

CASO CLÍNICO:

# PATOLOGÍA DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO

PATHOLOGY OF THE PREMATURE  
NEWBORN



**Universidad**  
Zaragoza

AUTORA: LAURA BELENGUER POLA

DIRECTORA: MARÍA PILAR SAMPER VILLAGRASA

TRABAJO FIN DE GRADO JUNIO 2017

# ÍNDICE

---

	<b>PÁGINA</b>
1. ABREVIATURAS.....	4
2. RESUMEN .....	6
3. ABSTRACT .....	7
4. INTRODUCCIÓN.....	8
5. PATOLOGÍA PRECOZ.....	11
5.1. ENFERMEDAD DE LAS MEMBRANAS HIALINAS.....	11
INCIDENCIA.....	11
FISIOPATOLOGÍA .....	11
DIAGNÓSTICO.....	11
PREVENCIÓN .....	12
TRATAMIENTO.....	12
5.2. PATOLOGÍA NEUROLÓGICA.....	12
LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR.....	13
5.3. ICTERICIA NEONATAL .....	15
6. PATOLOGÍA TARDÍA.....	16
6.1. DISPLASIA BRNCOPULMONAR .....	16
DEFINICIÓN.....	16
PREVENCIÓN .....	16
ETIOPATOGENIA.....	16
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	17
DIAGNÓSTICO.....	18
TRATAMIENTO.....	18
PRONÓSTICO .....	20
6.2. RETINOPATÍA DEL PREMATURO.....	21
INCIDENCIA.....	21
FISIOPATOLOGÍA .....	21
ETIOLOGÍA .....	21
PRESENTACIÓN CLINICA.....	22
DIAGNÓSTICO.....	23
TRATAMIENTO.....	24
6.3. SEPSIS .....	26
SEPSIS DE TRANSMISION VERTICAL .....	27

SEPSIS DE TRANSMISION NOSOCOMIAL .....	27
6.4.ANEMIA DEL PREMATURO .....	30
CLÍNICA.....	31
TRATAMIENTO.....	31
7. CASO CLÍNICO.....	32
8. DISCUSIÓN.....	37
9. CONCLUSIONES .....	42
10. BIBLIOGRAFÍA .....	43

# 1. ABREVIATURAS

---

BiPAP/CPAP: bipresión positiva/presión positiva continua en la vía aérea

CDA: Coeficiente aparente de difusión

CI: Cociente intelectual

CIR: Crecimiento intrauterino retardado

CMV: Citomegalovirus

CRF: Capacidad residual funcional

DBP: Displasia broncopulmonar

DTI: Tensor de difusión de imagen

DWI: Técnica de difusión por resonancia magnética

EEG: Electroencefalograma

EG: Edad gestacional

ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos

Hb: Hemoglobina

HMG/HIV: Hemorragia de la matriz germinal/ hemorragia intraventricular

Hto: Hematocrito

IGF-1: Insulin-like growth factor

IHP: Infarto hemorrágico periventricular

INE: Instituto Nacional de Estadística

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LPV: Leucomalacia periventricular

LSB: Lesión en sustancia blanca

MBPN: Muy bajo peso al nacer

OMS: Organización Mundial de la Salud

PC: Parálisis cerebral

PCR: Proteína C reactiva

RM: Resonancia magnética

RN: Recién nacido

ROP: Retinopatía del prematuro

ROT: Reflejos osteotendinosos

RV/TLC: Volumen residual/ capacidad pulmonar total

SDR: Síndrome de dificultad respiratoria

SNC: Sistema nervioso central

TAS/TAD: Tensión arterial sistólica/ tensión arterial diastólica

TDAH: Trastorno de déficit de atención e hiperactividad

USC: Ultrasonografía cerebral

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VL: Ventrículos laterales

VRS: Virus respiratorio sincicial

## 2. RESUMEN

---

Un prematuro es un neonato vivo nacido antes de las 37 semanas de gestación. La mayoría de las veces esto va ligado a bajo peso al nacimiento, menor a 2.500 gramos. Ambas condiciones se asocian a un aumento de la mortalidad y morbilidad neonatales.

El **objetivo** de este trabajo, es analizar a partir de un caso clínico las complicaciones condicionadas por la prematuridad, tanto precoces como tardías.

Respecto a las patologías **precoces** se ha revisado la enfermedad de las membranas hialinas, leucomalacia periventricular e ictericia neonatal.

La que más va a condicionar el pronóstico a largo plazo de este recién nacido, va a ser la patología neurológica. Las repercusiones pueden abarcar muchos y diferentes ámbitos del neurodesarrollo, desde muerte hasta discapacidad. Aunque las tasas de supervivencia han mejorado y hay evidencias de disminución del deterioro neuromotor, no se ha logrado una mejora significativa del desarrollo neurológico. Los estudios disponibles en la actualidad se centran en los primeros meses de vida, pero los efectos pueden durar hasta la vida adulta. Se ha demostrado que la intervención temprana tiene beneficios.

Posteriormente respecto a las complicaciones **tardías** se han analizado la displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, sepsis tardía y anemia del prematuro.

De todas ellas, la más relevante es la displasia broncopulmonar. Cuando la enfermedad no evoluciona favorablemente puede incluso llegar a producirse la muerte. Estos niños precisan suplementos de oxígeno los primeros meses, presentan mayor riesgo de infecciones respiratorias graves como bronquiolitis y mayor número de ingresos. Se relaciona tanto con el tórax sibilante del lactante como con el asma en edades posteriores.

En lo referente a la retinopatía de la prematuridad, los casos leves, grado I y II se resuelven espontáneamente, pero es importante el seguimiento a largo plazo por su relación además de con ceguera en los casos graves (grado III y IV), con defectos refractivos u otras complicaciones oftalmológicas.

**Palabras clave:** Prematuridad, Enfermedad de las membranas hialinas, Leucomalacia periventricular, Displasia Broncopulmonar, Retinopatía.

### 3. ABSTRACT

---

A premature infant is a neonate born before 37 weeks of gestation. This is usually accompanied by low birth weight, under 2,500 grams. Both conditions are associated with an increase in neonatal mortality and morbidity.

The aim of this study is to analyze using a clinical case, both early and late complications determined by prematurity.

Regarding early pathologies, hyaline membrane disease, periventricular leukomalacia and neonatal jaundice have been reviewed.

Neurological pathology is that which will condition the long-term prognosis of this newborn to a greater extent. The consequences can include many different areas of neurodevelopment, from death to disability. Although survival rates have improved and there is evidence showing that neuromotor impairment has dropped, no significant improvement in neurodevelopment has been achieved. Studies currently available are focused on the first few months of life, but the effects may last until adulthood. Early intervention has shown to have its benefits.

As for late complications, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, late sepsis and anemia of prematurity have been analyzed.

The most relevant one is bronchopulmonary dysplasia. If the disease does not progress adequately, it may end in death. These children require supplements of oxygen during the first months, have an elevated risk of suffering serious respiratory infections such as bronchiolitis, and have a greater number of hospitalizations. It is also associated to recurrent wheezing in infants and asthma at later ages.

Regarding retinopathy of prematurity, mild cases, grade I and II resolve spontaneously, but long-term follow-up is really important due to its connection with blindness in severe cases (grades III and IV), with visual refractive defects or other ophthalmological complications.

**Key words:** Prematurity, Premature, Hyaline Membrane Disease, Periventricular Leukomalacia, Bronchopulmonary Dysplasia, Retinopathy

## 4. INTRODUCCIÓN

---

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define prematuro a un neonato vivo nacido antes de las 37 semanas de gestación. Los recién nacidos (RN) “muy pretérminos” tienen una edad gestacional (EG) inferior a 32 semanas y los “pretérminos extremos” son los nacidos antes de la semana 28 de EG (1,2).

Los niños con “bajo peso al nacimiento” pesan menos de 2.500 gramos, los de “muy bajo peso al nacimiento” (MBPN) < 1500 g y si el peso es < 1000 g se definen como de “extremado bajo peso” y la mayoría son prematuros. La prematuridad y el crecimiento intrauterino restringido (CIR: son fetos pequeños para edad gestacional, en los que se afecta el peso y la longitud, situándose por debajo del percentil 10) se asocian a un aumento de la mortalidad y morbilidad neonatales (1, 3).

La importancia de la prematuridad radica en todas las consecuencias que conlleva a corto y largo plazo debido a su inmadurez. Según los datos disponibles en el Instituto Nacional de Estadística (INE), nacieron en España en el 2014 un total de 27.672 RN prematuros, lo que supone un 6,47 % del total de nacimientos ese mismo años, suponiendo los RN de < 28 semanas de EG un 0,23% del total; en cuanto al peso, en 2014 se encontró que nacieron 3.906 niños con peso <1500 g, que supone un 0,7% del total de todos los pesos.(4) Pese a que se ha producido un aumento de la tasa de prematuridad en los países desarrollados, también ha habido cambios y avances en la asistencia perinatal que permite la supervivencia de estos neonatos inmaduros. Esto no ocurre de la misma forma en los países en desarrollo donde la patología infecciosa y nutricional aumentan la tasa de mortalidad de los RN prematuros (2).

Respecto a los RN con muy bajo peso al nacer, suponen casi la mitad de las muertes neonatales y también conlleva un riesgo para el desarrollo de discapacidades. La supervivencia es directamente proporcional al peso en el nacimiento, con aproximadamente un 20% de ellos entre 500 y 600g y más del 90% entre 1250 y 1500g (1).

Los factores de riesgo que se han observado en relación a la prematuridad y CIR son: condiciones socioeconómicas pobres, familias monoparentales, madres adolescentes, los intervalos entre gestaciones breves, las madres que han tenido antes más de 4 hijos o las técnicas de reproducción asistida en el 50% de gemelos y casi totalidad de múltiples y tripletes (2), la raza negra, el tamaño materno pequeño, el orden de nacimiento, el bajo peso de los hermanos previos, el consumo de tabaco por parte de la madre (1).

La mayor parte de los prematuros son nacidos tras un parto pretérmino espontáneo o tras amniorraxis prematura (>50%) (2). El factor que más influye en lo anterior es la hipertensión materna y la desnutrición intrauterina seguido por el polihidramnios (2). La infección bacteriana del líquido amniótico y de las



membranas (corioamnionitis) también suponen un factor para el parto pretérmino, donde es recomendable la utilización de un antibiótico para disminuir el riesgo de infección fetal y prolongar la gestación(1).

La inmadurez y la hipoxia en el pretérmino determinan la patología posterior. Los principales indicadores del riesgo de mortalidad son el peso al nacer y la EG, así pues en nuestro medio según el INE la tasa de mortalidad infantil neonatal en España para ambos sexos fue de 1,8 %. Debido a la prematuridad extrema y el peso extremadamente bajo al nacer fallecieron un total de 22 niños/as en la primera semana de vida (total muertes por todas las causas 519), lo que supone un 4,2%. (2, 5)

En cuanto al pronóstico, lo más importante es valorar el riesgo neurológico posterior, ya que hasta el 50% de los RN con pesos de 500-750 g tiene minusvalías importantes del desarrollo neurológico (ceguera, hipoacusia, retraso mental, parálisis cerebral) y un riesgo de parálisis cerebral del 10% en los pretérminos de muy bajo peso. Además presentan perímetro cefálico al nacimiento pequeño y algunos hipotonía, no siendo un signo de mal pronóstico (1).

Se está estudiando si la exposición prenatal al sulfato de Mg puede ejercer efectos neuroprotectores (1).

La patología del prematuro se puede dividir cronológicamente como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Cronograma de las complicaciones en el prematuro(6)

Antes del 3er día	Entre el 3er y 15º día	Después del 15º día
Hipotermia	Crisis de apnea	Edema tardío
Anemia hemorrágica	Infección nosocomial	Anemia del prematuro
Hipotensión arterial	Acidosis respiratoria	Osteopenia del prematuro
Enfermedad de la membrana hialina	Acidosis metabólica tardía	Síndrome de aspiración
Neumonía	Hiponatremia	Síndrome de Mikity- Wilson
Ileo paralítico	Tapón meconial	Displasia broncopulmonar
Hipo e hiperglucemia	Persistencia del ductus arterioso	Retinopatía del prematuro
Hemorragia peri-intraventricular	Enterocolitis necrotizante	Leucomalacia periventricular
Hipocalcemia precoz	Edemas	Hidrocefalia posthemorrágica
Hiperbilirrubinemia	Insuficiencia pulmonar crónica	Hipoacusia
Infección prenatal y perinatal	Intolerancia alimenticia	Ambliopía
Estado hiperosmolar		
Hipernatremia. Hiperkaliemia		
Hiperazotemia		
Hiperamonemia. Hipoproteinemia		
Hemorragias		

Alarcón A. Prematuridad. En Tratado de Pediatría. M. Cruz. 11ª Ed. Vol 1 Ed Ergon Madrid 2014.vol 1: p.162-172.

En el siguiente trabajo se realiza una revisión sobre las patologías que padece el neonato del caso clínico que se presenta, dividiéndolas en precoces (enfermedad de las membranas hialinas y leucomalacia periventricular) y

tardías (DBP, retinopatía del prematuro grado I y sepsis tardía). La anemia al igual que la ictericia, puede ser precoz, por extracciones o iatrogenia, y tardía por su inmadurez.

## 5. PATOLOGÍA PRECOZ

---

### 5.1. ENFERMEDAD DE LAS MEMBRANAS HIALINAS

La enfermedad de las membranas hialinas o síndrome de dificultad respiratoria (SDR), es un cuadro respiratorio agudo que afecta casi exclusivamente a los recién nacidos pretérmino. Hay inmadurez pulmonar morfológica y funcional y también déficit de surfactante.

Al poco de nacer los niños comienzan con distintos síntomas que incluyen:

- dificultad respiratoria (taquipnea 60/min)
- cianosis secundaria (a aire ambiente que persiste o progresa en las primeras 48-96 horas de vida)
- retracciones torácicas, tiraje costal y xifoideo, quejido, aleteo nasal, ronquido respiratorio,...
- La radiografía de tórax presenta determinadas características: patrón reticulonodular uniforme y broncograma aéreo) (7).

La máxima intensidad del cuadro se produce a las 24 - 48 horas de vida y si evoluciona favorablemente mejora a partir del tercer día de vida (8).

#### **INCIDENCIA**

La incidencia y la gravedad aumentan al disminuir la edad gestacional, o sea con la prematurez, siendo más frecuente en prematuros menores de 32 semanas y en varones, en los nacidos por cesárea y segundos gemelos (8). Es una patología grave a la que se atribuye un 20% del total de muertes neonatales, sin embargo la supervivencia alcanza el 90% (7).

#### **FISIOPATOLOGÍA**

La etiología del síndrome se debe a que al ser niños prematuros hay un déficit transitorio de surfactante. Esto dificulta la ventilación y la perfusión pudiendo encontrarse una pérdida de la capacidad residual funcional (CRF) y atelectasias, aumentando así el trabajo respiratorio.

A nivel anatomo-patológico en los espacios aéreos colapsados queda material proteináceo exudativo y restos epiteliales acumulados que se tiñe típicamente y de ahí su nombre de enfermedad de la membrana hialina eosinofílica (7).

#### **DIAGNÓSTICO**

Para el diagnóstico de esta enfermedad nos basamos en los antecedentes, datos clínicos y pruebas radiológicas (8).

Respecto a los estudios de laboratorio es muy buen indicador la medición de gases arteriales, donde se puede encontrar acidosis mixta con hipoxemia y retención de CO<sub>2</sub>. Se deben conseguir saturaciones arteriales de oxígeno de 50-70 mm Hg y de dióxido de carbono de 45-60 mm Hg, pH de 7,25 o mayor y una saturación arterial de oxígeno de 88-95% (4,5).

A nivel pulmonar se debe realizar una radiografía antero-posterior de tórax o incluso lateral en la que puede aparecer: disminución del volumen pulmonar, opacificación difusa de los campos pulmonares, patrón en vidrio esmerilado y broncograma aéreo (4,5).

### **PREVENCIÓN**

Para la prevención primaria sería útil evitar el parto pretérmino y para la secundaria, la administración de corticoides prenatales (8).

### **TRATAMIENTO**

Los objetivos del tratamiento son conseguir una buena función pulmonar y evitar complicaciones. La principal herramienta es el uso exógeno de surfactante endotraqueal natural o sintético que aumenta la CRF y la distensibilidad pulmonar, disminuyendo la necesidad de O<sub>2</sub>. El uso de CPAP precoz en forma de cánulas binasales puede reducir las necesidades de ventilación mecánica, y favorece la síntesis de surfactante. Se debe tener en cuenta que el tratamiento con surfactante endotraqueal y ventilación mecánica supone más riesgo de presentar un neumotórax, una hemorragia pulmonar o un enfisema.

Con las anteriores medidas suelen evolucionar favorablemente, sin embargo un 20% no lo hace y hay que seguir investigando (8).

## **5.2. PATOLOGÍA NEUROLÓGICA**

Es muy importante valorar la lesión cerebral en el niño prematuro, ya que cada vez es más alta la tasa de nacidos prematuros y cada vez la supervivencia es mayor. Actualmente los datos disponibles informan que del 80- 85% de los recién nacidos con peso inferior a 1500 g sobreviven, y en ellos la prevalencia de parálisis cerebral es de un 5- 15%. Además hasta un 25-50% sufrirán otras discapacidades menores del neurodesarrollo, afectando a aspectos motores, del conocimiento y de la conducta (9).

Para evaluar la morbilidad del sistema nervioso central (SNC) en el prematuro y el riesgo de discapacidad es de vital importancia hacer un seguimiento individualizado y pormenorizado, realizando evaluaciones seriadas por neuroimagen, como el uso la ultrasonografía cerebral (USC) que se usa como primera línea diagnóstica en la actualidad (9).

### **CLASIFICACIÓN DEL DAÑO CEREBRAL EN EL NIÑO PREMATURO**

La clasificación más usada hasta la fecha es la de hemorragia de la matriz germinal/ hemorragia intraventricular (HMG/HIV) en prematuros de Papile y cols. Sin embargo, una clasificación más adecuada con los hallazgos neuropatológicos incluiría tres categorías:

- 1. Lesión en sustancia blanca (LSB):** La Leucomalacia periventricular (LPV) y el infarto hemorrágico periventricular (IHP) son las de mayor

importancia. La importancia de las lesiones a este nivel radica en la influencia que tiene sobre la sustancia gris cortical, la posibilidad de aparición de ventriculomegalia y la asociación entre HMG/HIV y LPV.

2. **Hemorragia (no parenquimatosa):** Hemorragia en la matriz germinal y en el plexo coroideo con extensión al espacio intraventricular y subaracnoideo.
3. **Lesiones en otras localizaciones:** como hemorragia cerebelosa o necrosis de ganglios basales, pero se desconoce su incidencia (9).

### LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR

La LPV constituye la necrosis de la sustancia blanca periventricular, dorsal y lateral a los ángulos externos de los ventrículos laterales (VL). Puede afectar igualmente a zonas cercanas a los trígonos y cuerpo occipital, asta frontal y cuerpo ventricular.

La incidencia es variable, ya que su diagnóstico está infravalorado en algunas ocasiones, considerándose para el diagnóstico únicamente la forma quística. En lo referente a la forma quística la incidencia de LPV en menores de 1000 gramos es del 4-10% (9). El 25% de los casos de leucomalacia periventricular son complicados por una hemorragia en la lesión. La LPV que afecta a los tractos piramidales suele producir parálisis cerebral dipléjica o cuadripléjica espástica (7).

### NEUROPATOLOGÍA

Respecto a la histología han sido descritas dos formas:

- 1) **Necrosis focal:** es una necrosis de evolución rápida, que tras 10-20 días genera lesiones quísticas. La zona afecta es la irrigada por las ramas terminales de las arterias penetrantes largas.
- 2) **Lesión difusa:** núcleos gliales picnóticos y aumento de astrocitos hipertróficos con alteración de la mielinización y disminución de la sustancia blanca y aumento del tamaño ventricular. Se asocia a mayor supervivencia. No aparecen quistes.

### ETIOPATOGENIA

En la etiología de esta afectación están implicados varios factores: vasculares, falta de conexiones entre los vasos a nivel de sustancia blanca profunda y subcortical, la pérdida de la regulación vascular cerebral y en particular el CO<sub>2</sub> produciendo fluctuaciones a nivel de flujo sanguíneo cerebral, la vulnerabilidad intrínseca de la sustancia blanca periventricular por inmadurez de los oligodendrocitos, la infección/inflamación intrauterina y liberación de citoquinas y el exceso extracelular de glutamato (tóxico para los oligodendrocitos) (9).

## DIAGNÓSTICO

La USC es la técnica de neuroimagen de elección para el diagnóstico de este tipo de lesión cerebral, donde se encuentra: hiperecogenicidad bilateral, adyacente a los ángulos externos de los VL (véase tabla 2) (9).

Tabla 2. Estadíos ultrasonográficos de la leucomalacia periventricular (LPV)(9)

Grado 1: Hiperecogenicidad periventricular (igual o superior a la ecogenicidad de plexo coroideo) que persistente más de 15 días; generalmente se produce un aumento del tamaño ventricular, de contorno irregular
Grado 2: Evolución quística localizada en el ángulo externo del ventrículo lateral
Grado 3: Evolución quística que se extiende a las región periventricular fronto-parietal y/o occipital
Grado 4: Evolución quística que se extiende a la región cortico-subcortical.

Modificada de: De Vries LS, Groenendaal F, van Haastert IC, Meiners LC Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1993;24:263-268

No hay que olvidar que se deben seguir haciendo estudios seriados a lo largo del tiempo, pues se ha demostrado la aparición de quistes en la región periventricular en prematuros a los 28 días de vida (9).

Se usa también de forma sistemática para la evaluación cerebral cuando se halla una lesión en la sustancia blanca, la resonancia magnética (RM), tanto imágenes convencionales como técnicas cuantitativas más sofisticadas (difusión tensor o DTI, estudios volumétricos,...). La intensidad excesiva de la SB en las imágenes en T2 puede ser especialmente llamativa en las zonas periventriculares (10).

Si se sospecha lesión hipóxico isquémica en el contexto de leucomalacia se pueden realizar diferentes pruebas complementarias:

- Marcadores bioquímicos: proteínas liberadas (enolasa neuronal y la S100  $\beta$ ) por lesión de células del SNC mediante determinación en el líquido cefalorraquídeo.
- Estudios neurofisiológicos: electroencefalograma (EEG) de gran valor si sospecha de encefalopatía hipóxico-isquémica.
- Estudios de neuroimagen: ecografía craneal (aumento de la ecogenicidad con ventrículos colapsados), estudios del flujo sanguíneo cerebral (aumento de la velocidad y flujo diastólico invertido) y la RM en secuencias T1 y T2 (posee mayor valor diagnóstico que la ecografía en la localización, extensión, gravedad y el patrón) (6).

## CLÍNICA

Al principio la LPV es asintomática o aparecen pocos síntomas como hiperexcitabilidad y temblores finos, previos a la afectación del tono

muscular. La secuela principal es la diplejía espástica, sobre todo en miembros inferiores, aunque depende de la extensión a nivel cerebral. Se puede añadir afectación de miembros superiores, déficits intelectuales, trastornos de la organización cortical,... Cuando está afectada la sustancia blanca parietooccipital el riesgo de parálisis cerebral es mayor. Los quistes extensos se asocian a un cociente intelectual <70 (9).

Se ha detectado que en un 60 y 90 % de los niños con hiperecogenicidad persistente, quistes y dilatación ventricular aparecen déficits neurológicos en el seguimiento.

### **ACTUACIÓN**

Si se halla lesión hipóxico isquémica grave se ha demostrado que la hipotermia terapéutica iniciada en el período ventana mejora la supervivencia y el neurodesarrollo además de cuidados de soporte general y tratamiento de las crisis convulsivas si las hubiera. Se están investigando nuevas herramientas terapéuticas como los antioxidantes, antiinflamatorios, antagonistas del NMDA, EPO, trasplante de células madres, ... (6).

### **PREVENCIÓN**

La prevención de la LPV es difícil, ya que hay prematuros que ya nacen con alteraciones ecográficas en la sustancia blanca. Algunas de las medidas que pueden disminuir la incidencia son el control de la infección prenatal, la prevención del parto prematuro, mantener una perfusión cerebral adecuada (especial atención a las pausas de apnea y nivel de CO<sub>2</sub> para evitar la hipocarbía) y el tratamiento adecuado de la ventriculomegalia (para la regulación de la perfusión periventricular) (9).

### **5.3. ICTERICIA NEONATAL**

Ictericia es un concepto clínico que se aplica a la coloración amarillenta de piel y mucosas ocasionada por el depósito de bilirrubina. Hiperbilirrubinemia se presenta en el RN cuando la bilirrubinemia sobrepasa la cifra de 5 mg/dl. Se puede detectar presionando con el dedo y viendo que se vuelve blanca la piel. Aparece al principio en la cara y luego se extiende de forma caudal hacia el tronco y extremidades.

La ictericia fisiológica es una situación muy frecuente (60% de recién nacidos) en el neonato a término y es monosintomática, fugaz (2º a 7º día), leve (bilirrubinemia < 12,9-15 mg/dl si recibe lactancia materna) e indirecta.

La ictericia será patológica (6% de recién nacidos) cuando se inicie en las primeras 24 horas, se acompañe de otros síntomas, la bilirrubina aumente más de 5 mg/dl diarios, la fracción directa sea superior a 2 mg/dl o dure más de una semana en el RN a término o más de dos semanas en el pretérmino (8,9).

## 6. PATOLOGÍA TARDÍA

### 6.1. DISPLASIA BRNCOPULMONAR

Tabla 3. Criterios diagnósticos y clasificación de severidad de la DBP(12)

	Edad gestacional	
	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Momento de la evaluación:	36 semanas PMA ó alta al domicilio	>28 d. pero < 56 días de edad postnatal ó alta al domicilio
Tratamiento con Oxígeno:	> 21% durante ≥ 28 días	> 21% durante ≥ 28 días
Displasia Broncopulmonar:		
- DBP Leve	Respira aire ambiente	Respira aire ambiente
- DBP Moderada	FiO <sub>2</sub> < 0.30	FiO <sub>2</sub> < 0.30
- DBP Severa	FiO <sub>2</sub> ≥ 0.30 y/o CPAP ó VM	FiO <sub>2</sub> ≥ 0.30 y/o CPAP ó VM

PMA: Edad postmenstrual; FiO<sub>2</sub>: Fracción de oxígeno inspirado; CPAP: Presión positiva continua de la vía aérea; VM: ventilación mecánica; DBP: displasia broncopulmonar.

Jobe AH, Bancalari E. *AM J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:1723-9

#### DEFINICIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) es un término general para aludir las distintas formas de neumopatía crónica que se desarrollan en los RN prematuros tratados con ventilación mecánica por SDR (7).

Se considera que los recién nacidos prematuros presentan DBP si precisan oxígeno suplementario > 21% durante 28 días o más. La necesidad de suplementación con oxígeno es mayor a menor edad gestacional y a menor peso al nacimiento: 40% en los de 25-27 semanas, 1% en los de 1251-1500g (12). En conjunto el riesgo de displasia broncopulmonar es del 23% (1).

#### PREVENCIÓN

- 1. Prevención del parto prematuro:** tocolíticos (ritodrine, indometacina, Atosiban), corticoides (betametasona) y surfactante exógenos.
- 2. Prevención DBP:** prestar atención al barotrauma, volutrauma y al oxígeno, intentar la restricción de líquidos y tratar el conducto arterioso persistente mediante ibuprofeno o paracetamol en las primeras 24 horas de vida. La suplementación con vitamina E y A muestra resultados variables. Por otra parte es recomendable la administración de dexametasona en pacientes que ya presentan DBP y son dependientes de ventilación mecánica. También se recomienda el uso de óxido nítrico inhalado en RN de <28 semanas de gestación (12).

#### ETIOPATOGENIA

La DBP es un trastorno multifactorial, en el que se produce una lesión pulmonar aguda en huésped susceptible. (véase tabla 4)



- A) La **lesión pulmonar** puede ocurrir como resultado de:
- Deficiencia de surfactante
  - Edema pulmonar: hipoproteinemia y flujo sanguíneo pulmonar aumentado
  - Exposición al oxígeno: prolongada a concentraciones elevadas
  - Ventilación mecánica
  - Inflamación: neutrófilos
- B) **Cambios anatomopatológicos:** áreas de atelectasia llenas de líquido proteináceo junto con áreas de hiperexpansión. Es importante la presencia de neutrófilos en los aspirados traqueales (7).

Tabla 4. Factores patogénicos en la Displasia Broncopulmonar (12)

Agentes potencialmente lesivos	Aumento de la susceptibilidad en el pulmón inmaduro
1.- Barotrauma / Volutrauma	Distensibilidad pulmonar disminuida. Vía respiratoria con buena función
2.- Hiperoxia (Toxicidad O <sub>2</sub> )	Sistema de defensa antioxidante deficiente.
3.- Infección	Mecanismos de aclaramiento de la vía aérea alterados. Macrófagos y leucocitos alveolares inmaduros en cuanto al n <sup>o</sup> y función
4.- Inflamación	Deficiente desarrollo del s. de defensa antioxidante
5.- Edema	Deficiente desarrollo del s. antiproteo - antielastolítico. Incremento de la membrana alveolo-capilar.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de ser niños prematuros la mayoría presentan SDR con oxígeno y ventilación mecánica y no suelen mejorar en la primera semana de vida. Los RN con DBP pueden llegar a presentar escasa ganancia ponderal, a pesar de recibir un adecuado aporte calórico (7).

Exploración física:

- Signos generales:** taquipnea, taquicardia, retracciones y aleteo nasal. Con aire ambiente empeoran y puede aparecer cianosis.
- Pulmonar:** retracciones y estertores difusos, sibilancias o espiración prolongada, dedos en palillo de tambor.
- Abdominal:** el hígado puede estar aumentado de tamaño por insuficiencia ventricular derecha o desplazado hacia abajo ( por hiperinsuflación pulmonar) (7).

Existen dos formas principales:

- La forma clásica:** antes del uso de corticoides prenatales y del surfactante pulmonar exógeno; es la que se observa en los prematuros que presentan fallo respiratorio severo y precisan soporte ventilatorio agresivo con altas presiones y oxígeno elevado.

2. **“Nueva” DBP:** forma menos grave y más frecuente en la actualidad. Hay un fallo respiratorio más leve y presentan apneas o un esfuerzo respiratorio insuficiente. Al principio sólo necesitan bajas concentraciones de oxígeno y posteriormente pueden necesitar un aumento en la concentración e incluso ventilación mecánica (12).

## DIAGNÓSTICO

- **Estudios de laboratorio:** retención de CO<sub>2</sub> con pH normal y bicarbonato sérico elevado.

- **Estudios radiológicos:**

**Radiografía de tórax:** muy variables → opacidad difusa e hipoinflación o imágenes intersticiales marcadas e hiperinflación (patrón en esponja). Es importante comparar con radiografías previas.

**Ecografía abdominal o estudio radiológico:** cálculos renales o afectación de vías biliares por empleo de diuréticos.

- **ECG y ecocardiografía:** hipertrofia ventricular derecha, y elevación de la presión de la arteria pulmonar con desviación del eje a la derecha (7).

## TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser individualizado y suele ser complejo. Lo difícil del tratamiento radica en el empleo de oxígeno y de ventilación asistida, implicados en la patogénesis de este trastorno, debiéndose llegar a un equilibrio (12).

### 1. TRATAMIENTO RESPIRATORIO

**Ventilación mecánica: (ventilación con presión positiva):** debe utilizarse sólo cuando esté claramente indicada. Actualmente la técnica de elección es la ventilación sincronizada con volumen garantizado, volumen corriente bajo con frecuencias elevadas y con una presión al final de la espiración entre 4-6 cmH<sub>2</sub>O. Se puede mantener hipercapnia (50-60 mmHg) permisiva, controlando la acidosis y la hipocapnia.

Para el control se usará la pulsioximetría y la medición continua de gases transcutáneos. Intentar extubar lo más precozmente posible pasando a ventilación intermitente nasal o CPAPn.

**Oxigenoterapia:** es importante mantener una adecuada PaO<sub>2</sub>, evitando la hipertensión pulmonar y el cor pulmonale (al contrario que en el SDR). Lo recomendable es que la SatO<sub>2</sub> se encuentre entre 90-95% y en los pacientes con cor pulmonale entre 95-96%. Se administra a través de incubadora, carpa o cánula nasal (12). La mejor forma de control es la pulsioximetría (7).

**Fármacos:** Agonistas beta<sub>2</sub> (metaproterenol, albuterol, isoetarina y terbutalina), corticoesteroides y el uso de cafeína ó teofilina en prematuros

con síndrome apneico / bradicárdico utilizado como estimulante respiratorio (7).

## 2. TRATAMIENTO DEL EDEMA PULMONAR

a. **Restricción de líquidos:** hasta 150 ml/kg/día o menos

b. **Tratamiento diurético:**

i. **Clorotiazida y espironolactona:** ideal para el manejo crónico 20 mg/kg/día- 2 mg/kg/día

ii. **Furosemida:** para el momento agudo ya que consigue una diuresis rápida. No de forma crónica.

## 3. NUTRICIÓN

Las medidas encaminadas a garantizar una adecuada nutrición son: alcanzar un aporte calórico de 120- 160 Kcal/kg/día; limitar el volumen a 130-150 ml/kg/día; superar el aporte proteico de 3 g/kg/d; suplementar parenteralmente vitamina A (5000 UI intramuscular 3 veces a la semana) a los RN MBPN; aumentar aporte de grasas y reducir el de carbohidratos; asegurar el aporte de calcio y fósforo y vitamina D; utilizar la forma más adecuada de administración: enteral continua, gastrostomía asociada a funduplicatura; suplementar las fórmulas de prematuros o la leche materna (12).

## 4. CORTICOESTEROIDES SISTÉMICOS

La dexametasona es el corticoide de elección en la prevención y tratamiento de la DBP. Sus efectos beneficiosos incluyen: aumento de la síntesis de surfactante y de enzimas antioxidantes, estabiliza las membranas celulares y lisosómicas, inhibe la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas,...su uso implica riesgo neurológico, por ello se recomienda no utilizarlos precozmente, salvo niños dependientes de ventilación mecánica con  $FiO_2 > 0,6$  y deterioro clínico no justificado por otra causa, administrando pautas cortas (3-5 días) y a dosis bajas, con el consentimiento informado de los padres (12).

**Medicación inhalada:** reflejada en tabla 5

Tabla 5. Tratamiento de la DBP. Terapia inhalada, Diuréticos. Servicio Neonatología Hospital La Fe de Valencia. (12)

### TERAPIA INHALADA

#### *Budesonida inhalada (BDI)*

- Ventilación mecánica: 200 mcg/12 h. Camara Aerochamber acoplada bolsa
- Respiración espontánea: C. Aerochamber : BDI 100 mcg/12 h

#### *Salbutamol + Bromuro de Ipratropio (SBI)*

- Ventilación mecánica: C. Aerochamber acoplada a bolsa. 2-4 puff/4-6 h
- Respiración espontánea: C. Aerochamber: SBI 2-4 puff/4-6 h

### DIURÉTICOS

- a) **Furosemiada** (iv-vo): 0.5-2 mgr/kg/dosis cada 12 horas
- b) **Tiazidas** (vo): 1-1.5 mgr/kg/dosis cada 12 horas
- c) **Espironolactonas** (vo): 1-1.5 mgr/kg/dosis cada 12 horas

Para llevar un buen **control de las infecciones** se recomienda hacer cultivos traqueales periódicamente y vigilar los cambios de las secreciones.

Un niño con DBP es dado de alta hospitalaria cuando cumple los criterios de la tabla 6.

Tabla 6. Criterios para el alta hospitalaria (DBP)(12)

<ul style="list-style-type: none"><li>- Ganancia ponderal satisfactoria</li><li>- Mantener SaO<sub>2</sub> estable alrededor de 95% ó posibilidad de reducir el flujo de O<sub>2</sub> en las últimas 2 semanas.</li><li>- Ausencia de episodios de apnea en las últimas 2 semanas</li><li>- Estabilidad de la función cardiovascular y no necesitar cambios de tratamiento en las últimas 2 semanas.</li><li>- Posibilidad de volver a valorar ambulatoriamente al paciente en las siguientes 48-72 horas.</li><li>- Demostración de la competencia de los padres en el cuidado del niño, control en el manejo de la oxigenoterapia y sondas nasogástricas.</li><li>- Adiestramiento de los padres en el conocimiento de signos de deterioro y cómo proceder en casos de urgencia.</li><li>- Contactar con la asistente social para visita domiciliaria en pacientes O<sub>2</sub> dependientes</li><li>- Educación a los padres: prevención de infecciones respiratorias</li></ul>
--

Es importante **la vacunación** en estos niños, ya que existe un aumento de la vulnerabilidad de los prematuros a las infecciones. Según las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría y la Asociación Española de Pediatría, los prematuros deben iniciar el calendario de vacunación a los 2 meses de edad postnatal. La vacuna de la hepatitis B en hijos de madres seronegativas también debe retrasarse hasta que alcancen los 2000 g ó los 2 meses de edad postnatal. Se recomienda la vacunación antigripal a partir del 6º mes de vida.

En los niños prematuros con DBP la vacunación debe ir suplementada con la vacunación frente a la gripe y tosferina de las personas de su entorno cercano al menos dos semanas antes del contacto con el niño (padres, abuelos, cuidadores y hermanos no completamente vacunados frente a dTpa). Así como la recomendación de la vacuna antigripal de la familia durante los dos primeros años de vida del niño prematuro

Por el riesgo elevado de infecciones por virus respiratorio sincitial (VRS), se recomienda la profilaxis con anticuerpos monoclonales humanizados (Palivizumab) a todos aquellos niños menores de 2 años con DBP que requieren tratamiento médico en los últimos 6 meses (12).

### **PRONÓSTICO**

Cuando la enfermedad no evoluciona favorablemente puede incluso llegar a producirse la muerte de estos niños. Las principales causas de muerte son: insuficiencia cardiorrespiratoria, sepsis, infección respiratoria o muerte súbita e inexplicable.

**Pronóstico pulmonar:** a corto plazo puede ser bueno, con eliminación del oxígeno antes del primer año de vida y recuperación del crecimiento. Sin embargo no siempre es así, ya que estos niños tienen más riesgo de infecciones respiratorias graves como la bronquiolitis en los primeros meses. El porcentaje de hospitalización por causa respiratoria oscila entre el 40-60%, en los primeros 2 años de edad. Esta enfermedad también predispone al tórax sibilante del lactante e incluso la inflamación continua de las vías respiratorias puede aumentar el riesgo de infección respiratoria y asma (13).

**Pronóstico de las funciones mentales superiores:** esta patología implica más riesgo en el desarrollo de las funciones mentales superiores, tanto a nivel neuromotor, cognitivo, auditivo y retinopatía de la prematuridad, aprendizaje, déficit de atención y problemas de conducta (7).

## **6.2. RETINOPATÍA DEL PREMATURO**

Se define retinopatía del prematuro (ROP) como un trastorno de la vasculatura retiniana en desarrollo debido a la interrupción de la progresión normal de los vasos retinianos recién formados(7). Es una patología proliferativa periférica que afecta tanto al vítreo como a la retina, incluso puede llegar a producir desprendimiento retiniano y en los casos más avanzados ceguera. El principal factor de riesgo para su desarrollo es la inmadurez (14).

### **INCIDENCIA**

La prevalencia actual de esta patología es 1-5 / 10. 000 RN vivos (15). Se estima que de 400-600 niños /año pueden quedar ciegos a causa de RP y que un 20% de los casos de ceguera en niños preescolares se deben a la ROP (7).

La incidencia creciente es atribuible a que cada vez nacen más niños prematuros y con bajo peso. También se relaciona con el sexo masculino, uso de oxígeno (factor importante pero no imprescindible), raza blanca.

### **FISIOPATOLOGÍA**

Es importante tener claros algunos datos anatómicos: la vascularización retiniana se empieza a formar en la semana 14 desde la papila a la periferia. Así, la retina nasal termina de formarse en la semana 32 y la temporal alrededor de las semanas 37-40 (14).

Además del oxígeno otros factores de riesgo son: la EG y peso al nacimiento (7).

### **ETIOLOGÍA**

Según Pratz, hay dos fases en el desarrollo de la retinopatía:

1. Vasoconstricción y obliteración temprana de la red capilar debido a las concentraciones elevadas de oxígeno

## 2. Vasoproliferación posterior, tal vez en respuesta a un factor angiogénico liberado por la retina hipóxica

Esto se explica ya que se han identificado dos factores angiogénicos implicados en la vascularización retiniana: el VEGF (“vascular endothelial growth factor”) y el IGF-1 (“insulin-like growth factor”). El VEGF se secreta como respuesta a la hipoxia y el IGF-1 permite la acción del VEGF. Si los niveles de IGF-1 están disminuidos no se lleva a cabo la vascularización normal. Al nacer el prematuro se encuentra un ambiente hiperóxico y provoca que cese la producción de VEGF y IGF-1, deteniéndose la vascularización retiniana y obliterándose algunos ya formados. Después se vuelve a una situación de hipoxia porque aumenta el metabolismo retiniano y se estimula la producción de VEGF, pero ya no puede sintetizarse IGF-1. Debido a todo esto se puede llegar a desarrollarse una retina normal o provocar anomalías en la vascularización (7).

### PRESENTACIÓN CLÍNICA

La retinopatía del prematuro se clasifica en los siguientes estadios:

- **Estadio I:** línea de demarcación fina entre la región vascularizada de la retina y la zona avascular.
- **Estadio II:** esta línea desarrolla una cresta que protruye en el vítreo, donde hay evidencias histológicas de cortocircuito arteriovenoso.
- **Estadio III:** ocurre la proliferación fibrovascular extrarretiniana con la cresta. Pueden hallarse crecimientos neovasculares.
- **Estadio IV:** desprendimiento de retina parcial, **4A** si la macula esta aplicada y **4B** si la macula esta desprendida.
- **Estadio V:** desprendimiento retiniano total.

Puede ocurrir **enfermedad plus** (p.ej. estadio III+) cuando los vasos posteriores a la cresta se dilatan y se tornan tortuosos. En la última clasificación aparece el término “pre-plus”, vasos más tortuosos y dilatados de lo esperado, pero sin llegar a las características de enfermedad plus (4,12).

Según la localización clasificamos la retinopatía en distintas zonas:

- Zona I: Es un círculo cuyo radio es dos veces la distancia entre la papila y la fovea.
- Zona II: Comprende un cinturón de retina desde el límite de la zona I hasta la ora serrata nasal en el meridiano horizontal.
- Zona III. El espacio semilunar restante, por fuera de la zona II.



Figure. Digital imaging of type I retinopathy of prematurity (ROP) using Retcam shuttle (Clarity Medical Systems, Pleasanton CA). A. Zone 1 ROP with flat intraretinal neovascularization (arrow) and plus disease. B. Zone 2 stage 3 ROP (arrow, with hemorrhage), preplus disease.

Figura 1. Imagen digital de la retinopatía de la prematuridad (ROP). A: Zona 1 ROP con neovascularización intrarretiniana y enfermedad plus. B: Zona 2 etapa 3 ROP, enfermedad pre-plus.(16)

Además se distinguen dos tipos especiales de retinopatía:

- **Retinopatía umbral** es una retinopatía en estadio 3 con enfermedad plus en zona I o II y que se extienda al menos en 5 horas continuas u 8 horas acumulativas. Indica necesidad de tratamiento.

- **Retinopatía agresiva posterior** es una forma grave y rápidamente progresiva, de localización posterior y con enfermedad plus (12,14).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele realizarse con un **examen oftalmológico con oftalmoscopio binocular indirecto tras dilatación pupilar** por un experto. Existen distintos protocolos usados para el diagnóstico y el cribado según la institución (American Academy of Pediatrics, Browns y col.,...) (7). Uno de los usados en España, es el llevado a cabo por el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, donde se debe estudiar a los RN con un peso inferior a 1251 gramos al nacimiento o con EG inferior a 31 semanas, y por otra parte a todo RN prematuro que sobrevive a una enfermedad neonatal grave o que haya sido operado durante el primer mes de vida (14).

De esta forma, en los casos de RN con lo anteriormente descrito se debe valorar el fondo de ojo en la 4ª semana de vida si la EG fue mayor de 28 semanas y a la 5ª semana si fue menor; y se realizarán controles cada 2-3 semanas hasta que se complete la vascularización retiniana. Cuando ya está establecido el diagnóstico los controles se harán cada semana hasta su regresión o hasta que se encuentra en estadio preumbral/umbral y requieren ser tratados con láser (14).

El screening, como se ha mencionado previamente es variable ya que según el Colegio Real de Pediatría y Salud Infantil, el Colegio Real de Oftalmólogos, la

Asociación Británica de Medicina Perinatal y el bebé prematuro Bliss las directrices actuales sobre el cribado son:

- Los lactantes nacidos con menos de 32 semanas EG o cuyo peso al nacer sea inferior a 1501 g deben ser examinados.
- Todos los bebés nacidos con menos de 31 semanas o cuyo peso al nacer es inferior a 1251 g deben ser examinados (17).

## TRATAMIENTO

Para el tratamiento de la ROP además de las técnicas convencionales, actualmente se dispone de nuevos fármacos.

### Tratamiento convencional

Respecto a las técnicas tradicionales, tras varios estudios, se ha decidido que se deben tratar todas aquellas retinopatías en situación preumbral. Se dispone de distintos métodos terapéuticos siendo la ablación de la retina avascular con fotocoagulación laser de diodo el tratamiento de elección, por ser una técnica igual de eficaz que la crioterapia (quemadura en la retina mediante frío aplicado a través de la esclera, solo cuando se requiere tratamiento urgente y no se dispone de la técnica anteriormente descrita y en países en vías de desarrollo), pero más segura. Para la ROP menos severa, la terapia con láser es el tratamiento de elección, ya que tiene la capacidad de funcionar en los vasos más pequeños con mayor precisión, quemando los anormales sin afectar el tejido circundante, lo que es importante para la vascularización posterior.

En los casos graves en que se produce un desprendimiento de retina se debe realizar una cirugía tanto del vítreo como de la retina, mejorando el pronóstico de la enfermedad cicatricial. Esto puede incluir: colocar una banda de silicona alrededor del globo (con posterior eliminación cuando el ojo crece) o una vitrectomía (12,15).

Cualquier tratamiento se suele administrar a ambos ojos ya que la gravedad y progresión de la ROP puede afectar a ambos (17).

### Nuevos tratamientos farmacológicos

- **Fármacos anti-VEGF:** inhiben la vascularización retiniana tardía anómala que se produce por la acción del VEGF. Constituyen el principal objetivo de investigación de esta patología. Se demostró una ventaja de la terapia intravítrea con Bevacizumab en terapia con láser para la zona I o II con estadio 3 ± ROP mejorando los resultados estructurales, disminuyendo la recurrencia y permitiendo el desarrollo continuo de la retina periférica, pero sin evaluar la seguridad local ni sistémica. El tratamiento combinado de la inyección intravítrea de pegaptanib o bevacizumab y la foto-coagulación con láser mostraron beneficios significativos en el manejo del estadio 3+.



Así pues algunos abogan por la monoterapia con medicamentos anti-VEGF para permitir el crecimiento de la vasculatura retiniana más allá de la línea de demarcación y otros autores consideran que el tratamiento con bevacizumab más tratamiento con láser para ROP tipo 1 (zona I con cualquier estadio/grado con enfermedad plus, Zona I grado 3 con o sin más enfermedad; o zona II grado 2 o 3 con enfermedad plus) es más eficaz. Además, los inhibidores de VEGF usados después de la vitrectomía han mostrado buenos resultados. En cuanto a si ranibizumab, bevacizumab, o aflibercept es el tratamiento de elección todavía está estudiándose.

Teniendo en cuenta el importante papel del VEGF en esta patología, se necesitan más estudios para evaluar el efecto de los agentes anti-VEGF en los resultados estructurales y funcionales en la infancia y los efectos adversos sistémicos tardíos como la disfunción miocárdica y los resultados adversos del neurodesarrollo (16,17,18,19).

- **Propranolol** es uno de los más recientes tratamientos propuestos para la ROP. El mecanismo de acción es probablemente debido a la supresión del VEGF, reduciendo el crecimiento de vasos anómalos. En contra se han detectado efectos adversos graves como hipotensión grave, bradicardia o broncoespasmo, por lo que más ensayos son necesarios (18).
- **IGF-1**: factor de crecimiento que se está estudiando actualmente para la prevención de la ROP, actuando como un factor permisivo para la máxima estimulación del VEGF de la angiogénesis. Los niveles de IGF-1 circulante son menores en RN con ROP en comparación con los que no lo presentan (18).

Otros fármacos en investigación, pero con resultados controvertidos son:

- Antioxidantes: está relacionado con la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno. La vitamina E fue el primer antioxidante que se utilizó para el tratamiento y la prevención de la ROP, hoy en día con resultados contradictorios.
- Inhibidores de la ciclooxigenasa: la dexametasona es un inhibidor selectivo de COX-2 con efectos antiinflamatorios que ha demostrado la reducción en la incidencia de la ROP, sin embargo tiene efectos secundarios importantes y su uso es polémico.
- Inositol: carbohidrato no glucosado presente en altas cantidades en el cordón umbilical, en el suero materno y en la leche materna.
- Cafeína: sólo uno de los ensayos ha demostrado beneficios (18).

## PRONÓSTICO

Se debe hacer seguimiento cada 1-2 años cuando existe regresión completa y cada 6-12 meses con enfermedad cicatricial (7).

La mayoría de los prematuros con enfermedad en estadio I y II suelen curar de forma espontánea. En estadios más avanzados es necesaria la cirugía, ya que pueden derivar en problemas oftalmológicos graves o incluso evolucionar a desprendimiento de retina, utilizándose entonces la cirugía vítreo-retiniana, pero con malos resultados funcionales. Entre las posibles secuelas se incluyen: miopía, estrabismo, ambliopía, glaucoma y desprendimiento tardío, que requieren un seguimiento regular (4,12).

### 6.3. SEPSIS

El RN prematuro del caso clínico tenía riesgo de sepsis precoz por presentar como factores de riesgo amniorrhexis precoz, diabetes gestacional e infección por streptococo agalactiae en la madre. Pese a esto el niño lo que presentó fue una sepsis tardía.

Se entiende por sepsis neonatal aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del RN y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida; actualmente se tiende a incluir las sepsis diagnosticadas después de esta edad, en RNMBP. El principal factor de riesgo es la prematuridad y el muy bajo peso al nacimiento (22). La sepsis en el periodo neonatal tiene una frecuencia de 0,5-5 casos/ 1000 RN vivos (6).

Se diferencian dos tipos fundamentales:

- 1) **Las sepsis de transmisión vertical:** también llamadas de inicio precoz, ya que ocurren en los primeros 3-5 días de vida.
- 2) **Las sepsis de transmisión nosocomial:** o de inicio tardío, ya que ocurren tras la primera semana de vida.

Tabla 7. Factores de riesgo para la infección neonatal(22)

SEPSIS VERTICAL	SEPSIS NOSOCOMIAL
- Prematuridad	- RN Muy Bajo Peso
- Rotura prematura de membranas	- Catéteres intravasculares
- Rotura prolongada de membranas	- Otros artefactos (tubo endotraqueal, sondajes, etc)
- Signos de corioamnionitis	- Nutrición parenteral
- Líquido amniótico maloliente	- Antibioterapia previa
- Hipoxia fetal/ depresión al nacimiento	- Cirugía
- Infección urinaria materna sin tratamiento o con tratamiento incorrecto	
- Gérmenes patógenos en el canal del parto (especialmente estreptococo agalactiae)	

Hay un tercer grupo correspondientes a las sepsis adquiridas fuera del hospital o **sepsis comunitarias**, las cuales son muy infrecuentes y aparecen asociadas a neumonía, infección urinaria o meningitis (22).

## SEPSIS DE TRANSMISION VERTICAL

Los gérmenes implicados en este tipo de sepsis se encuentran en el canal genital materno y el mecanismo de transmisión es por vía ascendente o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas en el canal del parto.

Los factores de riesgo implicados en estas infecciones son: la rotura prematura de membranas amnióticas (más de 18 horas antes del parto), corioamnionitis y parto prematuro.

Es más frecuentes en RN con peso <1500 gramos. Los microorganismos que se asocian con las sepsis precoces son sobretodo bacterias, siendo los agentes causales mas frecuetnes *Streptococcus agalactiae* o *Streptococcus del grupo B* y *Eschericha coli* (E. coli). *E. Coli* se relación más frecuentemente con niños de menos de 1500 g y *Streptococcus del grupo B* con los de peso superior.

Respecto a la prevención los puntos más importantes son: recomendación de realizar cultivo vaginal y rectal a todas las gestantes entre la 35 y 37 semanas de gestación y recomendación de profilaxis antibiótica intraparto. (22).

## SEPSIS DE TRANSMISION NOSOCOMIAL

Estas sepsis son causadas por gérmenes ubicados en los servicios de Neonatología (UCINs neonatales) y los principales factores de riesgo son: la sobreutilización de antibióticos y la insuficiencia de personal sanitario, el lavado y desinfección insuficiente de las manos (principal causa de colonización), y la utilización del material en contacto con el niño (termómetros, fonendoscopios, sondas, tetinas, incubadoras, etc.) insuficientemente desinfectado.

Diferenciando según el tipo de mucosa infectada encontramos que en la respiratoria los principales factores de riesgo son la intubación endotraqueal, las aspiraciones traqueales y la utilización de respiradores; y en la mucosa digestiva el uso de sondas nasogástricas, tetinas de biberones y/o el empleo de fórmulas nutricionales elaboradas todas ellas sin la debida limpieza, así como el uso de catéteres intravenosos o las punciones.

Además de todo esto hay que contar con el simple hecho de que estos niños, muchas veces prematuros, tienen una inmadurez global, incluido a nivel inmunológico y se añade que están expuestos a muchas más situaciones de riesgo y técnicas (22).

### **INCIDENCIA**

Según el estudio del “Grupo de Hospitales Castrillo”, sobre un total de 30.993 recién nacidos ingresados, la frecuencia de sepsis fue del 2,1% y la frecuencia por 1000 días de ingreso de 0,89, aumentando esta en los RN de menos de 1500 g (15,6% vs 1,16%) y en los RN ingresados en hospitales de tercer nivel (22). En conjunto el riesgo de sepsis tardía es del 24 % (1).

## ETIOLOGÍA

La flora que causa la sepsis hospitalaria varía según el centro, pero suelen predominar los estafilococos, en especial *Staphylococcus epidermidis* (42%), siguiendo en frecuencia *Candida spp* (11,5%, sobre todo en los RN MBPN, <1500 g con factores de riesgo y con uso prolongado o frecuente de antibióticos de amplio espectro (6)), *E. coli* (7,8%), *Enterococcus* (7,7%) y *Klebsiella* (7%). En los RN prematuros con catéter invasivo destaca *S. epidermidis* (22).

## CLÍNICA

La clínica de los RN con sepsis nosocomial es insidiosa. Se trata de niños que “no van bien”, que presentan febrícula y/o hipotermia, dificultades para la alimentación, apatía o taquicardia inexplicable. Conforme el cuadro se instaura evoluciona de forma solapada, pudiendo aparecer palidez o cianosis (aspecto séptico), respiración irregular, relleno capilar lento, ictericia, hepatoesplenomegalia, hemorragias,...Es una entidad difícil de diagnosticar por producirse concomitantemente con enfermedades subyacentes graves (22).

## DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico es necesario la sintomatología, hemograma alterado (leucopenia 0'2, neutrófilos inmaduros/totales >0,16), reactantes de fase aguda alterados (PCR >10 mg/L, PCT > 0,5 ng/ml) y hemocultivo positivo (extraer 1 cc de sangre) (22).

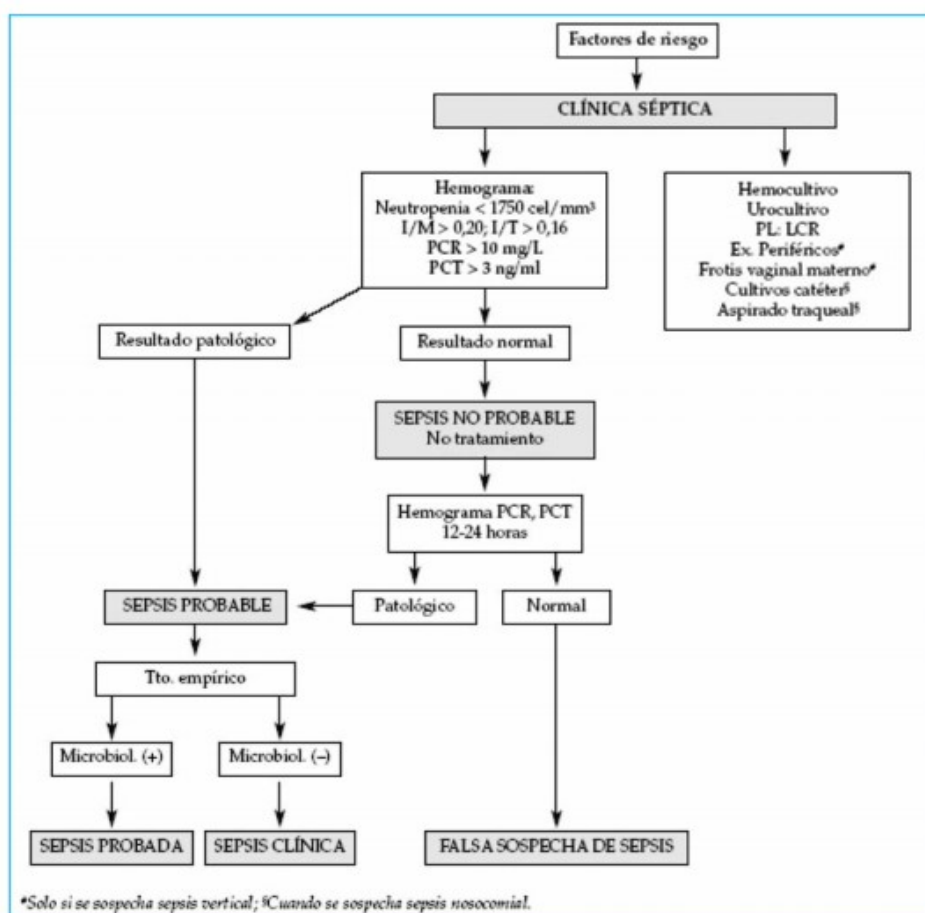
El caso de *S. epidermidis* es distinto ya que se trata de un germen ubicuo y comensal en la piel del RN, por lo que son necesarias dos extracciones periféricas diferentes con positividad en ambas o en una extracción periférica y en punta de catéter invasivo al retirarlo. En los casos dudosos entre contaminación e infección, se recurre a técnicas moleculares.

**Para el diagnóstico de Sepsis nosocomial relacionada con catéter,** es necesario el aislamiento del mismo germen en hemocultivo y punta de catéter sin otro foco evidente responsable de bacteriemia. Si no es viable retirar el catéter, se realizara un hemocultivo cuantitativo extraído a través del catéter y aislamiento del mismo germen que en el hemocultivo periférico en una proporción 4 veces superior, ó positividad del cultivo de la piel circundante a la entrada del catéter y/o conexión del catéter al mismo germen que el hemocultivo periférico.

Es necesario el análisis de líquido céfallo-raquídeo (LCR) y un urinocultivo a través de punción suprapúbica o cateterización uretral.

En pacientes con ventilación mecánica realizar análisis del aspirado traqueal o del lavado bronquio-alveolar (22).

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la sepsis neonatal(22)



## TRATAMIENTO

Los tratamientos empleados difieren mucho entre hospitales. En general, se recomienda la asociación de un glucopeptido (vancomicina o teicoplanina) y un aminoglicósido (gentamicina o amikacina), cubriéndose así los principales microorganismo grampositivos y gramnegativos. Si se sospecha una candidiasis debería administrarse un antifúngico del tipo anfotericina desoxicolato (6). Es importantísimo suspender si no existe confirmación y cambiar a monoterapia en cuanto se obtenga el antibiograma.

Al tratamiento antibiótico se debe añadir el de soporte que puede incluir: valorar dieta absoluta, retirar catéter central si se trata de una infección fúngica, monitorización de constantes, valorar soporte respiratorio y uso de drogas vasoactivas, si problemas hematológicos valorar la transfusión de concentrados de hematíes, de plaquetas o de plasma fresco o congelado. La terapéutica con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o con factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) ha mostrado disminución de la mortalidad en RN con sepsis y leucopenia, aunque se aconseja realizar más ensayos clínicos antes de generalizar su utilización.

Se ha propuesto el uso de pentoxifilina, lactoferrina, selenio o proteína C humana activada recombinante como tratamiento coadyuvante, pero actualmente carecen de eficacia contrastada (1,8).

### **MORTALIDAD**

Actualmente las infecciones nosocomiales constituyen la primera causa de mortalidad en los servicios de Neonatología. Según el estudio epidemiológico del “Grupo de Hospitales Castrillo” la mortalidad por las sepsis nosocomiales es del 11,8% (78 fallecidos de 662 RN con sepsis). Según el peso al nacimiento, los RN de  $\leq 1500$  g tuvieron mayor mortalidad (17,3% vs 6,5%,  $P < 0,001$ ). En relación al agente etiológico, las sepsis causadas por *Pseudomona* evidenciaron la mayor tasa de mortalidad (33% vs 9,4% resto de sepsis) y las causadas por *S. epidermidis* la menor. (5,5% vs 14,2% resto de sepsis) (22).

### **PREVENCIÓN**

Algunas de las medidas más eficaces para llevar a cabo una prevención adecuada son el lavado adecuado de las manos antes de manipular al neonato y la utilización de material de diagnóstico y/o tratamiento limpio y estéril; también es importante el inicio precoz de la alimentación enteral y la utilización de técnicas estériles para la colocación de catéteres invasivos y para el manejo de sus conexiones y llaves.

Lo más primordial es hacer llegar la información anterior a los profesionales sanitarios, mediante la realización de sesiones periódicas. Además de lo anterior sería aconsejable analizar los datos sobre las infecciones nosocomiales habidas en los últimos meses y los posibles factores epidemiológicos, así como compararse con otros servicios de complejidad similar.

Se discute sobre la efectividad del empleo de Fluconazol profiláctico para prevenir las sepsis fúngicas, el uso de probióticos para evitar las enterocolitis asociadas a la sepsis o la utilización de inmunoglobulinas (8,20).

### **6.4. ANEMIA DEL PREMATURO**

La anemia comporta la reducción de la masa de glóbulos rojos, de la concentración de hemoglobina (Hb) o del hematocrito (Hto).

Es importante saber que la vida media de los hematíes está disminuida hasta un 50% en el pretérmino, el nivel mínimo de hemoglobina se alcanza antes y su velocidad de crecimiento es mayor, posee menores depósitos de hierro y la hemoglobina fetal supone el 97%, con mayor afinidad para el oxígeno (23). En estos RN prematuros el descenso de los hematíes puede llegar a 2-2,5 millones/ $\mu$ L, y el de cifras de hemoglobina a 7-8 g/dl. El máximo descenso ocurre entre las 4 y las 10 semanas de vida (6).

La anemia puede tener diferentes causas como pérdidas sanguíneas, destrucción de glóbulos rojos o falta de producción. Las anemias secundarias a pérdidas hemáticas pueden originarse anteparto, intraparto o posparto. Tras el primer mes de vida las causas más frecuentes, son la hipoplasia fisiológica y las enfermedades congénitas (23).

Si la anemia aparece el primer día de vida puede ser debido a una isoimmunización Rh o ABO o una anemia de causa hemorrágica. Cuando aparece a partir del segundo día hasta el mes de vida será más probablemente una anemia de causa infecciosa, hemorrágica, una esferocitosis hereditaria o una anemia hemolítica no esferocítica. Entre el mes y los tres meses de vida se pensará en una anemia fisiológica, por déficit de folato, congénita hipoplásica o anemia de la prematuridad (6).

### CLÍNICA

La anemia en el prematuro, cuando presenta clínica, no puede considerarse fisiológica y debe tratarse. Son signos de anemia: escaso y lento progreso ponderal, taquicardia, episodio de apnea y bradicardia, incremento en los requerimientos de oxígeno (postprandial, por apneas), elevación de las cifras de lactato, fatiga en la alimentación, taquipnea y acidosis metabólica. El signo más frecuente es la palidez de piel y mucosas, además de ictericia en la anemia hemolítica (8,21).

En la evaluación diagnóstica es importante investigar los antecedentes familiares y la historia obstétrica.

### TRATAMIENTO

1. **Transfusión concentrado de hematíes:** compromiso en la oxigenación tisular, que depende de la concentración de hemoglobina, de su curva de disociación, del gasto cardiaco y del consumo de oxígeno (23). Se debe trasfundir siempre cuando Hb <6-7 g /dL y Hto <18-20% (6).
2. **Tratamiento con eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO)+ hierro en la anemia del prematuro.** Una respuesta inadecuada es una de las principales causas de anemia del prematuro a partir de la tercera semana de vida.

**El futuro del tratamiento con rHuEPO:** la administración precoz de rHuEPO+Fe, no puede prevenir las transfusiones precoces, pero hay evidencia de que pueden evitar las transfusiones tardías. Las indicaciones actuales de tratamiento con rHuEPO se limitan a los RN con un peso al nacer <1000g o entre 1000-1250g en asociación con algunos factores de riesgo para la transfusión (Hto <46% al nacer y la necesidad de CPAP o de VPPI) (23).

Como prevención es importante reducir el número y volumen de las extracciones sobre todo en el pretérmino, e iniciar la ferroterapia oral a los 2-3 meses con dosis de 2 mg/kg/día junto con ácido fólico para prevenir la anemia ferropénica tardía. (6).

## 7. CASO CLÍNICO

Recién nacido varón, primer hijo. Prematuro varón de 27 semanas de gestación que nace mediante parto espontáneo con amniorrexis > 48 horas y líquido amniótico claro. El test de Apgar 3 al minuto, 7 a los 5 minutos y 8 a los 10 minutos. Peso: 1160 gramos. En la evaluación inmediata se encuentra sin esfuerzo respiratorio, bradicárdico e hipotónico, precisando intubación en paritorio para su recuperación, por lo que se decide su ingreso en la UCI neonatal.

Durante la gestación, la madre presenta amenaza de aborto en el primer trimestre y diabetes gestacional.

Exploración: Antropometría: Peso: 1160 g (P75-90), longitud: 38 cm (>P95), perímetro cefálico: 25,2 cm (P50-75). Constantes: frecuencia cardíaca: 143 l/min, frecuencia respiratoria: 56r/min, temperatura: 36,1 °C, TAS/TAD: 71/34 mmHg. Respecto al resto de exploración física destacan aspecto prematuro (párpados fusionados), tórax discretamente hiperinsuflado, signos de dificultad respiratoria moderados, auscultación pulmonar con hipoventilación en ambos campos pulmonares, auscultación cardíaca normal e hipotonía generalizada.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- Grupo y Rh de la madre y el RN: 0 Rh (+), con un test de Coombs directo negativo.
- Bioquímica: Glucemia: 21 mg /dl; Calcio iónico: 1,19 mmol/l; Urea: 0,26 g/dl; Creatinina: 0,54 mg/dl; proteínas totales: 4,8 g /dl; lactato: 2,3 mmol/l; IgM: 14,1 mg/dl; PCR: 0,03 mg/dl
- Equilibrio ácido-base: pH: 7,33; pO<sub>2</sub>: 44mmHg; pCO<sub>2</sub>: 55,4 mmHg; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 24,9 mmol/l; EB: -1,8 mmol/l; SatO<sub>2</sub>: 78%
- Hemograma: hematíes: 4,96 mill/mm<sup>3</sup>; Hb: 18.2 g/dl; Hto: 53,2%; Leucocitos: 8,6 mil/mm<sup>3</sup>; Neutrófilos:42,4%; Linfocitos:42,6%; Monocitos: 12,3%; Eosinófilos: 1,8%; Basófilos: 0,9%; Plaquetas: 209 mil /mm<sup>3</sup>
- Radiografía de tórax y abdomen: imágenes retículo-nodulares que sobrepasan silueta cardíaca.
- Ecografía transfontanelar (primera semana): línea media centrada, con reconocimiento de estructuras centrales. Ventrículos laterales (VL) no dilatados, simétricos. Medida meso ventricular izquierda: 2,4 mm y derecha: 2,5 mm. Tercer y cuarto ventrículo en adecuada posición, no dilatados. Impresiona de pequeña área ecogénica de localización subependimaria en pared lateral del área anterior del ventrículo derecho, de unos 5 mm, que podría corresponder con pequeña hemorragia de la matriz mesangial.
- Ecografía abdominal: sin alteraciones.
- Eco cardíaca normal.



## EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

A su ingreso se coloca en una incubadora a temperatura y humedad adecuada, con monitorización biofísica y bioquímica. Presenta hipotermia inicial con buena termorregulación posterior. Se canaliza vía endovenosa con perfusión de glucosa y aporte electrolítico adecuado con corrección de trastornos electrolíticos.

### 1) Patología Respiratoria

Ingresa intubado de paritorios, conectado a ventilación mecánica convencional. Tras radiografía de tórax compatible con enfermedad de membrana hialina, se administra surfactante endotraqueal con buena tolerancia presentando mejoría clínica, radiológica y gasométrica.

A las 72 horas de vida presenta inestabilidad hemodinámica e incremento de las necesidades de oxígeno e hipoventilación en campo pulmonar izquierdo. En nueva radiografía de tórax muestra neumotórax izquierdo, siendo necesaria la realización de toracocentesis con adecuada reexpansión pulmonar en los controles posteriores. Se administra profilaxis de la apnea del prematuro con cafeína.

Se puede extubar a los 41 días de vida (edad postmenstrual 34.3 semanas), pasando a ventilación no invasiva (BiPAP/CPAP) hasta 61 días de vida. Posteriormente se mantiene con oxígeno en mascarilla inicialmente continuo y posteriormente de forma intermitente hasta las 41,2 semanas postmenstruales. El patrón radiológico y la clínica son compatibles con el diagnóstico de Displasia Broncopulmonar. Durante el periodo de oxigenoterapia recibe tratamiento diurético (espironolactona e hidroclorotiazida), broncodilatadores y corticoides intravenosos. A los 38 días de vida se aísla en tubo endotraqueal *Klebsiella oxytoca* que se trata según antibiograma.

### 2) Soporte hemodinámico

Se inicia soporte inotrópico con dobutamina para mejorar el gasto cardíaco, que se mantiene durante los 13 primeros días.

### 3) Trastorno metabólico

A las 37 horas de vida se objetiva ictericia de piel y mucosas con cifras de bilirrubina total 9,5 mg/dl, instaurándose fototerapia continua durante 75 horas, hasta objetivarse descenso de bilirrubina.

### 4) Patología infecciosa

A su ingreso se instaura antibioterapia empírica de amplio espectro que se mantiene hasta confirmar negatividad de hemocultivo. Administración de fluconazol profiláctico, por ser un RN menor de <1500 g. Se realiza despistaje de infección por CMV mediante PCR en orina, resultado negativo.

A los 17 días de vida presenta fiebre, inestabilidad hemodinámica aumento de las necesidades de oxígeno y anemia, por lo que se realiza

análisis microbiológico, hemograma y reactantes de fase aguda, que se muestran elevados (PCR: 6,6 mg/dl). Se inicia tratamiento antibiótico de amplio espectro y se mantiene tras aislarse en el hemocultivo *Staphylococcus epidermidis*, hasta confirmar normalidad clínica, analítica y negatividad bacteriológica. Diagnóstico de sepsis tardía.

##### **5) Patología neurológica**

Ante el riesgo neurológico por prematuridad se realizan diversos exámenes complementarios:

- *Ecografía transfontanelar* (un mes después de la primera ecografía transfontanelar): simetría del sistema ventricular: ventrículo lateral derecho: 9,7 mm., izquierdo: 9,9 mm. No se aprecian imágenes focales ecográficamente valorables

Tras varias ecografías de control a lo largo del ingreso, en la última (dos meses tras la primera) destaca: un marcado aumento de la ecogenicidad de la sustancia blanca periventricular, de predominio occipital. Presencia de múltiples quistes en la sustancia blanca periventricular con afectación bilateral y simétrica en regiones frontoparietales y occipitales. Moderada dilatación de ambos ventrículos laterales de morfología simétrica y con línea media centrada 1 cm en el plano coronal y hasta 1,3 cm en el plano sagital, que no ha aumentado respecto a estudios previos. Contenido ecogénico intraventricular de morfología lobulada, sin apreciar nivel, por lo que podría corresponder a hipertrofia de plexos coroideos. Diagnóstico: Leucomalacia PERIVENTRICULAR.

- *EEG* (dos meses y medio tras el nacimiento): actividad de fondo de vigilia y sueño de características normales para la edad. No se observan anomalías epiteliformes focales ni generalizadas. No se registran eventos paroxísticos.
- *Potenciales evocados auditivos* (tres meses tras el nacimiento): estudio sin anomalías relevantes. Se registra onda V a 40 dB bilateralmente.
- *RM de Cerebro* (dos meses y medio tras el nacimiento): se realiza RM cerebral secuencias en ponderación T1 plano sagital y axial y T2 y FLAIR plano axial incluyendo secuencias en DW1: línea media centrada. Retraso de la mielinización en relación con la prematuridad. Surcos de convexidad prominentes con marcada hidrocefalia bilateral con ventriculomegalia asimétrica de predominio en astas occipitales de ventrículos laterales. Ganglios basales, tronco encéfalo y cerebelo sin alteraciones destacables. Disminución de la sustancia blanca periventricular con dilataciones quísticas de la práctica totalidad del parénquima cerebral en relación con lesión hipóxico isquémica moderada de aspecto crónico. Las lesiones descritas no presentan restricciones de la DWI con un CDA (coeficiente aparente de difusión) hiperintenso, similar al líquido cefalorraquídeo. Diagnóstico: hallazgos

radiológicos compatibles con lesión hipóxico isquémica moderada de aspecto crónico: Leucomalacia.

Diagnóstico por pruebas de imagen de Leucomalacia periventricular y lesión hipóxico isquémica. Se solicita colaboración con el servicio de Rehabilitación y se empieza fisioterapia en el hospital.

#### **6) Patología oftalmológica**

*Fondo de ojo* (un mes tras el nacimiento): polo posterior aparentemente normal, vítreo con moderado tinte hemático lo que dificulta ver con nitidez la vascularización periférica. Se realizan controles seriados de fondo de ojo todo normal, excepto en el último realizado tres meses tras el nacimiento, en el que presenta zonas avasculares en retina que se pueden calificar de retinopatía del prematuro grado I (línea de demarcación en zona II-III de ambos ojos, no hay signos plus por el momento).

#### **7) Anemia del prematuro**

A los 17 días de vida presenta anemia acompañada de otros signos e inestabilidad hemodinámica con aumento de las necesidades de oxígeno. Precisa transfusión de concentrado de hematíes y profilaxis con eritropoyetina y suplemento de hierro oral.

#### **8) Nutrición**

Se instaura nutrición parenteral que se mantiene durante 22 días. Además a las 24 horas de vida se inicia nutrición enteral trófica que es tolerada de forma lentamente progresiva. La alimentación enteral con leche materna y/o de banco se administra primero por sonda nasogástrica y posteriormente mediante succión directa.

### **DIAGNÓSTICOS**

- **PREMATURIDAD 27-28 SEMANAS**
- **PREMATURO CON PESO 1000-1249 g**
- **LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR**
- **ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA**
- **ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA**
- **DISPLASIA BRONCOPULMONAR**
- **RETINOPATÍA DEL PREMATURO (GRADO1)**
- **SEPSIS TARDÍA POR ESTAFILOCOCO EPIDERMIDIS**
- **HIPOGLUCEMIA**
- **ICTERICIA PREMATURO**
- **ANEMIA DEL PREMATURO**

## **ALTA**

El niño es dado de alta con los siguientes parámetros:

- Edad: 3 meses 20 días. (42 semanas postconcepcionales)
- Peso: 3700gr. Longitud: 50,5 cm Perímetro Cefálico: 36,3 cm
- Exploración neurológica: activo, reactivo, hipotonía axial y de extremidades, movimientos simétricos, reflejos del RN presentes y simétricos, ROT exaltados en extremidades inferiores, soporta parte del peso corporal sobre extremidades inferiores, fija mirada, estrabismo, sigue con la mirada de manera intermitente, reacciona a estímulos sonoros y luminosos.

Además en este momento no precisa oxigenoterapia y mantiene adecuada función respiratoria. Respecto a la nutrición, muestra adecuada tolerancia enteral y ritmo deposicional.

## **RECOMENDACIONES**

- Lactancia: se recomienda leche de fórmula adecuada a prematuros.
- Baño y paseo diario
- Controles por su pediatra
- Debe ser evaluado por equipo multidisciplinar: neonatólogo, neurólogo, rehabilitación, atención temprana, y oftalmólogo.

## 8. DISCUSIÓN

---

En este trabajo se han analizado en profundidad las patologías que ha padecido este RN prematuro de 27 semanas de EG. Todas ellas son importantes y merecen ser revisadas, sin embargo nos centraremos en desarrollar en profundidad lo que parece más importante en este RN respecto al pronóstico, evaluar el riesgo neurológico, la displasia broncopulmonar y en menor medida la retinopatía de la prematuridad.

En lo que respecta a la **patología neurológica**, una lesión en un cerebro de un RN prematuro puede tener diversas consecuencias: compleja destrucción, detención del desarrollo o una reparación y reorganización aberrante de la conectividad cerebral mediante el uso y refuerzo de circuitos redundantes. En cuanto a la formación del cerebro, la migración neuronal se completa hacia la mitad de la gestación, en cambio en la segunda parte se desarrolla la conectividad y la formación de los surcos, la maduración de oligodendrocítico, de la microglia y del lecho vascular en el parénquima más allá de la matriz germinal (24).

Una explicación a esto podría ser la hipoxia perinatal inducida por el desarrollo pulmonar inmaduro, sobre todo con repercusión a nivel de oligodendrocitos y neuronas de la sustancia blanca (25).

Otras de las causas que pueden conllevar una lesión a nivel cerebral es la presencia de corioamnionitis, que mediante la liberación de citoquinas proinflamatorias por síndrome de respuesta inflamatoria fetal contribuye a lesiones cerebrales como la leucomalacia quística periventricular en prematuro. Durante la última década, la incidencia de leucomalacia quística periventricular, ha disminuido, mientras que la lesión multifocal no quística de la sustancia blanca es cada vez más reconocida como el patrón más prevalente de lesión cerebral en esta población. Los estudios experimentales también sugieren que el cerebro inmaduro es sensible a la lesión hipoxico-isquémica a través de endotoxinas bacterianas de las infecciones posnatales, incluso afectando a la materia gris profunda (26).

En este niño ambas hipótesis podrían ser plausibles, ya que tuvo patología pulmonar (SDR tipo I y DBP) y también nació mediante parto espontáneo con amniorrexis > 48 horas que tiene muchas veces como complicación grave y frecuente una corioamnionitis.

La RM mejora la capacidad de detectar lesiones cerebrales y ayuda en la predicción de niños de alto riesgo para una vigilancia e intervención temprana. Es predictiva del neurodesarrollo tardío, pero depende de especialistas debidamente capacitados y debe ser interpretada en conjunto con información clínica (27). Las investigaciones con técnicas avanzadas de RM, incluyendo tensor de difusión de imagen (DTI), conectividad funcional RM (fcRM),

morfometría de superficie y métodos volumétricos son prometedores y los estudios futuros se centrarán en estas técnicas (26, 27).

A este RN prematuro del caso clínico se le practicaron ecografías transfontanelares de control y ante el hallazgo de lesión a nivel de la sustancia blanca en forma de leucomalacia periventricular pasó a realizarse también RM, tanto en T1, 2 y FLAIR. En la RM se confirmó el diagnóstico de LPV no difusa y se descubrieron hallazgos radiológicos compatibles con lesión hipóxico-isquémica moderada.

Los bebés que nacen prematuros extremos corren el riesgo tanto de muerte como de discapacidad. Aunque las tasas de supervivencia han mejorado y hay evidencias que sugieren disminución del deterioro neuromotor, no se ha logrado una mejora significativa en el resultado general del desarrollo neurológico inicial. Los estudios disponibles en la actualidad se centran en los primeros 18-36 meses de vida, pero los efectos pueden durar hasta la edad escolar, la adolescencia y más allá (28).

Las repercusiones a nivel neurológico pueden abarcar muchos y diferentes ámbitos del neurodesarrollo:

- Pérdida de visión y auditiva
- La discapacidad motora incluye *parálisis cerebral* (PC: trastorno del movimiento y la postura que implica anomalías en el tono, los reflejos, la coordinación y el movimiento, los retrasos en el logro del hito motor y la aberración en los reflejos primitivos permanente, pero no inmutable y es causada por una interferencia no progresiva), trastorno de la coordinación y otros trastornos del movimiento.

Los factores de riesgo asociados con la PC en recién nacidos prematuros incluyen sexo masculino, edad gestacional temprana, sepsis, restricción del crecimiento intrauterino, múltiples gestaciones, cirugía, esteroides posnatales y uso de ventilación de alta frecuencia. En una revisión de 12 estudios en el que se valoraron 272 niños con LPV definida ecográficamente, la parálisis cerebral estaba presente en el 58% de los niños. (28)

La mayoría de los prematuros muestran diplegia espástica (60%), con una lesión que afecta al tracto corticoespinal principalmente manifestándose en las extremidades inferiores. Otros presentan hemiplejía espástica, que típicamente se correlaciona con un gran infarto hemorrágico periventricular unilateral o un accidente cerebrovascular. Algunos tienen cuadriplejía (17%) espástica con afectación tanto de las extremidades superiores como inferiores. Afectaciones menores a nivel de la coordinación y el movimiento se observan más tarde y los padres describen a los niños como torpes, con poca coordinación mano-ojo, mal control motor, problemas para la lectura,....

- Los estudios longitudinales en la edad escolar y la adolescencia han identificado dificultades con el funcionamiento social y del comportamiento como falta de atención, hiperactividad, ansiedad depresión,...
- Tienen tasas más altas, con un riesgo hasta 4 veces mayor, de detección para trastorno del espectro autista, con una prevalencia del 7,1% y más riesgo de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastornos convulsivos que los niños a término (28).

En el RN del caso clínico lo que se debe hacer es prestar atención a los primeros hitos del desarrollo para evaluar que consecuencias a largo plazo mencionadas anteriormente puede llegar a presentar y realizar una vigilancia estrecha, así como implantar si es posible programas de intervención precoz, en cuanto se detecta alguna anomalía. Así mismo es importante enseñar a los padres durante el ingreso a cuidar de su pequeño. Para conocer el seguimiento posterior de este niño, se puede recurrir a los protocolos de la Asociación Española de Pediatría, del neonato de alto riesgo. Los parámetros que hay que valorar son:

- Crecimiento. El peso, la longitud y el perímetro cefálico deben controlarse en cada revisión hasta los 2 años. A los 2-3 años deben normalizar sus percentiles, si no derivar a la consulta de endocrino.
- Alimentación. Evaluar en cada revisión durante el primer año de vida. La leche materna de forma exclusiva hasta aproximadamente los seis meses es el mejor alimento, o formulas para prematuros.
- Desarrollo motor. Controlar en cada revisión durante los dos primeros años. Prestar especial atención al tono y la adquisición de hitos del desarrollo, remitiendo al neurólogo o a un Centro de Atención Temprana si fuera necesario. En los niños prematuros puede ser normal cierto grado de hipertonia, y la adquisición de habilidades motoras se puede retrasar. Para el diagnóstico de parálisis cerebral se espera a los 2 años.
- Desarrollo psíquico, alteraciones del comportamiento y el aprendizaje. Deben ser valoradas por un psicólogo, alrededor de los 2 años, con la escala de Bayley, y medir el cociente de inteligencia a los 5-6 años.
- Visión y audición. Se derivarán a un oftalmólogo ante ROP grave, y se hará una valoración de la audición antes de los 6 meses mediante las otoemisiones acústicas o potenciales acústicos evocados.
- Situación sociofamiliar. Identificar si existe algún problema social o familiar, ya que la estabilidad y el apoyo que presta su familia a estos niños es esencial para su buen desarrollo (30).

Varios estudios demuestran que la intervención temprana tiene beneficios para los recién nacidos prematuros tanto motores como cognitivos, y los beneficios cognitivos se extienden mínimo hasta la edad preescolar. No hay consenso en

cuanto al tiempo, la duración, los criterios de inclusión, pero sí parecen más eficaces los programas enfocados en la relación padre-hijo (31).

Nuevas enfoques terapéuticos están en estudio: tratamiento con un inhibidor de moléculas pequeñas (XAV939), que promueve la oligodendrogénesis y mielinización, los factores de crecimiento de fibroblastos para la recuperación del número de neuronas y volumen de materia gris, o técnicas con células progenitoras neurales/células madre pluripotentes inducibles (25).

En lo que respecta a la nutrición, se ha visto que la ganancia de peso rápido tiene efectos favorables sobre el desarrollo neurológico, pero se asocia también a resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Los Comités de Nutrición de la ESPGHAN y la Sociedad Americana de pediatría afirman que el suministro de nutrientes en el prematuro debe lograr que el crecimiento posnatal se aproxime al de un feto normal de la misma edad. En un estudio elaborado por Lucas et al. se demostró que los niños alimentados con fórmula pretérmino tenían una ventaja en el CI verbal y global, pero también tuvieron una tasa de aumento de peso mucho más alta. Por todo ello, se necesita estudiar mejor los requerimientos exactos y mejorar la composición (32).

En segundo lugar es importante tener en cuenta la **displasia broncopulmonar** en el pronóstico de los RN prematuros, ya que es una de las secuelas más prevalente del recién nacido pretérmino (33). Pese a los avances en la prevención y los cuidados asociada a la prematuridad, no desciende la incidencia, conociendo que solo por nacer prematuro, el desarrollo pulmonar es diferente, sobre todo en los nacidos con pesos extremadamente bajos (34).

La evaluación de la función pulmonar en lactantes con DBP se ha restringido a centros especializados. La técnica que aporta más información es la compresión torácica forzada a volumen corriente (flujo espiratorio máximo a capacidad residual funcional), y con preinsuflación (capacidad vital forzada y flujos espiratorios forzados). Los resultados en lactantes y niños pequeños con DBP muestran un patrón obstructivo con atrapamiento aéreo, que tiende a persistir con el tiempo.

Es importante no olvidar que se recomienda el uso de palivizumab en niños menores de 1 año de edad con DBP. Durante el segundo año de vida se podría considerar la profilaxis solo para los niños que han necesitado tratamiento (oxigenoterapia, broncodilatadores, corticoides o diuréticos) en los 6 meses anteriores al inicio de la temporada del virus respiratorio sincicial (VRS).

Los niños con DBP tienen con frecuencia sibilancias de repetición, especialmente en los primeros años de vida, que van disminuyendo, aunque sin desaparecer en todos los casos. Además, en los primeros 2 años de edad, el porcentaje de hospitalización por causa respiratoria oscila entre el 40-60%, y guarda relación con la gravedad de la DBP, en los meses de otoño e invierno, coincidiendo con las infecciones víricas, especialmente por VRS. El porcentaje



de hospitalización disminuye progresivamente con la edad. La DBP también puede conllevar hipertensión pulmonar que puede mejorar con el tratamiento vasodilatador o espontáneamente con las medidas de soporte.

Factores ambientales como el humo del tabaco o el tabaquismo activo, pueden empeorar la función respiratoria, que muestra una importante limitación al flujo aéreo en los tres primeros años de vida. Durante la edad escolar, siguen con valores espirométricos más bajos, mayores volúmenes residuales y aumento del cociente RV/TLC. Esto supone un mayor riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar crónica en la vida adulta. Además hasta el 50% pueden diagnosticarse de asma de esfuerzo.

Las secuelas respiratorias a largo plazo de los niños nacidos con prematuridad extrema y con la “nueva DBP” no son bien conocidas, siendo imprescindible su seguimiento. Sin embargo aunque la principal morbilidad asociada a la DBP se debe principalmente a la patología respiratoria, también existen alteraciones a otros niveles (nutricional, neurológico y cardiovascular).(33)

Por último en lo referente a la **ROP**, el 80% de los casos se resuelven espontáneamente con regresión de la enfermedad. Tan solo el 20% restante presenta algún grado de enfermedad cicatricial. Cuanto más grave es la ROP hay más posibilidad de enfermedad cicatricial y en algunos casos de que la agudeza visual se vea comprometida. Ante la presentación de la enfermedad umbral, se estima que existe una probabilidad de ceguera del 50% si no se realiza tratamiento.

Según el estudio CRYO-ROP (Estudio Multicéntrico de Crioterapia para la ROP) es necesario hacer un seguimiento oftalmológico a los pacientes con ROP, tratados o no. Además estos niños tienen más problemas visuales como miopía y astigmatismo, catarata y glaucoma. Los prematuros, en general, tienen más defectos de refracción y estrabismo, lo que justificaría su seguimiento, siendo esta frecuencia mayor en los de menos semanas de edad gestacional y de menos peso al nacer (por debajo de 30 semanas y de 1.250 g), como ocurre en el RN del caso clínico. También existe relación entre el riesgo neurológico (basado en la información ecográfica y resonancia magnética) y el déficit motor con más problemas de percepción visual. (35)

## 9. CONCLUSIONES

---

1. Los recién nacidos prematuros nacen inmaduros, lo que predispone a incrementar la morbi-mortalidad neonatal respecto a los recién nacidos términos.
2. En los países desarrollados la incidencia de niños pretérmino ha aumentado, al igual que la tasa de supervivencia debido a los avances técnicos.
3. En el recién nacido del caso clínico lo que va a marcar el pronóstico va a ser sobretodo la patología neurológica y también la afectación pulmonar.
4. Es importante que tras el alta hospitalaria, el pediatra de atención primaria y los padres participen activamente en el cuidado de estos pequeños, estando atentos a la evolución de los parámetros antropométricos y los hitos del desarrollo, derivando a especialistas o a Centros de Atención temprana si fuera necesario. Así mismo, se debe realizar seguimiento por un equipo multidisciplinar con neonatólogo, neurólogo, oftalmólogo, rehabilitación...
5. La displasia broncopulmonar supone un mayor riesgo en la edad infantil de empeoramiento de la función pulmonar con más ingresos y complicaciones, cuadros de sibilantes de repetición e infecciones por el virus respiratorio sincicial (Bronquiolitis), así como una posible relación con el diagnóstico de asma.
6. La Retinopatía de la prematuridad que tiene el niño del caso clínico es un grado 1, por lo que solo necesita controles y revertirá espontáneamente. Sin embargo, mayores grados se relacionan con riesgo de padecer problemas visuales como ceguera a lo largo de su vida y para su tratamiento se utilizan las técnicas quirúrgicas y los nuevos fármacos anti-VEGF, propanolol e IGF-1.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Kliegman RB, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson: Tratado de pediatría. 19.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2012. Vol 1. p. 582-590.
2. Rellán Rodríguez S, García de Ribera C, Aragón García MP. El recién nacido prematuro. Protocolos diagnóstico y terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008. [Acceso 22/03/2017]. Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8\\_1.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf)
3. Paisán Grisolia L, Sota Busselo I, Muga Zurriarán O, Imaz Murgiondo M. El recién nacido de bajo peso. Protocolos diagnóstico y terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008. [Acceso 11/04/2017]. Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/9\\_1.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/9_1.pdf)
4. INEbase [base de datos en Internet]. Estadística de nacimientos. Movimiento natural de la población. [citado 3 de mayo de 2017]. Disponible en: [http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177007&menu=ultiDatos&idp=1254735573002](http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177007&menu=ultiDatos&idp=1254735573002)
5. INEbase [base de datos en Internet]. TablaDefunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad. [citado 3 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>
6. Moro M, Málaga S ML. Prematuridad. Cruz: Tratado de Pediatría. 11.<sup>a</sup> ed. Madrid: Ed Ergon; 2014. Vol 1: p.162-172.
7. Gomella TL, Douglas Cunningham M, Eyal FG, Zenk KE. Gomella. Manual de Neonatología: manejo básico, procedimientos, problemas en la guardia, enfermedades, fármacos. 7.<sup>a</sup> ed. Ed. Médica; 2006.
8. López de Heredia Goya J, Valls i Soler A. Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Protocolos diagnóstico y terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2012. [Acceso 22/03/2017]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/31.pdf>
9. Cabañas F, Pellicer A. Lesión cerebral en el niño prematuro. Protocolos diagnóstico y terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008. [Acceso 22/03/2017]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/27.pdf>
10. Sánchez Joya MM. Perfil neuropsicológico de niños de edades comprendidas entre 4 y 7 años con antecedentes de gran prematuridad. [tesis doctoral]. Universidad de Almería; 2012.
11. Rodríguez Miguélez JM, Figueras Aloy J. Ictericia neonatal. Protocolos diagnóstico y terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2015. [Acceso 22/03/2017]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/38.pdf>
12. Izquierdo Macián MI, López Andreu JA, Morcillo Sopena F. Displasia broncopulmonar. Protocolos diagnóstico y terapéuticos de la AEP:

- Neonatología. 2009. [Acceso 22/03/2017]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/33.pdf>
13. O'Reilly M, Sozo F, Harding R. Impact of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on the developing lung: Long-term consequences for respiratory health. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40(11):765-73.
  14. Camba Longueira F, Perapoch Lopez J, Martin Begue N. Retinopatía De La Prematuridad. Protocolos diagnóstico y terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008. [Acceso 22/03/2017]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/46.pdf>
  15. Orphanet: Retinopatía del prematuro [Internet]. [citado 30 mar 2017]. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=90050](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=90050)
  16. Sharma M, VanderVeen DK. Identification and Treatment of Retinopathy of Prematurity: Update 2017. *Neoreviews*. Feb 2017;18(2):84-90.
  17. McCrory C, McCutcheon K. Retinopathy of prematurity: Causes, prevention and treatment. *Br J Midwifery*. 2 sep 2016;24(9):631-4.
  18. Beharry KD, Valencia GB, Lazzaro DR, Aranda J V. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol*. 2016;40(3):189-202.
  19. Cernichiaro-Espinosa LA, Olguin-Manriquez FJ, Henaine-Berra A, Garcia-Aguirre G, Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA. New insights in diagnosis and treatment for Retinopathy of Prematurity. *Int J Ophthalmol*. 5 ene 2016;36(5):751-60.
  20. Sankar MJ, Sankar J, Mehta M, Bhat V, Srinivasan R. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane database Syst Rev*. 27 feb 2016;2(2).
  21. Martínez-García SM, Hernández-Da Mota SE, Rubio-Rangel A, Rojas-Flores I, Vieyra-López ME, Martínez-Castellanos MA, et al. Neurodesarrollo en pacientes con retinopatía del prematuro tratados con bevacizumab intravítreo. Serie de casos. *Cir Cir*. Ene 2016.
  22. Fernández Colomer B, López Sastre J, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Ibáñez Fernández A. Sepsis del recién nacido. Protocolos diagnóstico y terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008. [Acceso 22/03/2017]. Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21\\_0.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_0.pdf)
  23. Arca G, Carbonell-Estrany X. Anemia neonatal. Protocolos diagnóstico y terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2010. [Acceso 22/03/2017]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/37.pdf>
  24. Raybaud C, Ahmad T, Rastegar N, Shroff M, Al Nassar M. The premature brain: Developmental and lesional anatomy. *Neuroradiology*. 7 jul 2013;55.

25. Salmaso N, Jablonska B, Scafidi J, Vaccarino FM, Gallo V. Neurobiology of premature brain injury. *Nat Neurosci*. Mar 2014 ; 17(3): 341–346.
26. Chau V, McFadden DE, Poskitt KJ, Miller SP. Chorioamnionitis in the Pathogenesis of Brain Injury in Preterm Infants. *Clin Perinatol*. Mar 2014;41(1):83-103.
27. Anderson PJ, Cheong JLY, Thompson DK. The predictive validity of neonatal MRI for neurodevelopmental outcome in very preterm children. *Semin Perinatol*. Mar 2015;39(2):147-58.
28. Rogers EE, Hintz SR. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Semin Perinatol*. Dic 2016;40(8):497-509.
29. Keunen K, Kersbergen KJ, Groenendaal F, Isgum I, de Vries LS, Benders MJ. Brain tissue volumes in preterm infants: prematurity, perinatal risk factors and neurodevelopmental outcome: a systematic review. *J Matern Neonatal Med*. Abr 2012;25(S1):89-100.
30. Torres Valdivieso MJ, Gómez E, Medina MC, Pallás CR. Programas de seguimiento para neonatos de alto riesgo. *Protocolos diagnóstico y terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008. [Acceso 23/03/2017]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/29.pdf>
31. Spittle A, Orton J, Anderson P, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes post-hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. Dic 2012.
32. Corpeleijn WE, Kouwenhoven SM, van Goudoever JB. Optimal growth of preterm infants. *World Rev Nutr Diet*. 2013;106:149-55.
33. Pérez Tarazona S, Rueda Esteban S, Salcedo Posadas A, Callejón Callejón A, Mesa Medina O, Vilella Sabaté M, et al. Grupo de trabajo de patología respiratoria perinatal de la sociedad española de neumología pediátrica. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar. *Guía Parctica*. 2015 [Acceso 03/05/2017]. Disponible en: <http://www.neumoped.org/docs/ProtocoloDBP.pdf>
34. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr*. 2013;79(4).
35. Tejada Palacios P. Retinopatía de la prematuridad. ¿Qué debe saber el pediatra? *An Pediatr Contin*. 2014;12(1):10-6.