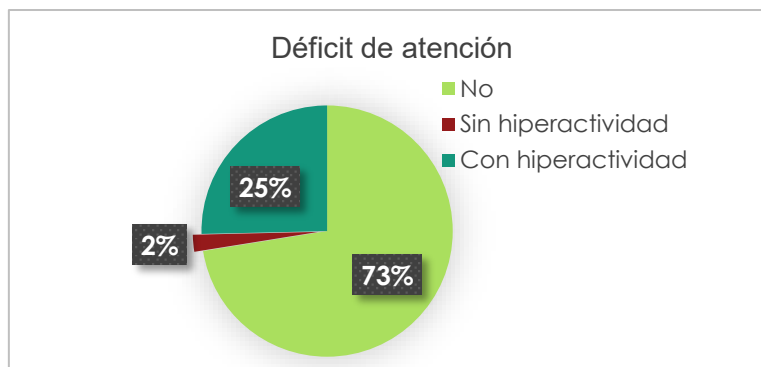


Figura 7. Prevalencia de los problemas del neurodesarrollo en la infancia

Se buscó analizar el impacto de las lesiones cerebrales en un neurodesarrollo desfavorable para lo cual se llevaron a cabo distintos análisis de correlación y regresión.

Para el déficit de atención se observó una correlación moderada con HIV (40%, 7; V de Cramer 0,27; $p < 0,05$). Se procedió con análisis de regresión para explicar la relación entre HIV y el déficit de atención, demostrando que padecer HIV confiere un riesgo de 1,67 veces más para desarrollar déficit de atención (OR 1,67; $p 0,02$).

Para el desarrollo de PCI se encontró asociación moderada y significativa (V de Cramer 0,23 y $p < 0,05$) con la existencia de una eco TF patológica, de una vasodilatación ventricular y de LPV. La asociación fue fuerte con el adelgazamiento del parénquima (V de Cramer 0,54; $p < 0,001$) y moderada con la presencia de una prueba patológica en la infancia (V de Cramer 0,30; $p < 0,001$).

Para el TEA y otros trastornos del neurodesarrollo no se encontraron datos significativos.

Para valorar la importancia de los factores perinatales adversos, distintos de las lesiones cerebrales, en un neurodesarrollo desfavorable se dividió a los prematuros según la existencia o no de un diagnóstico neurológico de alteraciones del neurodesarrollo y se realizaron pruebas de U de Mann Whitney para comparar las medias en la edad gestacional, peso al nacer y existencia de HIV (tabla 9). Se observó que hay diferencias significativas entre los grupos ($p < 0,05$). Aquellos prematuros con un diagnóstico neurológico tuvieron menor peso y EG al nacer (Mediana 1000; Rango 1920 y Mediana 28; Rango 12, respectivamente) en comparación con los que no tuvieron un diagnóstico neurológico (Mediana 1300; Rango 1790 y Mediana 30; Rango 10, respectivamente), y mayor incidencia de HIV (hasta 3,4 veces más riesgo). Se realizaron comparaciones con Chi cuadrado para las variables categóricas encontrando que, para displasia broncopulmonar, anemia, infección perinatal y apgar a los 5 min, los resultados fueron significativos (Chi cuadrado entorno a 6; V de Cramer 0,25; $p < 0,05$).

Variable	Diagnóstico neurológico normal	Diagnóstico neurológico patológico	P (U Mann Whitney)
EG	30 (10)	28(12)	<0,001
Peso al nacer	1300 (1790)	1000 (1920)	<0,001
HIV	0 (4)	0 (4)	0,019

Tabla 9. Mediana y rango de los grupos en base al diagnóstico neurológico

3. Resultados del desarrollo visual en la infancia

El seguimiento del desarrollo visual solo se completó en todos los niños hasta los 2 años de edad. La media del test de la mirada preferencial (TMP) fue de 5,22 cpg e indica la agudeza visual de los prematuros. En cuanto al test de Lang, la media obtenida reflejó una estereopsis promedio moderada (485,20 segundos de arco). Como en la variable anterior, se observa gran variabilidad de resultados.

Respecto a los resultados en los distintos defectos de refracción, tanto para ojo derecho (OD) como para el izquierdo (OI), en general, se observan valores promedios similares entre ambos ojos, sin embargo, bastantes dispersos en el grupo. Analizando las frecuencias, se constata que hay un 6,9% de niños con emetropía, 6,9% con miopía y 86,2% con hipermetropía para OD y de 6,9% de emetropía, 5,4% de miopía y 87,7% de hipermetropía para OI. De igual modo, se observa una frecuencia de astigmatismo elevada (casi la totalidad de los niños 97,5%), con un 54,3% de astigmatismo moderado (1 a 2 dp) y 8,6% de astigmatismo alto (3 o más dp). Ello concuerda con la evidencia existente de una hipermetropía fisiológica y condición de astigmatismo común que en muchos casos regresa con el desarrollo del ojo.

La MOE y el FO fueron normales en casi todos los casos. Sólo se observó un 3,8% de anomalías en MOE (nistagmus, estrabismo, ojos en sol poniente) y 2,8% de FO patológicos (palidez papilar, coloboma corio-retiniano, pliegue falciforme).

Se realizaron las pruebas de Friedman y Wilcoxon para estudiar si las diferencias entre las puntuaciones de las áreas cognitivas medidas en el cuestionario PreViAs (AV, CV, CVM y PV) así como su puntaje total (PreViAs total), en los distintos momentos (9,15 y 24 meses), eran estadísticamente significativas. La tabla 8 muestra que sí lo son, salvo para AV a los 9 y 15 meses ($p > 0,05$).

Para comparar si los resultados de las áreas son distintos según la EG se realizaron pruebas cruzadas, sin embargo, no se evidenciaron diferencias significativas.

Se realizaron estudios de regresión para ver la posible influencia de las áreas del PreViAs en la existencia de un diagnóstico neurológico posterior. Parece que existe una relación entre el desarrollo visual en las fases precoces de la vida y el neurodesarrollo posterior. Se observa una relación principalmente con la AV y la

puntuación global a los 9 meses, observando que puntuaciones más altas de AV y totales se correlacionan con una menor probabilidad de una alteración del neurodesarrollo en fases posteriores de la infancia (OR -1,34; $p < 0,001$ y OR -1,43; $p < 0,001$, respectivamente). Para el área CMV la relación fue directa (OR 0,59; $p < 0,05$). De igual modo, a los 15 meses las áreas AV (OR -1,348; $p < 0,001$), PV (OR -1,34; $p < 0,001$) y totales (OR -1,73; $p < 0,05$) parecen ser significativas.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se demuestra la alta tasa de trastornos del neurodesarrollo a la que se enfrentan los niños con antecedente de prematuridad y su asociación con determinados eventos perinatales como son la anemia neonatal, la infección perinatal y la displasia broncopulmonar, presente hasta en el 70% de los prematuros. Los pretérminos se enfrentan una variedad de desafíos y complicaciones debido a su inmadurez fisiológica y anatómica al momento del nacimiento pudiendo afectar a diferentes sistemas y aparatos. A nivel sistémico, además de los problemas respiratorios, cuentan mayor riesgo de padecer problemas cardiovasculares, como la persistencia del ductus, gastrointestinales, como la enterocolitis necrotizante, metabólicos e inmunohematológicos (mayor riesgo de infecciones, anemia). Eventos que en conjunto favorecen un peor desarrollo. A nivel neurológico, los pretérminos presentan mayor frecuencia de lesiones de la sustancia blanca y hemorragia intraventricular, lo que puede conducir a largo plazo al desarrollo de trastornos neurocognitivos y conductuales, que fluctúan desde déficits leves de las funciones cognitivas hasta retraso grave en el desarrollo psicomotor (36). También influyen en la prematuridad y por tanto en su desarrollo neurocognitivo otras condiciones perinatales como enfermedades maternas graves, la multiparidad, alteraciones placentarias, técnicas de reproducción asistida, etc. El neurodesarrollo del prematuro también se ve afectado por el propio manejo asistencial, como por ejemplo la necesidad de corticoides u oxígeno.

En nuestro estudio el 51,2% de los niños presentó alguna anomalía en la ecografía TF neonatal. Se objetivó que los niños con menor peso al nacer y menor EG tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar eventos perinatales adversos y lesiones cerebrales que conllevan, a largo plazo, al desarrollo de problemas neurológicos y conductuales. Los hallazgos de hiperecogenicidad periventricular y hemorragia interventricular, en especial grados II y III, fueron las más prevalentes, presente hasta en el 30% de los casos. De igual modo, se observó que en niños con un trastorno del neurodesarrollo en la infancia habían presentado con mayor frecuencia HIV en el

periodo neonatal (8). En un reciente metaanálisis realizado por Philippa Rees y colaboradores (37) acerca de las consecuencias de las lesiones neurológicas en prematuros hasta los 36 meses de edad se concluyó que existe mayor riesgo de parálisis cerebral, discapacidad visual y auditiva, así como un deterioro cognitivo de moderado a grave después de una HIV de grado I/II. En el presente estudio hubo correlación entre HIV y déficit de atención y entre PCI y diversas anomalías cerebrales.

En cuanto a las LSB, la literatura describe una baja frecuencia de LPV y aumento de lesiones difusas, dato que aquí, ya sea por el pequeño tamaño muestral o por la dificultad de su evaluación con la ecografía neonatal, no se ha podido corroborar.

Otro estudio encontró que, si bien los hallazgos de resonancia magnética patológicos se asociaron con resultados del desarrollo neurológico a los dos años de edad, dichas correlaciones no persistieron a largo plazo (38), lo cual parece coherente con los análisis de este estudio, pues, aunque la tasa de trastornos del neurodesarrollo fue elevada, solo el 17% de los niños tuvo un estudio de imagen radiológica patológica durante la infancia frente al 51,2% de alteraciones en la ecografía TF neonatal.

A lo largo del seguimiento de los niños un 65,9% presentó algún tipo de trastorno del neurodesarrollo en la infancia. Las condiciones más prevalentes fueron déficit de atención (27%) seguido de otros trastornos del desarrollo, que incluyen problemas del lenguaje, lectura, retraso psicomotor y discapacidad cognitiva (19%). La prevalencia de parálisis cerebral fue del 6%. La Sociedad Española de Neonatología reportó una frecuencia de un 5-15% de PCI y 15-20% de trastornos del neurodesarrollo (3), datos que son coherentes con los descritos en el estudio. Además, la tasa de estos trastornos era mayor cuanto menor EG y menor peso tuvo el niño.

Respecto al desarrollo visual, estudios previos han indicado que los errores refractivos como la miopía y el astigmatismo son comunes en niños prematuros (18), pero muchos de estos problemas pueden mejorar con la maduración ocular y las intervenciones tempranas. En este estudio hubo una tasa elevada de hipermetropía y astigmatismo.

Los niños nacidos muy prematuros tienen un mayor riesgo de sufrir un desarrollo visual y neurológico anormal en comparación con los niños nacidos a término (18,39) Clásicamente la prematuridad se asocia con la ROP, presente en un 19% de los niños analizados. Aunque hay estudios que indican una disminución de los casos de discapacidad visual secundarios a ROP y un aumento de la CVI, que sería actualmente la primera causa de deficiencia visual (40). Esta condición se manifiesta

de diversas formas, entre ellas, campos visuales reducidos, sensibilidad al contraste alterada y déficits en el procesamiento visual cortical, que no son detectados de forma rutinaria.

Otro elemento valorado en el presente estudio fueron los problemas escolares (presente hasta en el 28% de los casos) y necesidad de asistencia a AT (con una tasa de necesidad de intervención del 34,6%) por parte de los prematuros, que es significativamente mayor cuanto mayor es la prematuridad.

Entre las limitaciones del estudio, es necesario en el futuro completar parte de la información relativa a estos niños y realizar análisis multivariante que nos permitan identificar marcadores precoces de daño, puesto que la información actual limita los hallazgos. Además, la heterogeneidad de las complicaciones y la difícil categorización de los problemas escolares u otras variables indicativas de neurodesarrollo adverso a largo plazo puede haber influido en los resultados. Es necesario seguir recogiendo información rigurosa acerca de los eventos en la infancia para estudiar sus efectos. También queda pendiente la necesidad de realizar un seguimiento estrecho de los niños que acuden a AT para ver qué tipo de intervenciones son más eficaces, puesto que numerosos estudios constatan que la inclusión en AT de los prematuros parece ser eficaz para mejorar el desarrollo neurológico, pero no concluyen cuáles son mejores (41).

Por todo lo expuesto, se necesita seguir investigando de manera rigurosa y secuencial el neurodesarrollo postnatal de los prematuros para esclarecer en detalle el grado y forma en que los distintos elementos interaccionan condicionando un resultado desfavorable.

CONCLUSIONES

Los prematuros con antecedentes de prematuridad se enfrentan a una elevada tasa de trastornos del neurodesarrollo.

Los trastornos del neurodesarrollo más frecuentes a largo plazo incluyen TDAH y otros trastornos del neurodesarrollo (problemas del lenguaje, motores, etc.).

Las complicaciones neonatales, como la prematuridad extrema, la displasia broncopulmonar, la anemia y la hemorragia intraventricular, son factores de riesgo significativos para el desarrollo de problemas neurológicos y visuales en la infancia.

Los prematuros, especialmente aquellos con menor peso al nacer y menor edad gestacional, requieren un seguimiento estrecho y continuo para detectar y tratar precozmente problemas del neurodesarrollo, a los cuales son más vulnerables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *The Lancet* [Internet]. 2023 Oct 7 [cited 2024 Apr 4];402(10409):1261–71. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673623008784/fulltext>
2. Matos-Alviso L, Reyes-Hernández K, López-Navarrete G, Reyes-Hernández M, Aguilar-Figueroa E, Pérez-Pacheco O, et al. La prematuridad: epidemiología, causas y consecuencias, primer lugar de mortalidad y discapacidad. *Salud Jalisco*. 2021 Mar 10;7(3):179–86.
3. Sociedad Española de Neonatología. SENEEO - Protocolos de la SENEEO 2023 [Internet]. [cited 2023 Oct 6]. Available from: <https://www.seneo.es/index.php/publicaciones/protocolos-de-la-seneo-2023>
4. Maitre NL, Ballard RA, Ellenberg JH, Davis SD, Greenberg JM, Hamvas A, et al. Respiratory consequences of prematurity: evolution of a diagnosis and development of a comprehensive approach. *J Perinatol* [Internet]. 2015 May 30 [cited 2024 Oct 6];35(5):313–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25811285/>
5. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Oct 24];146(5). Available from: </pmc/articles/PMC7605084/?report=abstract>
6. Hodzic Z, Bolock AM, Good M. The Role of Mucosal Immunity in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Front Pediatr* [Internet]. 2017 Mar 3 [cited 2024 Jan 2];5:1. Available from: </pmc/articles/PMC5334327/?report=abstract>
7. Hu X, Liang H, Li F, Zhang R, Zhu Y, Zhu X, et al. Necrotizing enterocolitis: current understanding of the prevention and management. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Jan 2];40(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38196049/>
8. Favrais G, Saliba E. Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: Literature review. *Archives de Pédiatrie*. 2019 Nov 1;26(8):492–6.
9. Cabañas F, Pellicer A. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP, Neonatología. Capítulo 27. 2008. p. 253–69 Lesión cerebral en el niño prematuro. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/27.pdf>

10. Back SA. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Oct 21];134(3):331–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28534077/>
11. López-Azorín M, Ybarra M, Cabañas F. Ecografía cerebral en neonatos. *Anales de Pediatría Continuada* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2024 Apr 11];10(4):228–33. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatría-continuada-51-articulo-ecografia-cerebral-neonatos-S1696281812700926>
12. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Oct 21];162:173–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324310/>
13. Rodríguez-Bonito R, González García M. Hemorragia intracraneal neonatal. In: Rodríguez-Bonito R, editor. *Manual de neonatología*. 2 edición. México: Editorial McGraw Hill; 2012. p. 472–472.
14. Starr R, De Jesus O, Shah S, Borger J. Periventricular and Intraventricular Hemorrhage. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
15. García Ron A, Arriola Pereda G, Machado Casas I, Pascual Pascual I, Garriz Luis M, García Ribes A, et al. Parálisis Cerebral. In: Camacho Sala A, editor. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Neurología Pediátrica Asociación Española de Pediatría y Asociación española de Neurología Pediátrica*. 2022. p. 103–14.
16. Demestre X, Schonhaut L, Morillas J, Martínez-Nadal S, Vila C, Raspall F, et al. Riesgo de déficits en el desarrollo en los prematuros tardíos: evaluación a los 48 meses mediante el Ages & Stages Questionnaires®. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2016 Jan 1;84(1):39–45.
17. Ferre-Fernández M, Murcia-González MA, Ríos-Díaz J. Translation and cross-cultural adaptation of the Gross Motor Function Measure to the Spanish population of children with cerebral palsy. *Rev Neurol*. 2020 Jan 9;71(5):177–85.
18. Leung MPS, Thompson B, Black J, Dai S, Alsweller JM. The effects of preterm birth on visual development. *Clin Exp Optom* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Feb 4];101(1):4–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cxo.12578>
19. Lam M, Suh D. Screening, Diagnosis, and Treatment of Pediatric Ocular Diseases. *Children* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Nov 10];9(12). Available from: [/pmc/articles/PMC9777216/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37444444/)
20. American Academy of Ophthalmology. San Francisco: American Academy of Ophthalmology. 2023. *Retinopathy of Prematurity Tutorial 2023*. Available from: <https://aao-resources->

enformehosting.s3.amazonaws.com/resources/Pediatrics_Center/ROP-Tutorial_2023/tutorial2023_html5.html

21. Curbelo Quiñones L, Durán Menéndez R, Villegas Cruz DM, Broche Hernández A, Alfonso Dávila A. revista medica sinergia. Revista Medica Sinergia [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Apr 23];4(3):38–49. Available from:
<https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/183/447>
22. Good W V., Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. Revised Indications for the Treatment of Retinopathy of Prematurity: Results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial. Archives of Ophthalmology [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2024 Mar 5];121(12):1684–94. Available from:
<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/415949>
23. Baiad AA, Kherani IZ, Popovic MM, Katsnelson G, Muni RH, Mireskandari K, et al. A Meta-Analysis of Neurodevelopmental Outcomes following Intravitreal Bevacizumab for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. Neonatology [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Jan 31];120(5):577. Available from: [/pmc/articles/PMC10777715/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/415949/)
24. Nowroozzadeh MH, Sadeghi E, Shahriari-Garaee H, Badie MR, Banihashemi J, Garg SJ. An Update on Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Retinopathy of Prematurity. J Curr Ophthalmol [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 10];35(2):125–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38250486/>
25. Ximena Katz V. Prematurity and vision. Revista Médica Clínica Las Condes. 2010 Nov 1;21(6):978–83.
26. Merchante Alcántara M. Ambliopía y estrabismo. Pediatría Integral. 2018; XXII(1):32–44.
27. Chang MY, Borchert MS. Advances in the evaluation and management of cortical/cerebral visual impairment in children. Surv Ophthalmol. 2020 Nov 1;65(6):708–24.
28. García-Ormaechea I, González I, Duplá M, Andres E, Pueyo V. Validation of the Preverbal Visual Assessment (PreViAs) questionnaire. Early Hum Dev. 2014 Oct 1;90(10):635–8.
29. Pueyo V, García-Ormaechea I, González I, Ferrer C, de la Mata G, Duplá M, et al. Development of the Preverbal Visual Assessment (PreViAs) questionnaire. Early Hum Dev. 2014 Apr 1;90(4):165–8.
30. Pérez Roche MT, Yam JC, Liu H, Gutierrez D, Pham C, Balasanyan V, et al. Visual Acuity and Contrast Sensitivity in Preterm and Full-Term Children Using a Novel Digital Test. Children [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Nov 6];10(1). Available from: [/pmc/articles/PMC9856886/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/415949/)
31. Pallás Alonso C, García González P, Jimenez Moya A, Loureiro González B, Martín Peinador Y, Soriano Faura J, et al. Protocolo de seguimiento

- para el recién nacido menor de 1.500 g o menor de 32 semanas de edad gestación. *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Mar 4];88(4):229.e1-229.e10. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-protocolo-seguimiento-el-recien-nacido-articulo-S1695403318300067>
32. McGowan JE, Alderdice FA, Holmes VA, Johnston L. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Jun [cited 2024 Mar 4];127(6):1111–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21624885/>
 33. Shah P, Kaciroti N, Richards B, Oh W, Lumeng JC. Developmental outcomes of late preterm infants from infancy to kindergarten. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 Mar 4];138(2). Available from: </pediatrics/article/138/2/e20153496/52425/Developmental-Outcomes-of-Late-Preterm-Infants>
 34. Delobel-Ayoub M, Arnaud C, White-Koning M, Casper C, Pierrat V, Garel M, et al. Behavioral Problems and Cognitive Performance at 5 Years of Age After Very Preterm Birth: The EPIPAGE Study. *Pediatrics* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2024 Mar 4];123(6):1485–92. Available from: </pediatrics/article/123/6/1485/71597/Behavioral-Problems-and-Cognitive-Performance-at-5>
 35. Potijk MR, De Winter AF, Bos AF, Kerstjens JM, Reijneveld SA. Higher rates of behavioural and emotional problems at preschool age in children born moderately preterm. *Arch Dis Child* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2024 Mar 4];97(2):112–7. Available from: <https://adc.bmj.com/content/97/2/112>
 36. Gutiérrez-Cruz N, Torres-Mohedas J, Carrasco-Marina ML, Olabarrieta-Arnal I, Martín-Del Valle F, García-García ML. Psychomotor development in late preterms at two years of age: A comparison with full-term newborn infants using two different instruments. *Rev Neurol*. 2019;68(12):503–9.
 37. Rees P, Callan C, Chadda KR, Vaal M, Diviney J, Sabti S, et al. Preterm Brain Injury and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Oct 21];150(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36330752/>
 38. Jansen L, van Steenis A, van den Berg-Huysmans AA, Wiggers-de Bruine ST, Rijken M, de Vries LS, et al. Associations between Neonatal Magnetic Resonance Imaging and Short- and Long-Term Neurodevelopmental Outcomes in a Longitudinal Cohort of Very Preterm Children. *J Pediatr* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 May 20];234:46-53.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577803/>
 39. Burstein O, Zevin Z, Geva R. Preterm Birth and the Development of Visual Attention During the First 2 Years of Life: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 Mar 30 [cited 2024 Jan 3];4(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33783515/>

40. González Viejo I, Pueyo V, Ferrer C, García-Ormaechea I, Prieto E. Síndrome visual de la prematuridad. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 May 26];89(11):429–30. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-sociedad-espanola-oftalmologia-296-articulo-sindrome-visual-prematuridad-S0365669114003530>
41. Orton J, Doyle LW, Tripathi T, Boyd R, Anderson PJ, Spittle A. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2024 Feb 13 [cited 2024 May 20];2(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38348930/>