



UNIVERSIDAD
ALFONSO X EL SABIO

FACULTAD DE MEDICINA

**Programa de Doctorado en Investigación Clínica
y Traslacional en Enfermedades
de Alta Prevalencia**

TESIS DOCTORAL

**Evolución pulmonar, cardiológica, ponderoestatural y
neuroológica de los adolescentes prematuros moderados y
tardíos en comparación con los recién nacidos a término**

AUTOR:

Patricia Alonso López

TUTOR:

Dra. Dña. María Arroyas Sánchez

DIRECTORES:

Dra. Dña. María Arroyas Sánchez

Dra. Dña. M^a Luz García-García

Villanueva de la Cañada, 2023

**EVOLUCIÓN PULMONAR, CARDIOLÓGICA,
PONDEROESTATURAL Y NEUROLÓGICA
DE LOS ADOLESCENTES
PREMATUROS MODERADOS Y TARDÍOS
EN COMPARACIÓN CON
LOS RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO**

Patricia Alonso López

LUGAR DE PRESENTACIÓN:

Universidad Alfonso X el Sabio

LUGAR DE INVESTIGACIÓN:

Hospital Universitario Severo Ochoa

TUTOR:

Dra. Dña. María Arroyas Sánchez

DIRECTORES:

Dra. Dña. María Arroyas Sánchez

Dra. Dña. M^a Luz García-García

PRESENTACIÓN:

2023



UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO
DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y
TRASLACIONAL EN ENFERMEDADES DE ALTA
PREVALENCIA
INFORME DEL DIRECTOR
SOBRE IDONEIDAD DE LA TESIS DOCTORAL

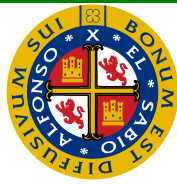
Villanueva de la Cañada, 17 de abril de 2023

El director, Dra. **MARÍA LUZ GARCÍA GARCÍA**, de la Tesis Doctoral titulada **“EVOLUCIÓN PULMONAR, CARDIOLÓGICA, PONDEROESTATURAL Y NEUROLÓGICA DE LOS ADOLESCENTES PREMATUROS MODERADOS Y TARDÍOS EN COMPARACIÓN CON LOS RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO”** de la doctoranda **Dña. PATRICIA ALONSO LÓPEZ**, declara que dicho trabajo es **apto para la defensa ante el Tribunal que valorará la obtención del título de Doctor**

50050456H Firmado digitalmente
por 50050456H María
María Luz Luz García García
García García Fecha: 2023.04.17
11:30:39 +02'00'

Fdo. El Director de la Tesis Doctoral

Dra. María Luz García García



UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO
DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y
TRASLACIONAL EN ENFERMEDADES DE ALTA
PREVALENCIA
INFORME DEL DIRECTOR
SOBRE IDONEIDAD DE LA TESIS DOCTORAL

Villanueva de la Cañada, 17 de abril de 2023

El director, Dra. MARÍA ARROYAS SÁNCHEZ, de la Tesis Doctoral titulada “EVOLUCIÓN PULMONAR, CARDIOLÓGICA, PONDEROESTATURAL Y NEUROLÓGICA DE LOS ADOLESCENTES PREMATUROS MODERADOS Y TARDÍOS EN COMPARACIÓN CON LOS RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO” de la doctoranda **Dña. PATRICIA ALONSO LÓPEZ**, declara que dicho trabajo es **apto para la defensa ante el Tribunal que valorará la obtención del título de Doctor**

Fdo. El Director de la Tesis Doctoral

Dra. María Arroyas Sánchez

A Carlos
A Santiago y Mateo
A mis padres

AGRADECIMIENTOS

A M^a Luz y María, directoras de esta tesis doctoral, por compartir su conocimiento, estar cuando lo he necesitado y apoyarme de forma constante.

A mis compañeros del Servicio de Pediatría del Hospital Severo Ochoa por facilitarme la realización de la tesis y animarme durante todo este tiempo.

A los pacientes y sus familias, ya que sin su colaboración no habría sido posible la investigación.

A mis padres y mi hermana por ser mi fuente de inspiración y superación. No tengo palabras para describir el apoyo y el cariño recibido.

A mi marido, Carlos, por su fortaleza, su amor incondicional y su paciencia. Tanto en los buenos como en los malos momentos, siempre ha estado a mi lado impulsándome a conseguir todo lo que me proponga, por ello, este logro también es tuyo. A Santiago y Mateo, por ser mi alegría y parte de mi corazón.

A todos, muchas gracias.

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE ABREVIATURAS	Página 1
LISTA DE FIGURAS	Página 5
LISTA DE TABLAS	Página 17
RESUMEN	Página 21
ABSTRACT	Página 25
I. INTRODUCCIÓN	Página 29
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	Página 77
III. PACIENTES Y MÉTODOS	Página 83
IV. RESULTADOS	Página 101
V. DISCUSIÓN	Página 197
VI. CONCLUSIONES	Página 235
VII. BIBLIOGRAFÍA	Página 239
VIII. ANEXOS	Página 267

ÍNDICE DETALLADO

LISTA DE ABREVIATURAS	1
LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE TABLAS	17
RESUMEN	21
ABSTRACT	25
I. INTRODUCCIÓN	29
1. Recién nacido pretérmino moderado y tardío	32
1.1. Definiciones	32
1.2. Epidemiología	34
1.3. Etiología de la prematuridad	36
1.3.1. Partos espontáneos y rotura prematura de membranas	37
1.3.2. Partos múltiples	37
1.3.3. Cesáreas	38
1.3.4. Edad materna	39
1.3.5. Raza y etnia	39
1.3.6. Morbilidad materna	39
1.4. Costes de la prematuridad	40
2. Patología de la prematuridad moderada y tardía	41
2.1. Complicaciones a corto plazo	43
2.1.1. Distrés respiratorio	43
a. Desarrollo del árbol respiratorio	44
b. Factores implicados en el distrés respiratorio	45
c. Formas clínicas del distrés respiratorio	49
d. Tratamiento del distrés respiratorio	51
2.1.2. Apnea de la prematuridad	52
2.1.3. Enfermedad vascular pulmonar. Hipertensión pulmonar	53
2.1.4. Inestabilidad térmica	55
2.1.5. Hipoglucemia	56

ÍNDICE DETALLADO

2.1.6. Ictericia	57
2.1.7. Sepsis	59
2.1.8. Otros problemas a corto plazo	59
2.1.9. Crecimiento intrauterino retardado y prematuridad moderada-tardía	61
2.2. Complicaciones a largo plazo	62
2.2.1. Patología respiratoria	62
a. Bronquiolitis	64
b. Asma	65
c. Función pulmonar	66
2.2.2. Patología neurológica y alteraciones del comportamiento	67
a. Trastorno cognitivo y disminución del rendimiento escolar	69
b. Déficits motores	70
c. Desórdenes del comportamiento y problemas sociales	72
d. Déficits sensoriales	72
e. Trastorno del lenguaje	73
2.2.3 Patología del desarrollo ponderoestatural	75
2.2.4 Patología cardiovascular	
<hr/>	
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	77
1. Justificación	79
2. Hipótesis de trabajo	80
3. Objetivos	81
3.1. Objetivo principal	81
3.2. Objetivos secundarios	81
<hr/>	
III. PACIENTES Y MÉTODOS	83
1. Diseño del estudio	85
2. Ámbito del estudio	85
3. Población de estudio	86
3.1. Grupo de estudio	86
3.2. Grupo de comparación	86
3.3. Criterios de exclusión	86

ÍNDICE DETALLADO

3.4. Reclutamiento	87
4. Desarrollo del estudio	87
4.1. Valoración neonatal	88
4.2. Valoración ponderoestatural	88
4.2.1. Exploración física completa con antropometría	88
a. Peso, talla, índice de masa corporal e índices nutricionales	89
b. Perímetro abdominal	89
4.3. Valoración respiratoria	90
4.3.1. Cuestionario de síntomas respiratorios	90
4.3.2. Antecedentes familiares y personales de patología respiratoria	90
4.3.3. Estudio de sensibilización a neumoalérgenos	91
4.3.4. Pruebas de función pulmonar	91
4.4. Valoración cardiovascular	92
4.4.1. Antecedentes familiares de patología cardiovascular	92
4.4.2. Medición de presión arterial	92
4.4.3. Ejercicio físico	93
4.4.4. Ecocardiograma	93
4.4.5. Analítica con perfil metabólico	93
4.5. Valoración del neurodesarrollo	94
4.5.1. Cuestionario de cribado para el trastorno del espectro autista de alto rendimiento	94
4.5.2. Test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad	94
5. Descripción de variables	95
5.1. Etapa gestacional	95
5.2. Etapa neonatal	95
5.3. Antecedentes familiares	96
5.4. Variables clínicas	97
5.5. Variables respiratorias	97
5.6. Estudio de sensibilización a neumoalérgenos	98
5.7. Función pulmonar	98
5.8. Morfología y función cardíaca	98
5.9. Analítica con perfil metabólico	99
5.10. Variables del neurodesarrollo	99

ÍNDICE DETALLADO

6. Análisis estadístico	100
--------------------------------	-----

IV. RESULTADOS	101
IVa. COMPARACIÓN DE LOS PREMATUROS MODERADOS Y TARDÍOS CON LOS RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO	103
1. Descripción general de la muestra	103
2. Etapa gestacional	105
3. Etapa neonatal	108
4. Antecedentes familiares	118
5. Valoración ponderoestatural	119
5.1. Peso, talla, índice de masa corporal e índices nutricionales	119
5.2. Análisis de los factores de riesgo de subnutrición	123
5.3. Perímetro abdominal	123
6. Valoración respiratoria	124
6.1. Cuestionario de síntomas respiratorios	124
6.2. Antecedentes relacionados con la evolución respiratoria	127
6.3. Evolución respiratoria	129
6.4. Estudio de sensibilización a neuroalérgenos	132
6.5. Análisis de los factores de riesgo para el desarrollo del asma	133
6.6. Pruebas de función pulmonar	134
6.7. Análisis de los factores de riesgo para presentar peores valores en las pruebas de función funcional	135
7. Valoración cardiovascular	136
7.1. Presión arterial	136
7.2. Ejercicio físico	137
7.3. Análisis de los factores de riesgo de realización de ejercicio físico	138
7.4. Morfología y función cardíaca	138
7.4.1. Morfología del ventrículo derecho	138
7.4.2. Función del ventrículo derecho	139
7.4.3. Presión sistólica pulmonar estimada	140
7.4.4. Morfología del ventrículo izquierdo	140
7.4.5. Función del ventrículo izquierdo	141
7.5. Resultados analíticos metabólicos	142
8. Valoración del neurodesarrollo	143
8.1. Cuestionario de cribado para el trastorno del espectro autista de alto rendimiento	145

ÍNDICE DETALLADO

8.2. Test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad	146
8.3. Análisis de los factores de riesgo asociados al neurodesarrollo	152
IVb. COMPARACIÓN DE LOS PREMATUROS MODERADOS CON LOS PREMATUROS TARDÍOS Y LOS RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO	153
9. Etapa gestacional	154
10. Etapa neonatal	157
11. Antecedentes familiares	167
12. Valoración ponderoestatural	169
12.1. Peso, talla, índice de masa corporal e índices nutricionales	169
12.2. Perímetro abdominal	172
13. Valoración respiratoria	173
13.1. Cuestionario de síntomas respiratorios	173
13.2. Antecedentes relacionados con la evolución respiratoria	176
13.3. Evolución respiratoria	177
13.4. Estudio de sensibilización a neumoalérgenos	180
13.5. Pruebas de función pulmonar	181
14. Valoración cardiovascular	183
14.1. Presión arterial	183
14.2. Ejercicio físico	184
14.3. Morfología y función cardíaca	185
14.3.1. Morfología y función del ventrículo derecho	185
14.3.2. Presión sistólica pulmonar estimada	186
14.3.3. Morfología y función del ventrículo izquierdo	186
14.4. Resultados analíticos metabólicos	188
15. Valoración del neurodesarrollo	189
15.1. Cuestionario de cribado para el trastorno del espectro autista de alto rendimiento	191
15.2. Test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad	192

ÍNDICE DETALLADO

V. DISCUSIÓN	197
1. Características de la cohorte y antecedentes perinatales	200
2. Valoración ponderoestatural	205
3. Seguimiento respiratorio	210
4. Valoración cardiovascular	220
5. Valoración del neurodesarrollo	227
6. Limitaciones, fortalezas e implicaciones del estudio	231

VI. CONCLUSIONES	235
-------------------------	-----

VII. BIBLIOGRAFÍA	239
--------------------------	-----

VIII. ANEXOS	267
Anexo 1. Certificado del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos	269
Anexo 2. Consentimiento informado	271
Anexo 3. Consentimiento informado del menor	277
Anexo 4. Certificado beca Fundación Universidad Alfonso X el Sabio-Santander	281
Anexo 5. Cribado sobre síntomas o signos en relación con la infección por coronavirus	283
Anexo 6. Cuaderno de recogida de datos	285
Anexo 7. Cuestionario de síntomas respiratorios	289
Anexo 8. Cuaderno de recogida de ecocardiograma	291
Anexo 9. Cuestionario de cribado para el trastorno del espectro autista de alto rendimiento	293
Anexo 10. Test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad	295

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AAP	Academia Americana de Pediatría
ACOG	Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras
AHA	<i>American Heart Association</i>
aLPS	<i>Antenatal Late Preterm Steroids</i>
ALSPAC	<i>Avon Longitudinal Study of Parents and Children</i>
ASQ	<i>Ages and Stages Questionnaires</i>
ASSQ	<i>Asperger Syndrome Screening Questionnaire</i>
BiPAP	<i>Bilevel Positive Airway Pressure</i>
CEIm	Comité de Ética de la Investigación con medicamentos
CIR	Crecimiento intrauterino retardado
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CVF	Capacidad vital forzada
DA	Subescala de déficit de atención en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad
DAP	Conducto o ductus arterioso persistente
DBP	Displasia broncopulmonar
DDVD	Diámetro diastólico del ventrículo derecho
DDVI	Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo
DE	Desviación estándar
DR	Distrés respiratorio
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5</i>
ECN	Enterocolitis necrotizante

LISTA DE ABREVIATURAS

EDAH	Test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad
EG	Edad gestacional
EMH	Enfermedad de membrana hialina
FEF₂₅₋₇₅	Flujo espiratorio entre el 25-75% de la capacidad vital forzada
FEV₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FiO₂	Fracción inspirada de oxígeno
H	Subescala de hiperactividad en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad
H-DA	Subescala de hiperactividad-déficit de atención en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	Colesterol de alta densidad
HIV	Hemorragia intraventricular
HTP	Hipertensión pulmonar
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
INE	Instituto Nacional de Estadística
INSURE	INTubar-SURfactante-Extubar
ISAAC	Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia
IQ	Cociente intelectual
IWp	Índice de Waterlow de peso
IWt	Índice de Waterlow de talla
LDL	Colesterol de baja densidad
LISA	<i>Less Invasive Surfactant Administration</i>

LISTA DE ABREVIATURAS

LM	Lactancia materna
M-CHAT	<i>Modified Checklist for Autism in Toddlers</i>
MPI	<i>Myocardial Performance Index</i>
NAVA	<i>Neurally Adjusted Ventilatory Assist</i>
ND	No disponible
NEUMOPED	Sociedad Española de Neumología Pediátrica
NICHD	<i>National Institute of Child Health and Human Development</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	Presión arterial sistémica (sistólica, media y diastólica)
PSAP	Presión sistólica pulmonar
PC	Perímetro cefálico
PEEG	Peso elevado para la edad gestacional
PEG	Pequeño para la edad gestacional
PM	Prematuro moderado
PMT	Prematuro moderado y tardío
PPVId	Pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole
PT	Prematuro tardío
PT-RNT	Prematuro tardío y recién nacido a término
RIC	Rango intercuartílico
RNP	Recién nacido prematuro
RNT	Recién nacido a término
ROP	Retinopatía de la prematuridad
RPM	Rotura prematura de membranas

LISTA DE ABREVIATURAS

RR	Riesgo relativo
SARS-CoV-2	Coronavirus
SEN	Sociedad Española de Neonatología
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SIVd	Septo interventricular en diástole
SNC	Sistema nervioso central
TADH	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
TAPSE	Movimiento anteroposterior del velo septal de la tricúspide
TC	Subescala de trastorno de conducta en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad
TEA	Trastorno del espectro autista
TRA	Técnicas de reproducción asistida
TTRN	Taquipnea transitoria del recién nacido
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UDP	Uridina Difosfato–Glucuronil transferasa
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VM	Ventilación mecánica
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
VRS	Virus respiratorio sincitial

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Clasificación de los recién nacidos según la edad gestacional.	33
Figura 2.	Incidencia mundial de la prematuridad estimada en 2014.	34
Figura 3.	Incremento de la prematuridad en España.	35
Figura 4.	Distribución de los prematuros según la edad gestacional en España en 2019.	35
Figura 5.	Proporción de pacientes con algún tipo de morbilidad neonatal según la edad gestacional.	41
Figura 6.	Distribución de la mortalidad neonatal expresada en muertes por 1000 nacidos vivos en función de la edad gestacional.	42
Figura 7.	Mortalidad neonatal e infantil por 1000 nacidos vivos según la edad gestacional.	43
Figura 8.	Etapas del desarrollo pulmonar.	45
Figura 9.	Morbilidad respiratoria según la edad gestacional.	50
Figura 10.	Tratamientos administrados para el manejo del distrés respiratorio según la edad gestacional.	52
Figura 11.	Factores relacionados con la hipertensión pulmonar.	54
Figura 12.	Metabolismo de la bilirrubina.	58
Figura 13.	Factores de riesgo prenatales y postnatales que influyen en el desarrollo pulmonar.	63
Figura 14.	Desarrollo pulmonar normal y las diferentes trayectorias respiratorias en los prematuros.	63
Figura 15.	Incidencia de asma y dermatitis atópica por cada 1000 nacidos en función de la edad gestacional.	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 16.	Evolución del neurodesarrollo de los prematuros moderados y tardíos a largo plazo.	67
Figura 17.	Cambios en la maduración y el volumen cerebral en los prematuros.	68
Figura 18.	Riesgo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad según la edad gestacional.	70
Figura 19.	Riesgo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad según las desviaciones estándar de peso al nacer.	71
Figura 20.	Riesgo de trastorno del espectro autista según la edad gestacional y el sexo.	71
Figura 21.	Índice de masa corporal según la edad gestacional a los 3 y 5 años de edad.	74
Figura 22.	Distribución de los recién nacidos en el Hospital Universitario Severo Ochoa en los años 2006 y 2007 según la edad gestacional.	103
Figura 23.	Distribución de los pacientes del estudio según la edad gestacional al nacer.	103
Figura 24.	Edad de los pacientes prematuros moderados y tardíos y recién nacidos a término en el momento del estudio.	104
Figura 25.	Distribución por sexo según el grupo de estudio: prematuros moderados y tardíos y recién nacidos a término.	104
Figura 26.	Incidencia de gestaciones múltiples entre los prematuros moderados y tardíos y los recién nacidos a término.	105
Figura 27.	Distribución de los pacientes según la maduración pulmonar antenatal recibida en el grupo de prematuros moderados y tardíos.	106
Figura 28.	Distribución de la maduración pulmonar por edad gestacional en el grupo de prematuros moderados y tardíos.	107
Figura 29.	Edad materna durante la gestación en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	107
Figura 30.	Edad gestacional al nacimiento en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	108
Figura 31.	Tipo de parto en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	108

LISTA DE FIGURAS

Figura 32.	Puntuación Apgar al minuto y a los 5 minutos en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	109
Figura 33.	Proporción de pacientes según la necesidad de reanimación al nacimiento.	109
Figura 34.	Tipo de reanimación al nacimiento en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	110
Figura 35.	Tipo de reanimación al nacimiento según la edad gestacional de los pacientes del estudio.	110
Figura 36.	Patología respiratoria en el periodo neonatal en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	111
Figura 37.	Necesidad de asistencia respiratoria en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	111
Figura 38.	Necesidad de asistencia respiratoria en el periodo neonatal según la edad gestacional en los prematuros moderados y tardíos.	112
Figura 39.	Porcentaje de pacientes prematuros moderados y tardíos y recién nacidos a término que requirieron asistencia respiratoria con ventilación mecánica en el periodo neonatal.	112
Figura 40.	Porcentaje de pacientes prematuros moderados y tardíos y recién nacidos a término que requirieron ventilación mecánica no invasiva.	113
Figura 41.	Porcentaje de pacientes prematuros moderados y tardíos y recién nacidos a término que recibieron asistencia respiratoria con oxigenoterapia en el periodo neonatal.	113
Figura 42.	Duración en días y necesidad de oxígeno (fracción inspirada de oxígeno máxima) de la asistencia respiratoria en los prematuros moderados y tardíos.	114
Figura 43.	Sospecha de sepsis en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	114
Figura 44.	Diagnóstico de ductus arterioso persistente en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	115
Figura 45.	Diagnóstico de reflujo gastroesofágico en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	115
Figura 46.	Presencia de ictericia con indicación de fototerapia en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	116

LISTA DE FIGURAS

Figura 47.	Diagnóstico de hipoglucemia en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	116
Figura 48.	Presencia de morbilidad en el periodo neonatal en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	117
Figura 49.	Peso y z-score de peso en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	119
Figura 50.	Talla y z-score de talla en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	120
Figura 51.	Índice de masa corporal y su z-score en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	120
Figura 52.	Diagnóstico de obesidad (z-score del índice de masa corporal ≥ 2 desviaciones estándar) en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	121
Figura 53.	Índice de Waterlow de peso y de talla en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	121
Figura 54.	Distribución de los pacientes según el índice de Waterlow de peso en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	122
Figura 55.	Distribución de los pacientes según el índice de Waterlow de talla en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	122
Figura 56.	Perímetro abdominal y z-score de perímetro abdominal en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	123
Figura 57.	Perímetro abdominal patológico (z-score ≥ 2 desviaciones estándar) en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	124
Figura 58.	Diagnóstico de asma en la actualidad en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	126
Figura 59.	Presencia de sibilancias en algún momento de su vida en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	126
Figura 60.	Diagnóstico de asma en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	126
Figura 61.	Síntomas asmáticos con el ejercicio físico en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	127

LISTA DE FIGURAS

Figura 62.	Asistencia a guardería en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	127
Figura 63.	Lactancia materna en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	128
Figura 64.	Duración en meses de la lactancia materna en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	128
Figura 65.	Diagnósticos de las hospitalizaciones por causa respiratoria en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	129
Figura 66.	Número de hospitalizaciones por motivo respiratorio en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	130
Figura 67.	Necesidad de tratamiento de mantenimiento para el control del asma en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	130
Figura 68.	Tipo de tratamiento de mantenimiento para el control del asma recibido en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	131
Figura 69.	Resultados de las pruebas alérgicas (<i>prick test</i>) a neumoalérgenos en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	132
Figura 70.	Positividad frente a los distintos neumoalérgenos en las pruebas alérgicas (<i>prick test</i>) en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	132
Figura 71.	Presión arterial sistólica y su z-score en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	136
Figura 72.	Presión arterial diastólica y su z-score en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	136
Figura 73.	Hipertensión arterial (cifras \geq percentil 95) en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	137
Figura 74.	Número de días a la semana que realizan ejercicio físico los prematuros moderados y tardíos y los recién nacidos a término.	137
Figura 75.	Pacientes prematuros moderados y tardíos y recién nacidos a término con parámetros analíticos alterados.	143
Figura 76.	Diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	143

LISTA DE FIGURAS

Figura 77.	Dificultades del aprendizaje referidas en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	144
Figura 78.	Apoyo escolar en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	144
Figura 79.	Apoyo extraescolar en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	145
Figura 80.	Problemas sociales en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	145
Figura 81.	Puntuación en el cuestionario de cribado para el trastorno del espectro autista de alto rendimiento en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	146
Figura 82.	Puntuación global alterada (> 30 puntos) en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	146
Figura 83.	Puntuación en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	147
Figura 84.	Alteración en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad global y por subtipos en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	147
Figura 85.	Puntuación en la subescala de hiperactividad en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	148
Figura 86.	Puntuación en la subescala de déficit de atención en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	148
Figura 87.	Puntuación en el subtipo combinado hiperactividad-déficit de atención en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	149
Figura 88.	Puntuación obtenida en la subescala de trastorno de conducta en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	149
Figura 89.	Test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad global alterado (> 30 puntos) en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término sin diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.	150

LISTA DE FIGURAS

Figura 90.	Puntuación en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término sin diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.	150
Figura 91.	Test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad global alterado y por subtipos en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término sin diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.	151
Figura 92.	Puntuaciones en las subescalas en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término sin diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.	152
Figura 93.	Distribución de los pacientes según la comparación de los prematuros moderados y de los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	153
Figura 94.	Distribución por sexo en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	153
Figura 95.	Edad de los pacientes en el estudio entre los prematuros moderados y los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	154
Figura 96.	Incidencia de gestaciones múltiples entre los prematuros moderados y los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	154
Figura 97.	Edad materna al nacimiento en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	156
Figura 98.	Maduración pulmonar con corticoides antes del parto en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	156
Figura 99.	Edad gestacional de los prematuros moderados y de los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	157
Figura 100.	Tipo de parto en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	157
Figura 101.	Puntuación Apgar al minuto y a los 5 minutos en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	158
Figura 102.	Necesidad de reanimación en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	158

LISTA DE FIGURAS

Figura 103.	Tipo de reanimación al nacimiento en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	159
Figura 104.	Enfermedad respiratoria en el periodo neonatal en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	159
Figura 105.	Necesidad de asistencia respiratoria en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	160
Figura 106.	Asistencia respiratoria con ventilación mecánica no invasiva en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	160
Figura 107.	Duración en horas de la asistencia respiratoria con ventilación mecánica no invasiva en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	161
Figura 108.	Asistencia respiratoria con ventilación mecánica invasiva en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	161
Figura 109.	Necesidad de oxigenoterapia en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	162
Figura 110.	Duración en horas de la oxigenoterapia en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	162
Figura 111.	Duración total en días de la asistencia respiratoria en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	163
Figura 112.	Necesidad de oxígeno (fracción inspirada de oxígeno máxima) en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	163
Figura 113.	Diagnóstico de sepsis en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	164
Figura 114.	Presencia de ductus arterioso persistente en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	164
Figura 115.	Diagnóstico de reflujo gastroesofágico en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	165
Figura 116.	Tratamiento con fototerapia por ictericia en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	165
Figura 117.	Diagnóstico de hipoglucemia en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	166

LISTA DE FIGURAS

Figura 118.	Morbilidad en el periodo neonatal en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	166
Figura 119.	Peso y z-score de peso en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	169
Figura 120.	Talla y z-score de talla en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	169
Figura 121.	Índice de masa corporal y su z-score en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	170
Figura 122.	Diagnóstico de obesidad (z-score del índice de masa corporal ≥ 2 desviaciones estándar) en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	170
Figura 123.	Índice de Waterlow de peso y de talla en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	171
Figura 124.	Distribución de los pacientes según el índice de Waterlow de peso en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	171
Figura 125.	Distribución de los pacientes según el índice de Waterlow de talla en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	172
Figura 126.	Perímetro abdominal y z-score de perímetro abdominal en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	172
Figura 127.	Perímetro abdominal patológico (z-score ≥ 2 desviaciones estándar) en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	173
Figura 128.	Diagnóstico de asma actual en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	175
Figura 129.	Presencia de sibilancias en algún momento de su vida en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	175
Figura 130.	Antecedente de asma con diagnóstico médico en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	175
Figura 131.	Síntomas asmáticos con el ejercicio físico en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	176

LISTA DE FIGURAS

Figura 132.	Asistencia a guardería en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	176
Figura 133.	Incidencia y duración en meses de la lactancia materna en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	177
Figura 134.	Diagnósticos de las hospitalizaciones por motivo respiratorio en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	178
Figura 135.	Número de hospitalizaciones por patología respiratoria en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	178
Figura 136.	Necesidad de tratamiento de mantenimiento para el control del asma en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	179
Figura 137.	Tipo de tratamiento de mantenimiento para el control del asma recibido en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	179
Figura 138.	Pruebas alérgicas (<i>prick test</i>) a neumoalérgenos en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	180
Figura 139.	Sensibilizaciones en las pruebas cutáneas en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	181
Figura 140.	Presión arterial sistólica y z-score de presión arterial sistólica en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	183
Figura 141.	Presión arterial diastólica y su z-score en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	183
Figura 142.	Hipertensión arterial (cifras \geq percentil 95) en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	184
Figura 143.	Número de días a la semana que realizan ejercicio físico los prematuros moderados y los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	184
Figura 144.	Pacientes prematuros moderados y prematuros tardíos y recién nacidos a término con parámetros analíticos alterados.	188
Figura 145.	Presencia de dificultades del aprendizaje en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	189
Figura 146.	Apoyo escolar en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	189

LISTA DE FIGURAS

Figura 147.	Apoyo extraescolar en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	190
Figura 148.	Problemas en las relaciones sociales en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	190
Figura 149.	Prevalencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en tratamiento en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	191
Figura 150.	Puntuación obtenida en el cuestionario de cribado para el trastorno del espectro autista de alto rendimiento en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	191
Figura 151.	Test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad global alterado (>30 puntos) en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	192
Figura 152.	Puntuación obtenida en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	192
Figura 153.	Alteración en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad según subtipos en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	193
Figura 154.	Puntuación en la subescala de hiperactividad en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	193
Figura 155.	Puntuación en la subescala de déficit de atención en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	194
Figura 156.	Puntuación en la subescala de hiperactividad-déficit de atención en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	194
Figura 157.	Puntuación en la subescala de trastorno de conducta en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	195
Figura 158.	Test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad global alterado (> 30 puntos) y por subtipos en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término sin diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.	196

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Factores implicados en la prematuridad moderada y tardía.	36
Tabla 2.	Clasificación de la subnutrición según los porcentajes de los índices de Waterlow.	89
Tabla 3.	Antecedentes prenatales de los prematuros moderados y tardíos en comparación con los recién nacidos a término.	106
Tabla 4.	Somatometría al nacimiento en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	117
Tabla 5.	Antecedentes médicos de los padres de los prematuros moderados y tardíos y de los recién nacidos a término.	118
Tabla 6.	Antecedentes médicos de los hermanos de los prematuros moderados y tardíos y de los recién nacidos a término.	119
Tabla 7.	Análisis multivariante de la relación entre subnutrición y otras variables.	123
Tabla 8.	Respuestas del cuestionario ISAAC de síntomas de asma en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	125
Tabla 9.	Ingresos hospitalarios por causa respiratoria en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	129
Tabla 10.	Duración en meses del tratamiento de mantenimiento para el control del asma en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	131
Tabla 11.	VARIABLES asociadas de manera independiente con el asma.	133
Tabla 12.	Resultados en la espirometría basal en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	134
Tabla 13.	Resultados en la espirometría tras la prueba broncodilatadora en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	134
Tabla 14.	Análisis bivariado del volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada.	135

LISTA DE TABLAS

Tabla 15.	Análisis multivariante de la relación entre el ejercicio físico y otras variables.	138
Tabla 16.	Morfología del ventrículo derecho en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	138
Tabla 17.	Función del ventrículo derecho en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	139
Tabla 18.	Presión sistólica pulmonar estimada en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	140
Tabla 19.	Morfología del ventrículo izquierdo en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	140
Tabla 20.	Función del ventrículo izquierdo en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	141
Tabla 21.	Función global del ventrículo izquierdo en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	142
Tabla 22.	Resultados analíticos en los prematuros moderados y tardíos y en los recién nacidos a término.	142
Tabla 23.	Antecedentes prenatales de los prematuros moderados en comparación con los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	155
Tabla 24.	Somatometría al nacimiento en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	167
Tabla 25.	Antecedentes médicos de los padres de pacientes prematuros moderados y de prematuros tardíos y recién nacidos a término.	168
Tabla 26.	Antecedentes médicos de los hermanos de pacientes prematuros moderados y de los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	168
Tabla 27.	Respuestas del cuestionario de síntomas respiratorios en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	174
Tabla 28.	Necesidad de ingreso por motivo respiratorio en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	177
Tabla 29.	Duración en meses del tratamiento de mantenimiento para el control del asma en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	180

LISTA DE TABLAS

Tabla 30.	Pruebas de función pulmonar en la espirometría basal en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	182
Tabla 31.	Pruebas de función pulmonar tras la administración de broncodilatador en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	182
Tabla 32.	Morfología del ventrículo derecho en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	185
Tabla 33.	Función del ventrículo derecho en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	185
Tabla 34.	Presión sistólica pulmonar estimada en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	186
Tabla 35.	Morfología del ventrículo izquierdo en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	186
Tabla 36.	Función del ventrículo izquierdo en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	187
Tabla 37.	Función global del ventrículo izquierdo en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	187
Tabla 38.	Resultados analíticos en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término.	188
Tabla 39.	Puntuaciones en las subescalas en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en los prematuros moderados y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término sin diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.	196

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Los prematuros moderados y tardíos constituyen el grupo mayoritario de prematuros. Los estudios realizados en los recién nacidos prematuros se han focalizado fundamentalmente en los grandes prematuros, considerando a los prematuros moderados y tardíos similares a los recién nacidos a término. Sin embargo, publicaciones recientes refieren que este grupo de prematuros moderados y tardíos presentan una mayor morbilidad, sobre todo, a corto plazo. A pesar de estar adquiriendo cada vez más protagonismo debido al aumento de su incidencia junto con el mayor conocimiento de su vulnerabilidad, existe mucha incertidumbre en su evolución a medio y largo plazo. Profundizar en el conocimiento de estos prematuros moderados y tardíos y su riesgo de desarrollar complicaciones en el periodo escolar, en la adolescencia e, incluso, en la edad adulta es esencial para establecer medidas de prevención y tratamiento precoz en etapas tempranas.

OBJETIVOS

1. Comparar la prevalencia de asma en adolescentes de 12 a 15 años que fueron prematuros moderados y tardíos (32-36⁺⁶ semanas de edad gestacional) con la de un grupo control de la misma edad nacidos a término (37-41⁺⁶ semanas de edad gestacional).
2. Estudiar la prevalencia de alteraciones en la función pulmonar y cardíaca y de trastornos metabólicos y del neurodesarrollo de adolescentes con antecedente de prematuridad moderada y tardía. Detectar posibles diferencias con adolescentes nacidos a término.
3. Estudiar la prevalencia de asma, alteraciones en la función pulmonar y cardíaca y trastornos metabólicos y del neurodesarrollo de adolescentes prematuros moderados y compararla con la de los adolescentes prematuros tardíos y recién nacidos a término.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio observacional y transversal que incluye un grupo de adolescentes prematuros moderados y tardíos nacidos en el Hospital Universitario Severo Ochoa y otro grupo control de la misma edad nacidos a término.

Se realizó recogida de antecedentes perinatales y neonatales de la historia clínica, datos sobre evolución respiratoria y dificultades del aprendizaje, medición de presión arterial y valores antropométricos, cuestionario de síntomas respiratorios, test de comportamiento (cuestionario de cribado para el trastorno del espectro autista de alto rendimiento y test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad), estudio de sensibilización a neumoalérgenos, pruebas de función pulmonar, ecocardiograma y analítica con perfil metabólico.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 150 pacientes, 75 prematuros moderados y tardíos y 75 recién nacidos a término. Los adolescentes prematuros moderados y tardíos presentaron menor peso (51,5 kg, RIC 43,5-60 vs. 55,5 kg, RIC 49,8-66,3; $p < 0,001$) y z-score de peso [-0,3 DE, RIC (-0,8) - 0,6 vs. 0,1 DE, RIC (-0,6) - 1; $p = 0,039$] que los recién nacidos a término. También, presentaron menor índice de masa corporal (19,4 kg/m², RIC 17-23 vs. 21,4 kg/m², RIC 19-25,6; $p = 0,002$) y su z-score [-0,4 DE, RIC (-0,9) - 0,5 vs. 0,1 DE, RIC (-0,5) - 1,22; $p = 0,013$] que los recién nacidos a término, así como menor índice de Waterlow de peso (94,7%, RIC 83-108,4 vs. 102,1%, RIC 89,4-123,4; $p = 0,006$) y más porcentaje de pacientes con índices de subnutrición (índice de Waterlow de peso $\leq 90\%$) [42,6% vs. 26,6%, $p = 0,04$; OR 1,4 (IC 95 % 1-1,9)]. No se encontraron diferencias en la talla, en el perímetro abdominal ni en el índice de Waterlow de talla entre ambos grupos. Estas diferencias también se objetivaron en la comparación de prematuros moderados con los prematuros tardíos y recién nacidos a término, los prematuros moderados presentaron menor peso (47,2 kg, RIC 42,9-56,6 vs. 55 kg, RIC 46,9-65,2; $p = 0,022$), z-score de peso [-0,5 DE, RIC (-0,9) - (-0,1) vs. -0,1 DE, RIC (-0,6) - 1; $p = 0,017$], índice de masa corporal (18,1 kg/m², RIC 17-21 vs. 20,4 kg/m², RIC 18-25; $p = 0,011$), z-score de índice de masa corporal [-0,6 DE, RIC (-1) - (-0,1) vs. -0,1 DE, RIC (-0,7) - 1,1; $p = 0,011$] y menor índice de Waterlow de peso (92,3%, RIC 81,7-102,3 vs. 98,7%, RIC 86,5-120,6; $p = 0,039$).

RESUMEN

El diagnóstico de asma actual fue más frecuente en los adolescentes prematuros moderados y tardíos que en aquellos nacidos a término [24% vs. 8%, $p=0,008$; OR 3 (IC 95% 1,3-7,1)], al igual que en la comparación de adolescentes prematuros moderados con prematuros tardíos y nacidos a término [41,2% vs. 12,8%, $p=0,003$; OR 3,2 (IC 95% 1,6-6,6)], sin diferencias significativas en la presencia de sibilancias en algún momento ni en el antecedente de asma en ninguna de las comparativas. No se observaron diferencias en el tratamiento de mantenimiento ni en la duración de corticoides inhalados y antileucotrienos, salvo en una mayor duración de ambos tratamientos (40 ± 16 meses vs. 26 ± 14 meses, $p=0,048$) en los prematuros moderados y tardíos. Las hospitalizaciones por causa respiratoria fueron similares, pero solo requirieron ingreso en las unidades de cuidados intensivos el grupo de prematuros moderados y tardíos. No se detectaron diferencias significativas en las pruebas de función pulmonar, excepto en menor capacidad vital forzada $< 80\%$ (8,2% pacientes prematuros moderados y tardíos y ningún recién nacido a término, $p=0,013$). Al comparar los prematuros moderados con los prematuros tardíos y nacidos a término, el primer grupo presentó más pacientes con capacidad vital forzada $< 80\%$ [17,6% vs. 2,3%, $p=0,021$; OR 7,6 (IC 95% 1,7-34,9)] y flujo espiratorio entre el 25-75% de la capacidad vital forzada $< 65\%$ [23,5% vs. 6,9%, $p=0,046$; OR 3,4 (IC 95% 1,2-9,8)]. No se encontraron diferencias en la sensibilización a neuroalérgenos en ninguna comparativa.

Ambos grupos presentaron cifras de presión arterial similares, sin diferencias en la prevalencia de hipertensión, dislipemia ni diabetes. En la valoración de la función del ventrículo derecho, los prematuros moderados y tardíos en relación con los recién nacidos a término presentaron mejor movimiento anteroposterior del velo septal de la tricúspide ($23,2 \pm 2,8$ mm vs. $22,3 \pm 2,3$ mm; $p=0,025$), su z-score ($0,6 \pm 1,6$ DE vs. $-0,1 \pm 1,1$ DE; $p=0,003$), fracción de acortamiento (37,8%, RIC 37-45 vs. 30%, RIC 37-43; $p<0,001$) y z-score E/A [0,5 DE, RIC (-0,6) - 1 vs. 0,1 DE, RIC (-0,9) - 0,3; $p=0,002$]. En el estudio de comparación de los adolescentes prematuros moderados con los prematuros tardíos y nacidos a término, se objetivó un menor diámetro diastólico del ventrículo derecho (18,4 mm, RIC 17,5-19,4 vs. 19,9 mm, RIC 18,3-21,8; $p=0,006$) y su z-score [-0,6 DE, RIC (-0,8) - (-0,1) vs. -0,2 DE, RIC (-0,6) - 0,1; $p=0,046$] en los prematuros moderados, sin embargo, no se encontraron diferencias en la función del ventrículo derecho.

RESUMEN

En la valoración del ventrículo izquierdo, los prematuros moderados y tardíos presentaron menor diámetro diastólico del ventrículo (44,1 mm, RIC 42,2-46,5) en comparación con los recién nacidos a término (46 mm, RIC 43,6-48,9) ($p=0,04$), sin cambios en su z-score, y valores menores de z-score de pared posterior ($0,4 \pm 0,7$ DE vs. $0,1 \pm 0,9$ DE, $p=0,037$). También, presentaron mejores z-score de onda S' [0,8 DE, RIC 0,1-1,1 vs. 0,4 DE, RIC (-0,1) - 0,9; $p=0,027$], de onda E [0,4 DE, RIC (-0,2) - 1 vs. 0,1 DE, RIC (-0,5) - 0,6; $p=0,005$] y de relación E/A [0,1 DE, RIC (-0,6) - 1 PMT vs. -0,4 DE, RIC (-0,9) - 0,3 RNT; $p=0,003$]; así como, un mayor z-score de *myocardial performance index* septal [-0,8 DE, RIC (-1,2) - (-0,2) vs. -1 DE, RIC (-1,5) - (-0,5); $p=0,025$]. Al analizar los prematuros moderados, no se encontraron diferencias en la morfología ni en la función del ventrículo izquierdo.

En los prematuros moderados y tardíos no se objetivaron diferencias en la encuesta realizada sobre neurodesarrollo ni en los test de comportamiento, aunque los prematuros moderados en su comparación con los prematuros tardíos y recién nacidos a término refirieron más problemas sociales (17,6% vs. 0%) ($p<0,001$).

CONCLUSIONES

Los prematuros moderados y tardíos presentaron en la adolescencia menor desarrollo ponderal. Se objetivó una mayor prevalencia de asma actual, con una función pulmonar similar, salvo en los más prematuros con valores patológicos de capacidad vital forzada y flujo inspiratorio entre el 25-75%. La valoración cardiológica demostró mínimas alteraciones, sin poder descartar problemas cardiovasculares en el futuro. El neurodesarrollo de ambos grupos ha sido muy similar, aunque se objetivó un porcentaje mayor de pacientes prematuros moderados con problemas sociales. El seguimiento a largo plazo de este grupo mayoritario de prematuros podría detectar pequeñas alteraciones, permitiendo implementar tratamientos precoces y minimizando las consecuencias en el futuro.

DESCRIPTORES

Prematuro moderado y tardío, recién nacido a término, adolescencia, asma, función pulmonar, función cardíaca, estudio metabólico, alteración del neurodesarrollo.

ABSTRACT

BACKGROUND

Moderate and late preterm infants are the majority group of preterm infants. Studies in preterm infants have focused primarily on very preterm infants, considering moderate and late preterm infants similar to full-term infants. However, recent publications report that this group of preterm infants, moderate and late, have a higher morbidity, especially in the short term. Despite being acquiring more and more prominence due to the increase in its incidence together with the greater knowledge of its vulnerability, there is a lot of uncertainty in its evolution in the medium and long term. Deepening the knowledge of these moderate and late preterm infants and their risk of developing complications in the school period, adolescence and even in adulthood, is essential to establish prevention measures and early treatment.

AIMS

1. To compare the prevalence of asthma in adolescents aged 12 to 15 years who were moderate and late preterm (32-36⁺⁶ weeks' gestational age) with a full-term control group of the same age (37-41⁺⁶ weeks' gestational age).
2. To study the prevalence of alterations in lung and cardiac function, metabolic and neurodevelopmental disorders of adolescents with a history of moderate and late prematurity. Detect possible differences with full-term adolescents.
3. To study the prevalence of asthma, alterations in lung and cardiac function, metabolic and neurodevelopmental disorders of moderate preterm adolescents and compare it with late preterm infants and term infants.

ABSTRACT

PATIENTS AND METHODS

Observational and cross-sectional study that includes a group of moderate and late premature adolescents born at the Severo Ochoa University Hospital and another control group of the same age born at term.

Perinatal and neonatal history were collected, data on respiratory evolution and learning difficulties, measurement of blood pressure and anthropometric values, respiratory symptoms questionnaire and behavioral test (screening questionnaire for high-performance autism spectrum disorder and evaluation test for attention deficit hyperactivity disorder), skin prick test, pulmonary function test, echocardiogram and analytical with metabolic profile.

RESULTS

A total of 150 patients, 75 moderate and late preterm infants and 75 term infants were included. Moderate and late preterm adolescents were underweight (51.5 kg, IQR 43.5-60 vs. 55.5 kg, IQR 49.8-66.3; $p < 0.001$) and weight z-score [-0.3 SD, IQR (-0.8) - 0.6 vs. 0.1 SD, IQR (-0.6) - 1; $p = 0.039$] than term infants. They also had lower body mass index. (19.4 kg/m², IQR 17-23 vs. 21.4 kg/m², IQR 19-25.6; $p = 0.002$) and its z-score [-0.4 SD, IQR (0.9) - 0.5 vs. 0.1 SD, IQR (-0.5) - 1.22; $p = 0.013$] than term newborns, as well as lower Waterlow weight index (94.7%, IQR 83-108.4 vs. 102.1%, IQR 89.4-123.4; $p = 0.006$) and higher percentage of patients with undernourishment indices (Waterlow weight index $\leq 90\%$) [42.6% vs. 26.6%, $p = 0.04$; OR 1.4 (95% CI 1-1.9)]. No differences were found in height, abdominal circumference or Waterlow height index between the two groups.

These differences were also observed in the comparison of moderate preterm infants with late preterm infants and term newborns, moderate preterm infants are underweight (47.2 kg, IQR 42.9-56.6 vs. 55 kg, IQR 46.9-65.2; $p = 0.022$), weight z-score [-0.5 SD, IQR (-0.9) - (-0.1) vs. -0.1 SD, IQR (-0.6) - 1; $p = 0.017$], body mass index (18.1 kg/m², IQR 17-21 vs. 20.4 kg/m², IQR 18-25; $p = 0.011$), body mass index z-score [-0.6 SD, IQR (-1) - (-0.1) vs. -0.1 SD, IQR (-0.7) - 1.1; $p = 0.011$] and lower weight Waterlow index (92.3%, IQR 81.7-102.3 vs. 98.7%, IQR 86.5-120.6; $p = 0.039$).

ABSTRACT

The diagnosis of current asthma was more frequent in moderate and late preterm adolescents than in those born at term [24% vs. 8%, $p=0.008$; OR 3 (95% CI 1.3-7.1)], as in the comparison of moderate preterm adolescents with late preterm and term infants [41.2% vs. 12.8%, $p=0.003$; OR 3.2 (95% CI 1.6-6.6)], without significant differences in the presence of wheezing at any time or history of asthma in any of the comparisons. No differences were observed in chronic treatment or duration of inhaled corticosteroids and anti-leukotrienes, except for longer duration of both treatments (40 ± 16 months vs. 26 ± 14 months, $p=0.048$). Hospitalizations due to respiratory causes were similar, but only the group of moderate and late preterm infants required admission to intensive care units. No significant differences were detected in pulmonary function tests, except in lower forced vital capacity $< 80\%$ (8.2% moderate and late preterm patients and no term infants, $p=0.013$). When comparing moderate preterm infants with late preterm infants and term infants, the first group had more patients with forced vital capacity $< 80\%$ [17.6% vs. 2.3%, $p=0.021$; OR 7.6 (95% CI 1.7-34.9)] and forced expiratory flow at 25-75% $< 65\%$ [23.5% vs. 6.9%, $p=0.046$; OR 3.4 (95% CI 1.2-9.8)]. No differences were found in skin prick test.

Both groups had similar blood pressure values, with no difference in the prevalence of hypertension, dyslipidemia or diabetes. In assessing right ventricular function, moderate and late preterm infants with term infants had better tricuspid annular plane systolic excursion (23.2 ± 2.8 mm vs. 22.3 ± 2.3 mm; $p=0.025$), their z-score (0.6 ± 1.6 SD vs. -0.1 ± 1.1 SD; $p=0.003$), shortening fraction (37.8%, IQR 37-45 vs. 30%, IQR 37-43; $p<0.001$) and E/A z-score [0.5 SD, IQR (-0.6) - 1 vs. 0.1 SD, IQR (-0.9) - 0.3; $p=0.002$]. The study comparing moderate preterm adolescents and late preterm adolescents and term infants showed a smaller diastolic diameter of the right ventricle (18.4 mm, IQR 17.5-19.4 vs. 19.9 mm, IQR 18.3-21.8; $p=0.006$) and their z-score [-0.6 SD, IQR (-0.8) - (-0.1) vs. -0.2 SD, IQR (-0.6) - 0.1; $p=0.046$]; however, no differences in right ventricular function were determined.

In the left ventricular assessment, moderate and late preterm infants had smaller diastolic diameter of the ventricle (44.1 mm, IQR 42.2-46.5) compared to term infants (46 mm, IQR 43.6-48.9) ($p=0.04$), with no change in their z-score and lower posterior wall z-score values (0.4 ± 0.7 SD vs. 0.1 ± 0.9 SD, $p=0.037$). They also presented better z-score of wave S' [0.8 SD, IQR 0.1-1.1 vs. 0.4 SD, IQR (-0.1) - 0.9; $p=0.027$], wave E

ABSTRACT

[0.4 SD, IQR (-0.2) - 1 vs. 0.1 SD, IQR (-0.5) - 0.6; $p=0.005$] and E/A ratio [0.1 SD, IQR (-0.6) - 1 vs. -0.4 SD, IQR (-0.9) - 0.3; $p=0.003$] and higher z-score of septal myocardial performance index [-0.8 SD, IQR (-1.2) - (-0.2) vs. -1 SD, IQR (-1.5) - (-0.5); $p=0.025$]. When analyzing moderate preterm infants, no differences were found in the morphology or function of the left ventricle.

Moderate and late preterm infants did not present differences in the neurodevelopmental survey or in behavioral tests, although moderate preterm infants compared to late preterm infants and term infants reported more social problems (17.6% vs. 0%) ($p<0.001$).

CONCLUSION

Moderate and late preterm infants presented lower weight development in adolescence. A higher prevalence of current asthma was observed, with a similar pulmonary function, except in the most premature with pathological values of FVC and FEF₂₅₋₇₅. The cardiological assessment showed minimal alterations, without being able to rule out cardiovascular problems in the future. The neurodevelopment of both groups was very similar, although a higher percentage of moderate premature patients with social problems was observed. Therefore, the long-term follow-up of this majority group of premature infants could allow us to detect small alterations and differences with full-term newborns, implement early treatments and avoid greater morbidity in the future.

KEYWORDS

Moderate and late preterm, term newborn, adolescence, asthma, lung function, cardiac function, metabolic study, neurodevelopmental disorder.

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos tiempos los avances en Neonatología han logrado un aumento de la supervivencia de recién nacidos cada vez más inmaduros. La morbilidad a corto y medio plazo de los grandes prematuros y prematuros extremos ha sido objeto de estudio en múltiples trabajos. Sin embargo, los prematuros moderados y tardíos (PMT), que constituyen el grupo mayoritario de prematuros, apenas han sido estudiados¹. Esto es debido a que tradicionalmente a este grupo de prematuros se les ha considerado similares a los recién nacidos a término (RNT). En los últimos años los PMT han despertado un interés creciente gracias a varios estudios que sugieren que presentan una tasa de mortalidad y morbilidad neonatal significativamente más elevada que los RNT^{2,3}.

Además, se especula que, aunque su nacimiento se produzca cerca de la edad a término, su inmadurez y la patología que presentan al nacer podría contribuir al desarrollo a medio y largo plazo de otras morbilidades⁴. Por lo tanto, conocer la evolución de los PMT tanto en el periodo neonatal como en la edad pediátrica y adulta es necesario para la implementación de medidas preventivas, iniciar tratamientos precozmente, así como mejorar en todo lo posible su calidad de vida y el pronóstico a largo plazo⁵.

1. RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO MODERADO Y TARDÍO

1.1 DEFINICIONES

La prematuridad supone un problema de salud global. Por ello, aunque el desarrollo y la maduración fetal se producen de manera continua a lo largo de toda la gestación y poner límites en todo este proceso supone, en cierto modo, una arbitrariedad, es necesario estandarizar la terminología médica relacionada con la edad gestacional (EG) y el peso al nacimiento⁶. La Organización Mundial de la Salud (OMS), la Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG)⁷ definen al recién nacido prematuro (RNP) como aquel que nace antes de las 37 semanas completas o antes de los 259 días desde el primer día de la última menstruación^{8,9}.

Los límites establecidos de viabilidad difieren entre países. Actualmente, en España está indicada la realización de reanimación cardiopulmonar completa a aquellos recién nacidos con 24 semanas o más de EG¹⁰. Para los RNP de 22-23 semanas, situados en la denominada zona gris, la reanimación debe individualizarse en función del grado de vitalidad del recién nacido y de la decisión informada de los padres⁶.

Para establecer la clasificación de los RNP, la datación de la EG adquiere un papel muy relevante. Esta se realiza a partir del primer día de la última menstruación y se corrobora posteriormente con una ecografía temprana en el embarazo, ya que la estimación de la EG con la fecha de la última menstruación puede resultar a veces errónea¹¹.

The National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) clasifica a los recién nacidos en función de la EG en los siguientes grupos: prematuro extremo (recién nacido con menos de 28 semanas de gestación), gran prematuro (entre las 28 y 31⁺⁶ semanas de EG), prematuro moderado-PM-(entre las 32 y 33⁺⁶ semanas de EG), prematuro tardío-PT-(entre las 34 y 36⁺⁶ semanas de EG), a término precoz (entre las 37 y 38⁺⁶ semanas de EG), a término (entre las 39 y 41⁺⁶ semanas de EG) y posttérmino (a partir de las 42 semanas de EG^{12,13}) (Figura 1).

INTRODUCCIÓN

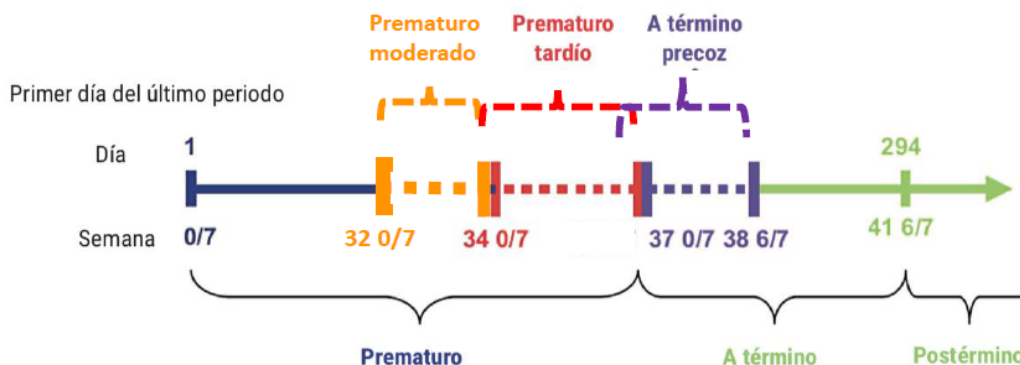


Figura 1. Clasificación de los recién nacidos según la edad gestacional. Adaptado de: Engle WA, Kominiarek MA. Late preterm infants, early term infants and timing of elective deliveries. Clin Perinatol. 2008; 35:325-41.

Además de la clasificación según la EG, se les puede catalogar en función de su peso al nacimiento. Así, Battaglia y Lubchenco¹⁴ en 1967 propusieron una clasificación que relaciona peso y EG: pequeño para la edad gestacional-PEG-(recién nacido con peso al nacimiento por debajo del percentil 10 o menos de 2 desviaciones estándar (DE) para la población de referencia), peso adecuado para la EG (entre el percentil 10 y 90) y peso elevado para la edad gestacional-PEEG-(por encima del percentil 90 o más de 2 DE para la población de referencia).

El conocimiento de los recién nacidos mejora cuando tenemos en cuenta tanto la EG como sus características antropométricas. De esta forma, sabemos que los PEG, que constituyen un grupo no despreciable dentro de los PMT, con una incidencia aproximada del 11%¹⁵, tienen una serie de comorbilidades asociadas con independencia de las propias de su EG¹⁶.

La valoración antropométrica se puede realizar en el feto en desarrollo a través de la ecografía obstétrica. Estos valores se comparan con curvas de crecimiento fetal estandarizadas, permitiendo detectar aquellos fetos que presentan un crecimiento por debajo del rango normal para la población de referencia (crecimiento intrauterino retardado-CIR-). CIR es un concepto totalmente obstétrico. Aunque su definición continúa siendo controvertida, en general se conoce como CIR aquel recién nacido que presenta un peso fetal estimado menor del percentil 3, debido a una disminución de la velocidad de crecimiento del feto junto con cambios placentarios y del flujo cerebral¹⁷.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de esta entidad y su diferenciación del PEG es fundamental, ya que están relacionados entre sí, pero no son sinónimos: los niños CIR pueden o no ser PEG, al igual que los PEG pueden no haberse catalogado previamente como CIR.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la prematuridad ha ido aumentando a lo largo de los años. Según Chawanpaiboon et al.,⁸ con su estudio en 107 países, se considera que el 9-11% de los recién nacidos en todo el mundo son menores de 37 semanas de EG (Figura 2).

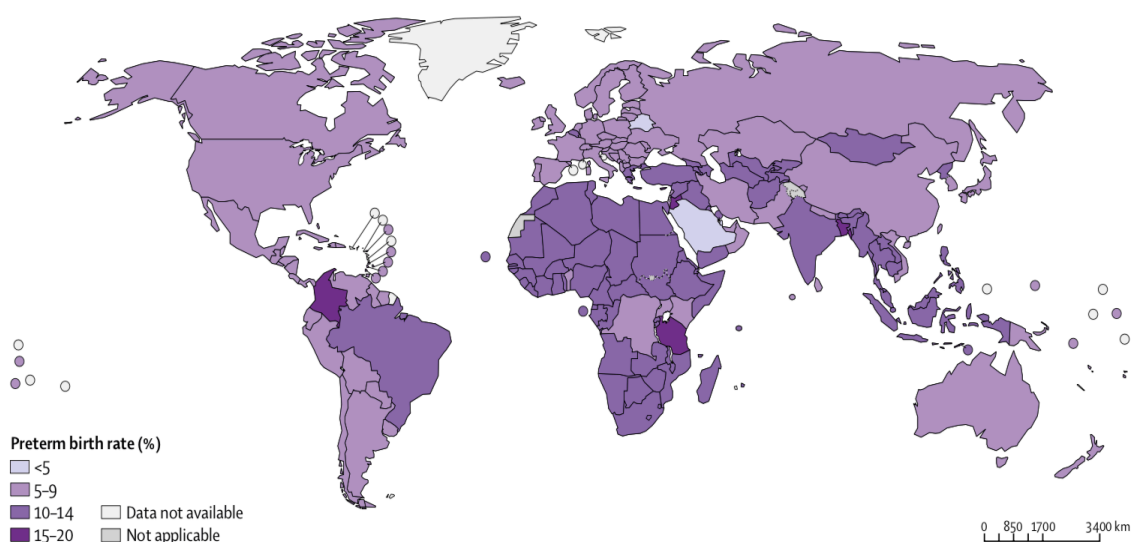


Figura 2. Incidencia mundial de la prematuridad estimada en 2014. Tomada de: Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis.

Lancet Glob Health. 2019;7:37-46.

El incremento en el número de pacientes prematuros que ha tenido lugar en los últimos tiempos se debe en una pequeña parte a una mayor supervivencia de los grandes prematuros pero, sobre todo, a un aumento de nacimientos de PT, que constituyen el 85% del total de los partos prematuros a nivel mundial^{8,18}. En nuestro país, el estudio de Guasch et al.,⁵ objetivó un incremento del 6% en los partos prematuros entre los años 1992 y 2008, a expensas fundamentalmente de los PT, que suponen un 79% del total de los RNP (Figura 3).

INTRODUCCIÓN

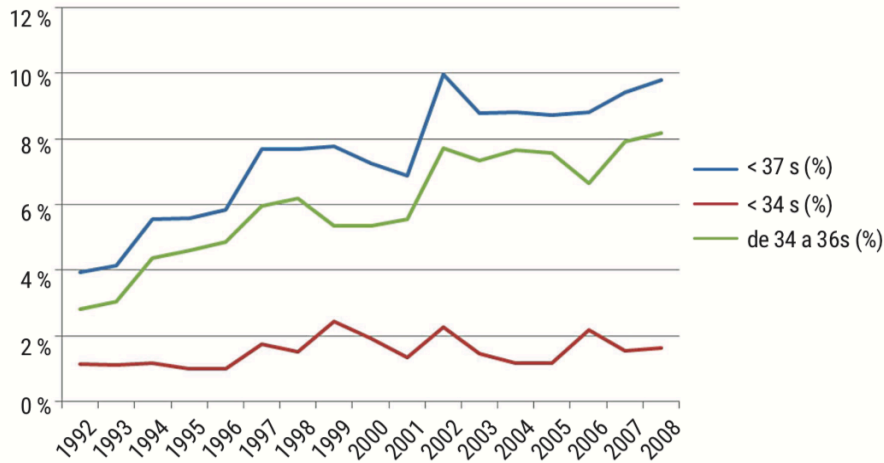


Figura 3. Incremento de la prematuridad en España. Tomada de: Guasch XD, Torrent FR, Martínez-Nadal S, Cerén CV, Saco MJE, Castellví PS. Late preterm infants: a population at underestimated risk. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:291-8.

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)¹⁹, en 2019 hubo en España 360 617 partos. De estos, 22 858 fueron prematuros (6,3% de los nacimientos). Los PMT constituyeron un 5,4% del total de nacimientos y un 85% de todos los RNP (Figura 4). De forma análoga, en la Comunidad de Madrid en 2019 el 6,6% de los partos se produjeron de forma prematura, siendo el 84,6% PMT.

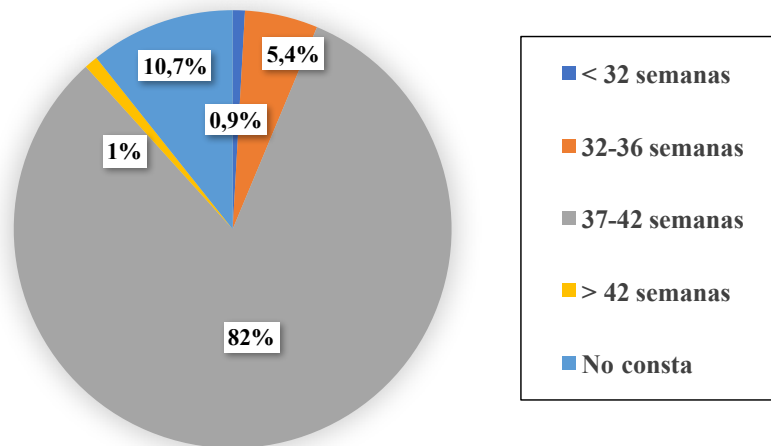


Figura 4. Distribución de los prematuros según la edad gestacional en España en 2019.

INTRODUCCIÓN

1.3. ETIOLOGÍA DE LA PREMATURIDAD

El nacimiento antes de la edad a término puede deberse a diversos motivos, que son comunes a todos los grupos de prematuros. En la mayoría de los casos, se trata de partos espontáneos en los que se desconoce la causa subyacente, o bien se deben a una rotura prematura de membranas (RPM), pero existen otras patologías maternas, placentarias o fetales que pueden desencadenar el nacimiento prematuro²⁰.

Las causas del incremento de nacimientos PT mencionado previamente no se conocen completamente, postulándose que existen algunos factores que juegan un papel más importante que otros^{21,22} (Tabla 1).

Tabla 1. Factores implicados en la prematuridad moderada y tardía. Adaptada de: Sharma D, Padmavathi IV, Tabatabaii SA, Farahbakhsh N. Late preterm: a new high risk group in neonatology. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019; 34:2717-30.

Obstétricos	Rotura prematura de membranas
	Parto espontáneo
	Gestación múltiple
	Reproducción asistida
	Cesárea electiva
Maternos	Preeclampsia
	Diabetes gestacional
	Anemia
	Colestasis
	Otras patologías (cardíacas, endocrinopatías, nefropatías, etc.)
	Edad materna
	Raza/Etnia
Fetales	Factores sociales
	Oligoamnios/Polihidramnios
	Crecimiento intrauterino retardado
	Aloinmunización
	Malformaciones congénitas
	Infecciones congénitas
Placentarios/uterinos	Placenta previa, acreta, percreta o increta
	Vasa previa
	Rotura uterina previa
	Miomas uterinos
	Alteraciones cervicales uterinas

INTRODUCCIÓN

Por ello, las medidas para reducir la incidencia de partos prematuros se basan en mejorar el control obstétrico de la gestación, disminuir todos los partos electivos antes de la edad a término y profundizar en el conocimiento de las consecuencias de estas decisiones a corto y largo plazo^{23,24}.

1.3.1. Partos espontáneos y rotura prematura de membranas

Las principales causas de nacimiento PMT son el parto espontáneo y la RPM²⁴. Según el estudio de Davidoff et al.,²⁵ los partos espontáneos en los PT supusieron un 7-8% y la RPM, un 21%. Esta incidencia varía según la población estudiada. Así, Holland et al.,²⁶ describió en este mismo grupo un 36% de partos espontáneos y un 18% con RPM, mientras que Carrapato et al.,¹⁸ y Bouchet et al.,²⁷ reportaron un 60-70% de partos espontáneos (incluyendo la RPM), un 15-21% de partos inducidos y un 15% de partos retrasados con tratamiento médico. En nuestro país, según los datos del grupo de trabajo de la Sociedad Española de Neonatología (SEN) 34-36, en los recién nacidos en esta franja de EG, los partos espontáneos constituyeron un 15% y la RPM, un 21%²². Esta variabilidad en los datos se puede explicar por dos motivos. Por un lado, en muchas ocasiones los datos se han obtenido de los informes de alta de los pacientes, donde no queda claramente especificada la causa que desencadena el inicio de parto. Por otro, el manejo obstétrico de estas gestaciones sigue siendo controvertido²⁸, de ahí las numerosas modificaciones de las estrategias obstétricas para la atención de los partos PT²⁹⁻³¹.

1.3.2. Partos múltiples

Las gestaciones múltiples, que constituyen un 0,5-2% de todas las gestaciones, contribuyen al aumento en el número de partos prematuros³². Según el estudio de Shapiro-Mendoza³³, dichas gestaciones tuvieron un riesgo 5 veces superior de prematuridad en comparación con las gestaciones únicas. Dentro de los embarazos múltiples, a mayor número de fetos, menor EG al nacimiento³⁴. En estudios españoles se ha documentado una incidencia de embarazo gemelar en PT entre 9 y 15 veces mayor que en los RNT^{5,35}. De esta forma, en la revisión de García-Reymundo et al.,²² el antecedente de gestación múltiple estuvo presente en el 28% de los PT.

INTRODUCCIÓN

El incremento de los embarazos múltiples que se ha producido en los últimos años se ha relacionado con un aumento de la edad materna y un mayor empleo de las técnicas de reproducción asistida (TRA)^{18,36,37}. El trabajo de Stewart et al.,²⁰, que incluye población de Estados Unidos, reflejó que un 5% de los nacimientos de PT se han conseguido mediante TRA, mientras que en los RNT este antecedente solamente se dio en el 2%. Las gestaciones múltiples constituyen, en sí mismo, una causa de nacimiento prematuro. Además, este tipo de embarazos asocia patologías importantes como CIR o transfusión feto-fetal que motivan la finalización electiva de la gestación en etapas más precoces^{5,34} y que contribuyen a aumentar la morbilidad en el periodo neonatal de los PT gemelares³².

1.3.3. Cesáreas

Durante mucho tiempo, la finalización de las gestaciones ha sido uno de los factores que ha favorecido el aumento de nacimientos prematuros y no siempre motivados por patologías maternas o fetales²⁶, por lo tanto, sin ser fácil diferenciar entre cesárea electiva o indicada³⁸. Las gestaciones múltiples⁵, así como la comorbilidad en las embarazadas^{18,22,27}, constituyen los principales factores para la finalización de la gestación. En estos casos es necesario decidir el momento idóneo para concluir la gestación evitando el mayor riesgo para la embarazada y el feto²⁴. Para ello, el ACOG ha revisado recientemente las indicaciones de inducción al parto y cesáreas electivas en menores de 39 semanas de EG^{30,31}.

En el estudio de Davidoff et al.,²⁵ se encontró un aumento de cesáreas electivas, principalmente en PT, mientras que la inducción al parto fue más frecuente en los recién nacidos cercanos a término (37-38 semanas de EG). Sin embargo, dentro de estas cesáreas “electivas”, la proporción de ellas que podría ser evitable no fue tan alta como se sospechaba, situándose aproximadamente entre un 10-17%^{26,27}. En España, el porcentaje de cesáreas dentro del grupo de PT se sitúa en torno al 50%^{22,35}, considerándose que hasta un 18% podría no tener una causa estrictamente justificada.

INTRODUCCIÓN

1.3.4. Edad materna

La edad materna se ha asociado a una mayor morbilidad perinatal³³. De esta forma, se han establecido dos grupos de edad materna que se relacionan con un mayor riesgo de partos PT: madres con edad inferior a 25 años y superior a los 40 años. En este último grupo se asocian otros factores de riesgo como una mayor morbilidad materna y el empleo de TRA^{12,18,36}.

1.3.5. Raza y etnia

Las tasas de prematuridad varían según la raza, la etnia y el origen³⁹. Los partos PT son más frecuentes en mujeres negras no hispanas, seguidas de las hispanas, las blancas no hispanas y, por último, otras etnias^{12,33}. Se desconocen las causas concretas, postulándose que puedan afectar las diferencias en el acceso a la sanidad, la pobreza, el ambiente y la educación. En los últimos años se ha descrito un incremento de PT en mujeres hispanas, que se ha relacionado con el aumento de gestaciones conseguidas mediante TRA en este grupo¹².

1.3.6. Morbilidad materna

Un alto porcentaje de la prematuridad moderada y tardía se vincula a patología materna (según algunos estudios hasta el 41%²²), sobre todo con la preeclampsia⁴⁰ y la diabetes gestacional. La preeclampsia (hipertensión arterial inducida por el embarazo asociada a proteinuria) es una de las patologías más frecuentes durante la gestación y produce tanto afectación materna como fetal, considerándose una causa habitual de CIR y adelanto del parto¹⁸, con una probabilidad 2-8 veces superior en los PT que en los RNT^{2,38,41,42}.

En cuanto a la diabetes gestacional, si bien es cierto que los datos resultan controvertidos^{18,24}, su presencia se ha asociado a un riesgo hasta 2 veces superior de nacimiento PT^{2,35,40}.

INTRODUCCIÓN

1.4. COSTES DE LA PREMATURIDAD

La mayor supervivencia de los RNP supone un mayor impacto social y económico. El tratamiento de la prematuridad implica un coste sanitario muy alto debido a las características del paciente y sus necesidades sanitarias, siendo mayor a menor EG^{41,43}. No solo se deben tener en cuenta los costes sanitarios relacionados con la estancia hospitalaria y los recursos consumidos durante ella⁴⁴, sino también los costes futuros vinculados a los problemas de salud durante el seguimiento y los costes no sanitarios generados en la vigilancia y el tratamiento del paciente y de sus familias.

La repercusión de la prematuridad, por tanto, constituye un problema de salud pública de primer orden. Se han realizado numerosas estimaciones de los costes derivados del nacimiento de un RNP, pero los resultados son dispares debido a que son estudios con metodología heterogénea, cuantificados la mayoría en dólares y en los que no se incluyeron de forma sistemática los gastos no sanitarios⁴⁴. Si se evalúan los costes derivados de la prematuridad, estos se incrementan hasta 10 veces^{45,46} como consecuencia, fundamentalmente, de una mayor estancia hospitalaria. Sus gastos sanitarios son mayores en el primer año de vida^{46,47}, disminuyendo en el segundo y tercer año⁴⁸. Existen pocos estudios que objetiven el coste en la edad adulta⁴⁹. Mangham et al.,⁵⁰ realizó una estimación de los gastos a los 18 años y observaron que continúa existiendo una relación inversa entre la EG y el coste económico.

No solo es importante evaluar el coste económico, sino también el impacto emocional que supone el nacimiento de un prematuro en el ámbito familiar, si bien es cierto que muy pocos autores han incluido estos datos en sus estudios. Davis et al.,⁵¹ demostró un estrés 2 veces mayor en madres de RNP menores de 32 semanas de EG, constatado también en el estudio finlandés llevado a cabo por Alenius et al.,⁵² que concluyó que existe una mayor protección familiar en el domicilio a menor EG.

Sin embargo, se precisa más conocimiento en el grupo de PMT para poder estimar mejor el impacto económico generado y la rentabilidad de las intervenciones dirigidas a su prevención y seguimiento⁵³.

2. PATOLOGÍA DE LA PREMATURIDAD MODERADA Y TARDÍA

La morbilidad precoz y tardía, así como la mortalidad infantil en los RNP es superior a la de los RNT, aumentando posteriormente en los postérminos^{12,54}. Esta morbilidad guarda una relación inversa con la EG y el peso al nacimiento; por ello, han sido los grandes prematuros y los menores de 1500 gramos los situados preferentemente en el foco de la actividad investigadora³⁵. En este sentido, los PMT han permanecido olvidados durante mucho tiempo, ya que se han considerado como “ceranos a término” al evolucionar, la gran mayoría de ellos, de forma favorable.

Recientemente, el mayor interés que la prematuridad moderada y tardía ha despertado en el campo de la investigación ha permitido conocer nuevos datos acerca de la morbilidad, tanto a corto como a largo plazo, provocando un cambio en la visión de los PMT. En el estudio de Shapiro-Mendoza et al.,⁵⁴ se describió una relación inversa entre las semanas de EG y la morbilidad; así, por cada semana menor de 38, se multiplicaba la morbilidad neonatal por 2 (Figura 5). Además, se objetivó un aumento de la morbilidad en función de la patología materna.

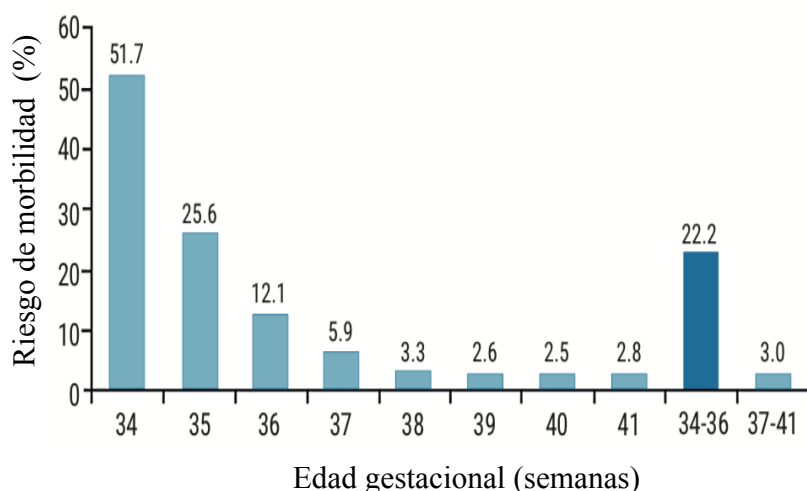


Figura 5. Proporción de pacientes con algún tipo de morbilidad neonatal según la edad gestacional. Adaptada de: Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk.

Pediatrics. 2008;121:e223-32.

INTRODUCCIÓN

En estudios más recientes^{42,55,56} también se ha objetivado un aumento significativo de la morbilidad en los PT con respecto a los RNT, fundamentalmente relacionado con el distrés respiratorio (DR), la ventilación mecánica (VM), la hemorragia intraventricular (HIV), las dificultades de alimentación, la hipoglucemia, la ictericia con necesidad de fototerapia y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatales. La incidencia de morbilidad aumenta de manera inversamente proporcional a la EG y en relación a la morbilidad materna, siendo la inmadurez producida por la EG el principal factor de riesgo⁵⁶.

En cuanto a la mortalidad en los RNP, son numerosos los factores implicados, incluyendo la edad materna, el nivel educativo y socioeconómico familiar, el sexo del RNP o la patología presente al nacimiento, entre otros. Sin embargo, la EG sigue siendo uno de los principales determinantes en la mortalidad neonatal, infantil y adulta⁵⁷.

La mortalidad neonatal en los PMT es, aproximadamente, un 2-8% superior a la descrita en RNT^{12,35,58,59}, siendo mayor a menor EG^{38,57,60} (Figura 6).

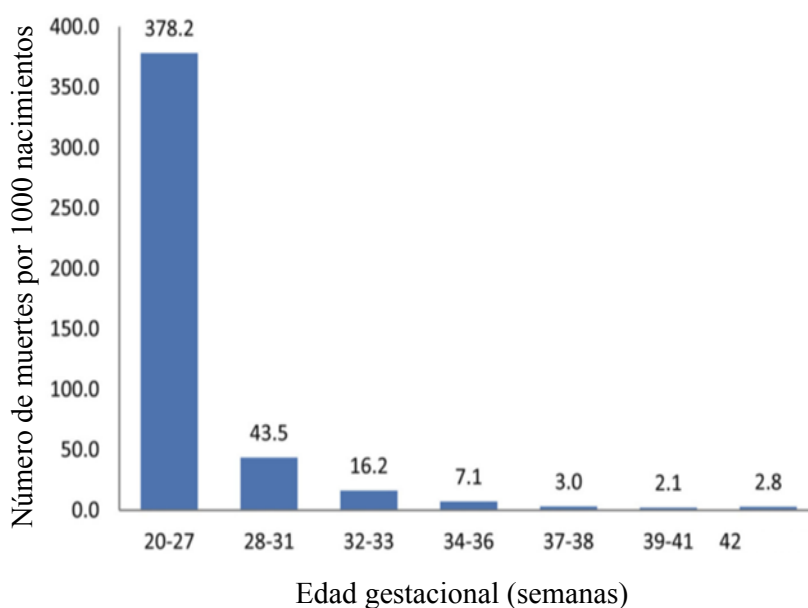


Figura 6. Distribución de la mortalidad neonatal expresada en muertes por 1000 nacidos vivos en función de la edad gestacional. Adaptada de: Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17:120-5.

INTRODUCCIÓN

Esta relación no afecta únicamente al periodo neonatal inmediato, sino que se mantiene al analizar la mortalidad neonatal tardía, infantil^{20,21,58} e, incluso, en la adolescencia^{57,61} (Figura 7).

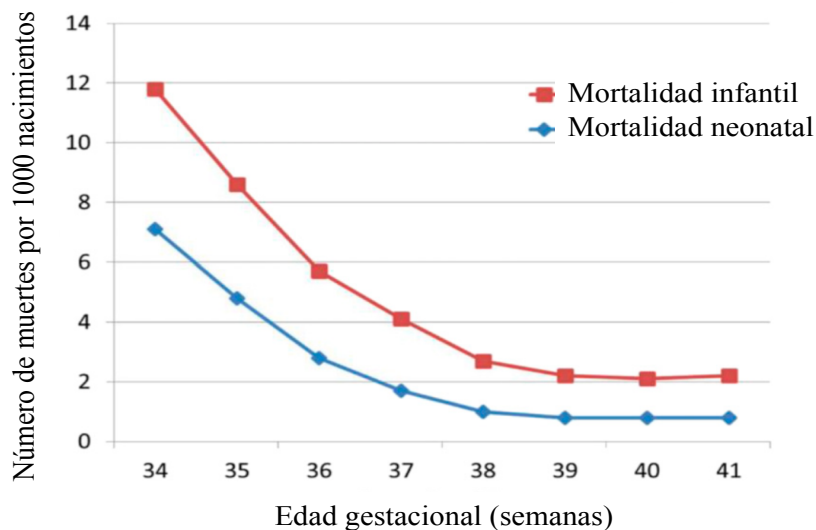


Figura 7. Mortalidad neonatal e infantil por 1000 nacidos vivos según la edad gestacional. Adaptada de: Stewart DL, Barfield WD, Committee on Fetus and Newborn. Updates on an at-risk population: late-preterm and early-term infants. *Pediatrics*. 2019;144:e20192760.

2.1. COMPLICACIONES A CORTO PLAZO

Los problemas a corto plazo derivados de la prematuridad moderada-tardía son los más estudiados hasta el momento. Los más frecuentes son: DR, apnea, inestabilidad térmica, ictericia, intolerancia digestiva, hipoglucemia o sepsis, entre otros^{20,62}.

2.1.1. Distrés respiratorio

El DR es una de las complicaciones más habituales en los recién nacidos, sobre todo en los más prematuros, ya que el desarrollo pulmonar no se ha completado en el momento del nacimiento.

INTRODUCCIÓN

a. Desarrollo del árbol respiratorio

El proceso de formación del árbol respiratorio es muy complejo, compuesto por diferentes etapas relacionadas entre sí. La sucesión de estas etapas, el desarrollo de la vasculatura pulmonar, junto con los movimientos respiratorios fetales y el fluido pulmonar permiten un crecimiento pulmonar óptimo.

Conocer este proceso es necesario para comprender la fisiopatología del DR del RNP. De forma resumida, la formación del sistema respiratorio consta de 5 etapas (Figura 8)⁶³: la primera etapa, denominada *fase embrionaria*, comienza a partir de las 4-6 semanas de gestación cuando las células epiteliales del endodermo empiezan a dividirse en el árbol bronquial y a penetrar en el mesénquima circundante, finalizando en la semana 7. En la *etapa pseudoglandular*, se generan las vías aéreas principales hasta los bronquiolos terminales, el mesénquima da origen a las células que conforman la pared bronquial y se continúa la vascularización pulmonar. En la *fase canalicular* (17-26 semanas), prosigue la división de la vía aérea con la formación de los bronquiolos respiratorios y ductos alveolares. Se produce la diferenciación del epitelio cuboidal y de los neumocitos tipo II localizados en los ductos que darán lugar a los neumocitos tipo I, con capacidad de síntesis del surfactante a partir de las 24-26 semanas. En esta fase, también se constituye la barrera alveolo-capilar necesaria para el intercambio gaseoso. Entre las 26-36 semanas, continúa la división de la vía aérea periférica, con la formación de espacios aéreos distales en forma de saco, por ello se la denomina *fase sacular*. Finalmente, en la *fase alveolar* (36 semanas-2 años) aparecen los alveolos maduros. Se estima que al nacimiento hay unos 50 millones de alveolos que aumentarán hasta los 300 millones existentes en los adultos^{64,65}.

INTRODUCCIÓN

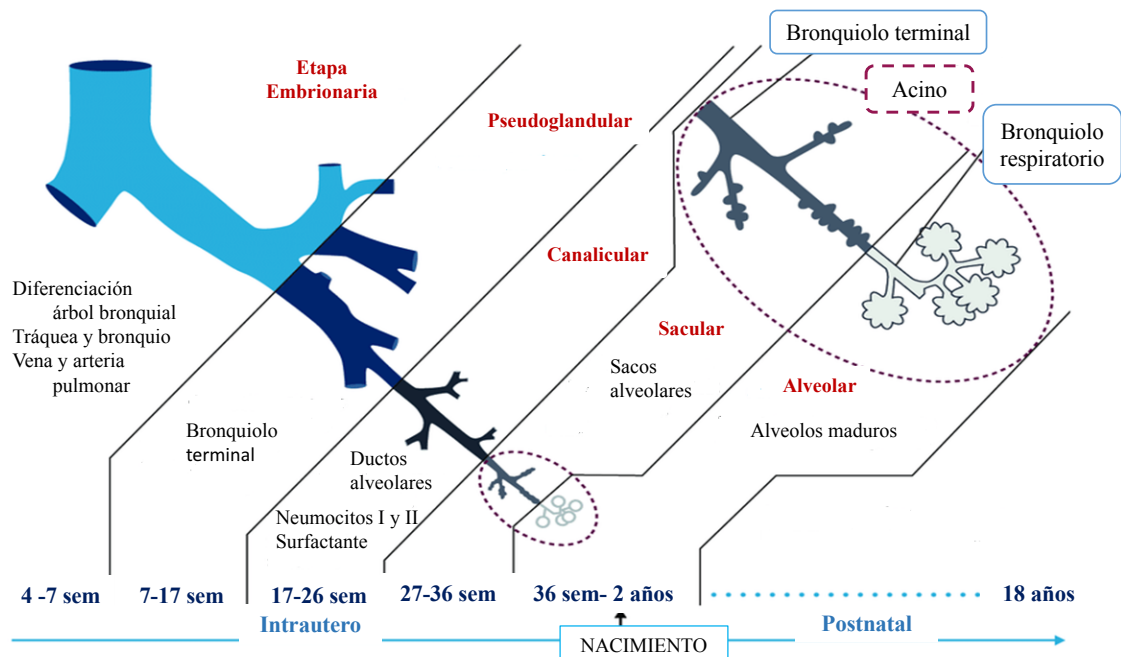


Figura 8. Etapas del desarrollo pulmonar. Adaptada de: Kajekar R. Environmental factors and developmental outcomes in the lung. Pharmacol Ther. 2007;114:129-45.

El PMT nace en la transición del periodo sacular a la etapa alveolar. Por ello, la patología respiratoria está relacionada con la inmadurez de la estructura pulmonar y la disminución en la producción de surfactante. Además, presenta una adaptación cardiopulmonar en la transición fetal-neonatal más retrasada⁶².

b. Factores implicados en el distrés respiratorio

La prematuridad, en sí misma, es la causa del DR, pero su incidencia aumenta cuando se asocian otros factores²¹:

- Sexo masculino. Se ha objetivado que los recién nacidos varones presentan hasta 2 veces más DR^{66,67}.

- Raza y etnia. Algunos autores han sugerido que el DR es más frecuente en la raza blanca. Sin embargo, en la definición de estas variables pueden existir múltiples factores de confusión e, incluso, en la propia clasificación de la etnia⁶⁶.

INTRODUCCIÓN

- Cesárea. Durante el parto vaginal se producen una serie de procesos hormonales que preparan al feto para la transición neonatal y otros procesos mecánicos que favorecen la expulsión del líquido pulmonar. Así, diversos autores han encontrado un aumento del DR tras las cesáreas^{66,67}, sobre todo en nacimientos por cesárea electiva (sin previo trabajo de parto), e inversamente proporcional a la EG²¹.

- Antibióticos preparto. El DR se ha asociado con un mayor empleo de antibioterapia preparto en los PMT. Esta necesidad aumentada de antibioterapia se ha relacionado con el desconocimiento de la presencia o no del estreptococo del grupo B, el tiempo de RPM o la sospecha de coriamnionitis^{66,67}.

- Comorbilidades maternas. Una vez se eliminan factores de confusión como la edad materna o la preeclampsia⁶⁸, la presencia de diabetes gestacional se ha relacionado con un mayor riesgo de DR^{59,66}. Este mayor riesgo se podría explicar por el hiperinsulinismo fetal que presentan los hijos de madres con diabetes gestacional que se asociaría con una inactivación del surfactante. La relación entre la preeclampsia y el DR resulta controvertida, aunque se ha observado que los pacientes procedentes de gestaciones con preeclampsia precoz son los que más riesgo de DR pueden tener⁶⁹.

- Corticoides antenatales. La maduración pulmonar se induce con corticoides por varios mecanismos: por un lado, estimulan la maduración de neumocitos tipo I, que incrementan el volumen y la distensibilidad pulmonar; también, maduran los neumocitos tipo II, encargados de sintetizar surfactante (que disminuye la tensión superficial) evitando así las atelectasias y favoreciendo el intercambio gaseoso⁶⁵; por otro lado, activan los receptores beta-adrenérgicos y los canales de sodio del epitelio respiratorio encargados de la reabsorción del líquido pulmonar²¹.

El empleo de corticoides antenatales se ha extendido en las últimas décadas. Según múltiples estudios se asocia a una disminución no únicamente del DR, sino también de la HIV, la enterocolitis necrotizante (ECN), la sepsis y la mortalidad^{70,71}. Según las últimas indicaciones^{72,73}, se recomienda su uso en menores de 34 semanas de EG, habiendo escasa evidencia en menores de 25 semanas, pero posiblemente eficaz hasta las 22 semanas. La maduración pulmonar se recomienda, incluso, aunque se prevea un parto inminente y se puede valorar un segundo ciclo si el parto no se ha producido en los 15 días siguientes.

INTRODUCCIÓN

El uso en PT es todavía controvertido. Por un lado, estudios como el español de Gázquez et al.,⁷⁴ avaló su eficacia al disminuir la morbilidad neonatal tras la administración de corticoides prenatales. Asimismo, en el estudio “*Antenatal Late Preterm Steroids*” (aLPS)⁷⁵ se observó una disminución de la necesidad de soporte respiratorio (riesgo relativo-RR 0,8; 0,7-1) y en su revisión⁷⁶, un descenso de los costes derivados de la asistencia sanitaria, aunque sin mejoría en la mortalidad. El principal efecto adverso descrito fueron las hipoglucemias precoces. En contraposición, existen otros estudios⁶⁷ que no han encontrado diferencias estadísticamente significativas tras su administración. Estos estudios incluso han ido más allá, al determinar que se desconocen sus efectos a largo plazo, fundamentalmente en relación con el neurodesarrollo, los efectos metabólicos y cardiovasculares⁷⁷. Recientemente, el estudio de Üstün et al.,⁷⁸ y la revisión de Deshmukh et al.,⁷⁹ han corroborado una disminución de las complicaciones respiratorias, pero con un aumento del riesgo de hipoglucemia.

Por lo tanto, según las últimas guías de administración de corticoides antenatales⁷² y las últimas revisiones^{80,81} no se recomienda su empleo de forma generalizada en mayores de 34 semanas de EG. Sin embargo, podría recomendarse en partos inminentes sin administración previa de corticoides antenatales⁸⁰ y debería individualizarse en el caso de partos prematuros que se asocian con otros factores de riesgo⁸¹ (gestaciones múltiples⁸², cesáreas electivas⁸³, anomalías fetales, etc.). Para poder establecer unas mejores indicaciones, es necesario profundizar en el conocimiento sobre los efectos de los corticoides^{78,84}, así como de la morbilidad respiratoria en los PT tanto a corto como a largo plazo⁸⁵.

- Surfactante exógeno. La administración de surfactante de forma precoz mejora la oxigenación y la función pulmonar. En la revisión de la Biblioteca Cochrane⁸⁶ se objetivó que disminuye la incidencia y la gravedad de la enfermedad de membrana hialina (EMH), el neumotórax, la mortalidad neonatal y la displasia broncopulmonar (DBP), fundamentalmente en menores de 30 semanas de EG, aunque también en los PMT según el reciente metaanálisis de Ramaswamy et al.,⁸⁷.

La Guía de Consenso Europeo sobre el manejo del DR⁷² indicó el uso de surfactante en neonatos con DR que presenten una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) por encima del 30% con CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*). Los métodos de

INTRODUCCIÓN

administración se han ido modificando a lo largo de estos años con el objetivo de minimizar su invasividad y reducir el daño pulmonar. Inicialmente, para su administración se precisaba la intubación del paciente. Posteriormente, se introdujo la técnica INSURE (INtubar-SURfactante-Extubar) que consiste en la administración de surfactante a través de una intubación transitoria. En los últimos años se ha extendido el empleo de la técnica LISA (*Less Invasive Surfactant Administration*), método de aplicación del surfactante sin intubación, estando el paciente en ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Según las recomendaciones, el procedimiento LISA se emplearía en recién nacidos con DR, en respiración espontánea y realizado por personal médico con experiencia⁷², ya que se ha demostrado que mantiene los beneficios tanto a corto plazo (evitar o disminuir la VM)⁸⁸ como a largo plazo (DBP)⁸⁹. Así, en el estudio NEOBS⁹⁰ el 22% de los PMT precisaron surfactante, siendo un 34% administrado mediante la técnica LISA.

Poco a poco se van realizando nuevos avances, pero todavía hay sombras en cuanto a la necesidad de analgesia durante el procedimiento⁹¹, el uso de nuevas técnicas de administración de surfactante (nebulizado) o la administración conjunta de surfactante y corticoides^{92,93}.

- Asistencia respiratoria. Desde el primer momento es importante la estabilización inicial del RNP. El uso sistemático de CPAP en paritorio en los menores de 30 semanas de EG ha demostrado disminuir la mortalidad y la incidencia de DBP⁷². Sin embargo, el empleo de CPAP en los PMT se recomienda una vez se ha iniciado la clínica de DR y no se recomienda su empleo de forma profiláctica desde el nacimiento, dado que no se han descrito beneficios⁹⁴.

El oxígeno se puede administrar mediante distintos sistemas. Los dispositivos de CPAP proporcionan un flujo de aire a una presión controlada, produciendo un reclutamiento alveolar, aumentando la capacidad residual funcional y mejorando la oxigenación al favorecer la síntesis de surfactante.

La BiPAP (*Bilevel Positive Airway Pressure*), una variante de la CPAP con dos niveles de presión, se podría utilizar para evitar la intubación⁹⁵. Por el momento, la CPAP no parece inferior a la BiPAP en el manejo inicial del DR⁹⁶ y el fracaso de la misma no depende de la EG, sino de la gravedad del DR⁹⁷.

INTRODUCCIÓN

Se están desarrollando nuevas formas de oxigenoterapia con el objetivo de disminuir la lesión pulmonar producida por la VM invasiva, pero todavía no están ampliamente extendidas. Entre ellas encontramos los dispositivos de alto flujo, soporte respiratorio no invasivo, que suministra oxígeno con un flujo superior al pico inspiratorio y ha demostrado favorecer el intercambio gaseoso. Además, presentan una menor tasa de neumotórax y trauma nasal que la CPAP⁹², y permite una mejor alimentación y contacto con los padres^{98,99}. Los dispositivos sincronizados como el NAVA (*Neurally Adjusted Ventilatory Assist*) son un modo de VMNI que utiliza la actividad eléctrica del diafragma para coordinar la administración de oxigenoterapia con el estímulo respiratorio del paciente. Por el momento cuenta con pocos datos sobre su eficacia, y menos en RNP, pero sus resultados parecen prometedores para mejorar el fracaso del DR¹⁰⁰.

Los RNP son especialmente vulnerables a las altas concentraciones de oxígeno, asociándose al desarrollo de patologías como la DBP o la retinopatía de la prematuridad (ROP). Por este motivo, la guía de resucitación de la *American Heart Association* (AHA)¹⁰¹ recomendó en 2019 que en los RNT y en los RNP por encima de 35 semanas de EG que precisen oxigenoterapia se emplee inicialmente FiO₂ al 21%, evitando concentraciones de oxígeno iniciales al 100%, ya que aumenta la mortalidad. Además, recomendó que en los RNP menores de 35 semanas se emplee FiO₂ al 21-30% según la saturación de oxígeno basal del paciente.

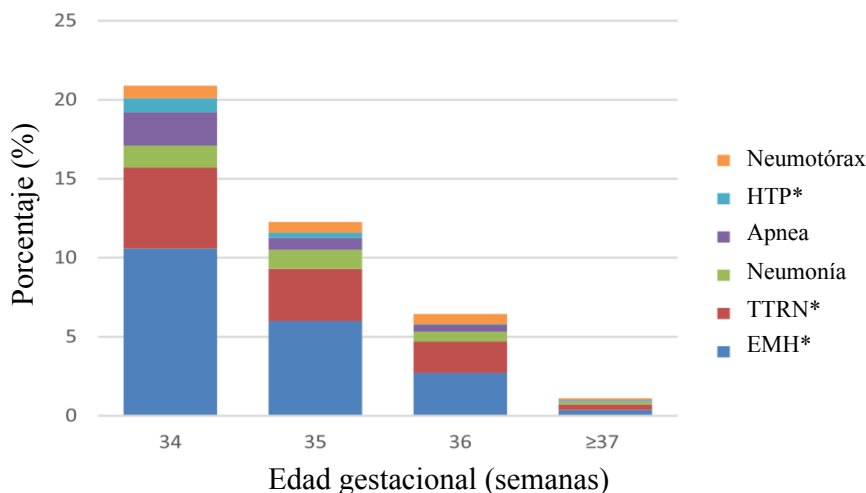
Por todos estos factores implicados, la prevención del DR en PMT se fundamenta en un buen control del embarazo y unas indicaciones adecuadas de finalización de gestación en el prematuro. También, es preciso profundizar en los tratamientos antenatales y postnatales que pueden ser administrados en este grupo para mejorar a corto y a largo plazo las complicaciones derivadas del DR.

c. Formas clínicas del distrés respiratorio

La sintomatología del DR comienza desde la sala de partos presentando puntuaciones en el test de Apgar menores a los 5 minutos^{2,40,60,102} y precisando una mayor asistencia médica (aproximadamente de 2-5 veces más necesidad de maniobras de reanimación^{2,22,103}).

INTRODUCCIÓN

Dentro de la patología respiratoria que puede presentar el PMT, existen diferentes entidades: EMH, taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN), neumonía, neumotórax, apnea e hipertensión pulmonar (HTP). La probabilidad de presentar clínica respiratoria es inversamente proporcional a la EG¹⁰² (Figura 9)⁸⁵.



*HTP, hipertensión pulmonar; TTRN, taquipnea transitoria del recién nacido; EMH, enfermedad de membrana hialina.

Figura 9. Morbilidad respiratoria según la edad gestacional. Adaptada de: Huff K, Rose RS, Engle WA. Late preterm infants: morbidities, mortality and management recommendations. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66:387-402.

- Enfermedad de membrana hialina. La EMH o síndrome de distrés respiratorio tipo I es la patología respiratoria principal en los RNP. Se produce por un déficit de surfactante, sustancia tensoactiva que facilita la estabilización de la superficie pulmonar. La clínica se inicia en los primeros minutos de vida con dificultad respiratoria, acidosis respiratoria, hipoxemia e hipercapnia.

Su incidencia aumenta a menor EG^{85,90}. Actualmente, gracias al uso de corticoides antenatales, el surfactante exógeno y la estabilización respiratoria con VMNI, su incidencia ha disminuido. Según las últimas revisiones, se presenta en un 5-10% de los PT, siendo de 2 a 4 veces más frecuente que en los RNT^{2,5,35,59,60,102,104}.

- Taquipnea transitoria del recién nacido. La TTRN es una afectación respiratoria propia del PMT y del RNT. También, se denomina maladaptación pulmonar, ya que constituiría una transición incompleta de la vida fetal a la neonatal.

INTRODUCCIÓN

Su incidencia varía en las publicaciones, situándose en un 10% en los RNP de 33-34 semanas de EG, 5% en los de 35-36 semanas y en torno al 1% en los RNT¹⁰⁵. De esta forma, la TTRN es de 7-14 veces más frecuente en los PT que en los RNT^{5,42,59,60,104}.

La clínica de la TTRN es muy similar a la de la EMH, aunque de menor gravedad. Es por este motivo por el que en muchas ocasiones es preciso realizar un diagnóstico diferencial entre estas dos entidades, siendo la duración menor de 6 horas o la presencia de líquido en cisuras en la radiografía algunos de los criterios para identificar la TTRN. Además, esta entidad respiratoria presenta un pronóstico excelente y, en caso de precisar tratamiento, este sería de soporte¹⁰⁵.

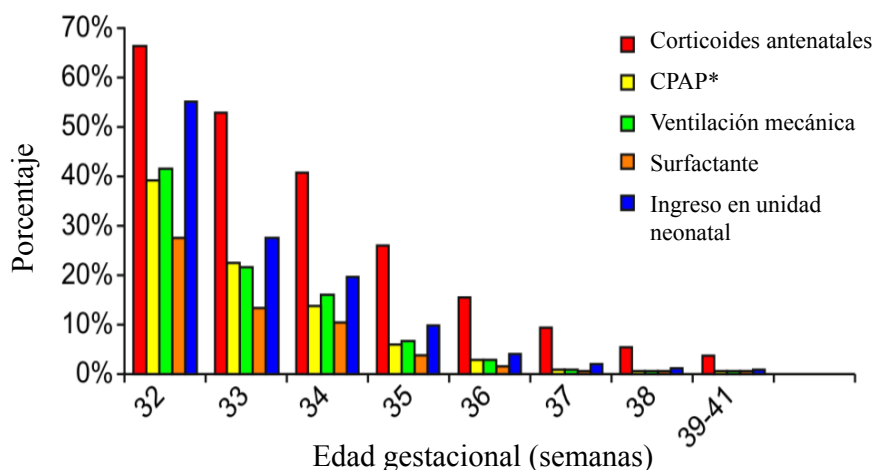
- Otros cuadros respiratorios. El neumotórax (presencia de aire en la cavidad pleural) o la neumonía (inflamación de las vías respiratorias causada por una infección) constituyen otras patologías respiratorias que se pueden presentar a cualquier EG, pero se observan en mayor proporción en los PT que en los RNT^{2,5,59,60,104}.

d. Tratamiento del distrés respiratorio

Existe una gran variabilidad en los diferentes estudios en el tratamiento administrado en los PMT con DR. De forma general, se ha objetivado que los PMT requieren asistencia respiratoria en el periodo neonatal con una frecuencia hasta 9 veces superior^{59,60}, presentando también una mayor necesidad de surfactante que los RNT⁸⁵.

Se ha descrito una relación inversa entre el uso de VM, CPAP o surfactante y la EG (Figura 10)^{42,55,70,90,104}. Según Correia et al.,⁶⁷ los PMT con EMH tuvieron más necesidad de surfactante, oxigenoterapia, intubación y una mayor duración de ingreso en UCI neonatal que en los PMT con otras patologías respiratorias.

INTRODUCCIÓN



*CPAP, *Continuous Positive Airway Pressure*.

Figura 10. Tratamientos administrados para el manejo del distrés respiratorio según la edad gestacional. Adaptada de: Mahoney AD, Jain L. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm and early term infants. *Clin Perinatol*. 2013;40:665-78.

2.1.2. Apnea de la prematuridad

La apnea de la prematuridad se define como la ausencia de flujo respiratorio de más de 20 segundos o menos de 20 segundos si asocia bradicardia (frecuencia cardiaca menor de 80 latidos/minuto), cianosis o palidez en recién nacidos de menos de 37 semanas de gestación. La mayoría se produce por un mecanismo mixto: inmadurez del sistema nervioso central (SNC) y obstrucción al flujo aéreo. Ocurre hasta en el 80% de los RNP menores de 32 semanas de EG, mientras que la incidencia en los PMT es del 4-7%, siendo esta a su vez mayor que en los RNT (1-2%)^{4,106}. Esta mayor frecuencia de apneas en los RNP se explica por una disminución de la respuesta del centro respiratorio al incremento de dióxido de carbono, un aumento en la sensibilidad a la hipoxia y una musculatura de la vía superior y torácica con una mayor capacidad para colapsarse²¹. Además, los prematuros presentan un SNC todavía inmaduro que contribuye a un incremento en el número de apneas centrales^{62,107}. Las pausas de apnea se suelen resolver generalmente en torno a las 37 semanas de EG, siendo excepcional que continúen presentándose a las 41-44 semanas de EG corregida.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las apneas se basa fundamentalmente en la VMNI, que permite estabilizar el volumen pulmonar, y en la cafeína oral, estimulante respiratorio que actúa a través de la inhibición de los receptores de adenosina a nivel del SNC. Esta última presenta en la actualidad un papel muy importante en el manejo de las apneas del prematuro. Su uso no solamente se asocia a una reducción en el tiempo de VM, una extubación exitosa y una disminución del riesgo de DBP, sino que también ha demostrado beneficios a largo plazo, como un mejor desarrollo neurológico a los 2 años y una mejor función pulmonar a los 11 años^{107,108}. Sin embargo, no está bien establecido cuál es la dosis máxima, la duración del tratamiento ni a qué pacientes administrarla. En las guías más recientes se recomienda su uso en aquellos RNP que requieran asistencia respiratoria con VM y su consideración en aquellos con alto riesgo de precisar algún soporte respiratorio⁷².

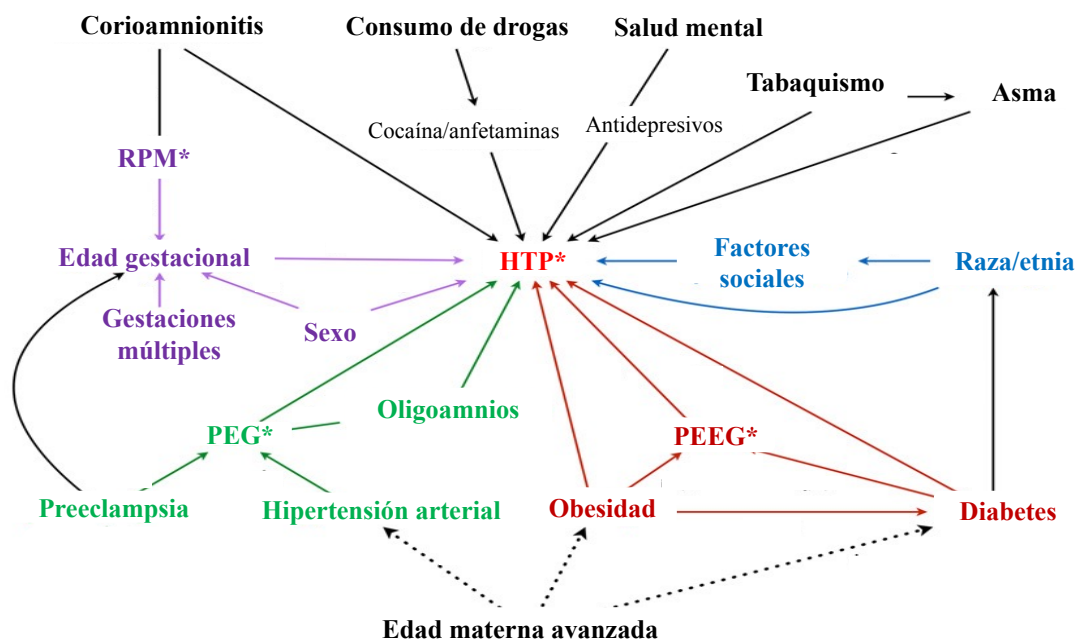
2.1.3. Enfermedad vascular pulmonar. Hipertensión pulmonar

La HTP es un proceso normal durante la vida intrauterina, ya que el intercambio gaseoso no se realiza en los pulmones, sino a través de la placenta. Por ello, las resistencias vasculares pulmonares en el feto permanecen elevadas, favoreciendo el paso de la sangre oxigenada a la circulación sistémica y evitando el paso innecesario a través de la circulación pulmonar. De esta manera, el gasto cardiaco pulmonar durante la etapa fetal supone el 5-10% del total, suficiente para permitir un adecuado crecimiento de las estructuras pulmonares.

Al nacimiento, con las primeras respiraciones y el pinzamiento del cordón umbilical, se produce un aumento de las resistencias vasculares sistémicas con un descenso de las resistencias vasculares pulmonares y un aumento del flujo pulmonar. Estos cambios hemodinámicos generarían el cierre de los cortocircuitos existentes en la etapa fetal.

La etiología de la HTP es multifactorial y poco conocida, sobre todo en los RNP. Existen diferentes factores que intervienen en este proceso transicional (Figura 11) que, asociados a un sistema vascular pulmonar inmaduro en los prematuros, pueden favorecer el mantenimiento anormalmente elevado de las presiones pulmonares¹⁰⁹.

INTRODUCCIÓN



*HTP, hipertensión pulmonar; RPM, rotura prematura de membrana; PEG, pequeño para la edad gestacional; PEEG, peso elevado para la edad gestacional.

Figura 11. Factores relacionados con la hipertensión pulmonar. Adaptada de: Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in late preterm and term infants in California. *Pediatrics*. 2017;139:e20161165.

La incidencia de HTP se estima en torno a 0,5-2 casos por 1000 recién nacidos, sobre todo afectando a los RNT y los PMT^{2,60,104,110}. La predisposición aumentada de los PMT se atribuye a la vasoconstricción producida por la hipoxia en el DR¹⁰⁹ y al crecimiento del músculo liso de las paredes vasculares pulmonares²¹. En los grandes prematuros está relacionado con la alteración del crecimiento alveolar y la anatomía vascular, que lleva al daño pulmonar y al aumento de la reactividad vascular, contribuyendo a la conocida DBP.

Aunque no está totalmente definida, la HTP se asocia a un aumento de las resistencias vasculares pulmonares persistentes tras el nacimiento, que produciría cortocircuitos derecha-izquierda y una alteración de la relación ventilación/perfusión. Su clínica es similar al DR en fases iniciales, pero se diferencia por la persistencia de los síntomas y una necesidad creciente de tratamiento⁷⁰.

Cada vez son más los esfuerzos dirigidos a diferenciar los distintos subtipos de HTP existentes que difieren en los antecedentes prenatales, la gravedad postnatal, el manejo clínico y la evolución a corto y largo plazo¹¹¹.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de confirmación se realiza de forma invasiva mediante cateterismo. Sin embargo, la ecografía cardiaca constituye el método no invasivo de elección, permitiendo detectar malformaciones cardíacas y estimar los valores elevados de presión arterial pulmonar. En el recién nacido se establece el diagnóstico de HTP cuando las cifras de presión sistólica pulmonar (PSAP) estimada se sitúan por encima del 50% de la cifra de presión arterial sistólica (PAS). La gravedad de la HTP está relacionada con la alteración de la función cardíaca: se considera que hasta un 70% de los neonatos con HTP pueden presentar disfunción derecha o biventricular¹¹².

El tratamiento principal consiste en la administración de oxígeno, ya que es un potente vasodilatador pulmonar. Asimismo, se requiere sedoanalgesia y un adecuado manejo nutricional y hemodinámico. Si persisten los síntomas se pueden emplear diferentes vasodilatadores pulmonares como el óxido nítrico inhalado o los inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil), entre otros¹¹³.

2.1.4. Inestabilidad térmica

Al nacimiento todos los recién nacidos deben poner en marcha una serie de respuestas fisiológicas para mantener su temperatura corporal. Se considera hipotermia una temperatura corporal menor de 36°C.

La proporción de pacientes que presentan inestabilidad térmica es variable en los diferentes trabajos publicados en la literatura, pero se estima que los PT presentan hipotermia con una frecuencia de 2-10 veces superior a los RNT^{2,42,60,110,114,115}. La mayor susceptibilidad a la hipotermia de los PMT se explica por su pobre barrera epidérmica, por presentar menos depósitos de tejido adiposo blanco (aislamiento del frío) y pardo (producción del calor), así como por una inmadurez de la función hipotalámica termorreguladora⁸⁵.

Además, la mayor necesidad de asistencia tras el parto u otras intervenciones al nacer y su mayor superficie corporal en relación a su peso, contribuyen a aumentar la incidencia de hipotermia en estos pacientes⁴. El estrés por frío se ha relacionado con la hipoglucemia, con un empeoramiento respiratorio y una mayor incidencia de sospecha de sepsis²¹.

INTRODUCCIÓN

Por todo ello, la regulación térmica es muy importante y debe ser bien manejada. Es fundamental favorecer una adecuada temperatura en la sala de partos, evitar la pérdida de calor mediante el secado rápido y la protección de la cabeza con un gorro, fomentar la práctica de “piel con piel” (contacto directo inmediato entre la madre y el recién nacido), incentivar el inicio precoz de la lactancia materna (LM), demorar lo posible las intervenciones y, lo más importante, detectar precozmente la hipotermia¹¹⁵.

2.1.5. Hipoglucemia

Los recién nacidos tras el parto tienen que iniciar la producción de glucosa a través de los mecanismos hepáticos de gluconeogénesis y glucogenólisis, ya que se interrumpe el paso transplacentario de glucosa del que dependían hasta ese momento⁴.

No existe consenso sobre la definición de hipoglucemia¹¹⁶. En la mayoría de las publicaciones se considera hipoglucemia niveles por debajo de 40-45 mg/dl o diferentes valores de glucosa según las horas de vida. Esto se debe a que el metabolismo de los carbohidratos no es del todo conocido al no existir relación entre el nivel de glucosa y la sintomatología, y al considerarse en muchas ocasiones como un proceso transitorio y fisiológico de adaptación^{21,117}.

Todos los neonatos pueden presentar hipoglucemia, pero es más frecuente en pacientes de menor EG^{5,60}, en los PEG y en los hijos de madre con diabetes gestacional¹¹⁸. El riesgo de hipoglucemia es de 3 a 12 veces más probable en los PT que en los RNT según diferentes estudios^{2,35,42,119,120}, disminuyendo la probabilidad de aparición a las 12-24 horas del parto por la activación de hormonas contrarreguladoras⁶². Aunque estos datos hay que manejarlos con cautela, puesto que no todos ellos emplean el mismo criterio de definición de hipoglucemia ni incluyen poblaciones de estudio similares.

El aumento de incidencia de hipoglucemia en los PMT se debe fundamentalmente a una respuesta metabólica insuficiente por una escasa reserva de glucógeno (este se acumula fundamentalmente en el tercer trimestre). A esto se suma una inmadurez de las enzimas hepáticas de gluconeogénesis, glucogenólisis y cetogénesis, una actividad disminuida de las hormonas contrarreguladoras y una alteración en la secreción de insulina^{21,117}. Además, también contribuye el aumento de las demandas energéticas por

INTRODUCCIÓN

patologías típicas del PMT como el estrés por frío, la sepsis o el DR²¹. Por último, los problemas de alimentación en este grupo de recién nacidos condicionan una frecuencia mayor de hipoglucemia¹¹⁵, incrementando el riesgo de reingreso y deshidratación^{5,121}. Estas dificultades en la alimentación resultan de la inmadurez en el tono motor de la lengua, la incoordinación succión-deglución, la succión deficiente o la dismotilidad gastrointestinal, entre otras¹²¹.

Los síntomas derivados de la disminución de la glucemia son variados y superponibles a otras patologías¹¹⁶: irritabilidad, temblor, apnea, taquipnea, letargia, crisis convulsivas, etc. No hay una concentración de glucosa plasmática que se correlacione directamente con los síntomas¹¹⁵, pero sí se conoce que la glucosa suministra el 70% de la energía al cerebro. Las cifras bajas de glucemia asociada al desarrollo cerebral incompleto que presentan los PMT en el momento del nacimiento les hace más vulnerables a presentar alteraciones en el neurodesarrollo a medio y largo plazo^{118,121}. Por ello, se recomienda realizar una detección precoz mediante cribado de glucemia a los neonatos con riesgo, confirmar la hipoglucemia con una muestra venosa, documentar si existe sintomatología e iniciar una intervención precoz siguiendo las guías clínicas^{115,118}. Asimismo, es prioritario promover el establecimiento precoz del contacto “piel con piel” y el enganche precoz al pecho para evitar la hipoglucemia⁸⁵. Sin embargo, no existe suficiente evidencia para recomendar el uso precoz de suplementos nutricionales, fórmulas especiales o nutrición intravenosa para evitar la hipoglucemia, salvo en caso de que existan varios factores de riesgo¹²¹.

2.1.6. Ictericia

La ictericia se define como la coloración amarillenta de la piel y mucosas por aumento de la bilirrubina. La bilirrubina no conjugada es producto del catabolismo de la hemoglobina. Se transporta en la sangre junto con la albúmina y alcanza el hígado para, a través de diferentes mecanismos (fundamentalmente a través de la enzima Uridina Difosfato-Glucuronil transferasa-UDP-), transformarse en bilirrubina conjugada. Esta bilirrubina conjugada se caracteriza por ser soluble y poder eliminarse por la vía biliar a la luz intestinal donde, o bien se oxida y se elimina por las heces, o bien se reabsorbe a través de la recirculación enterohepática (Figura 12)¹²².

INTRODUCCIÓN

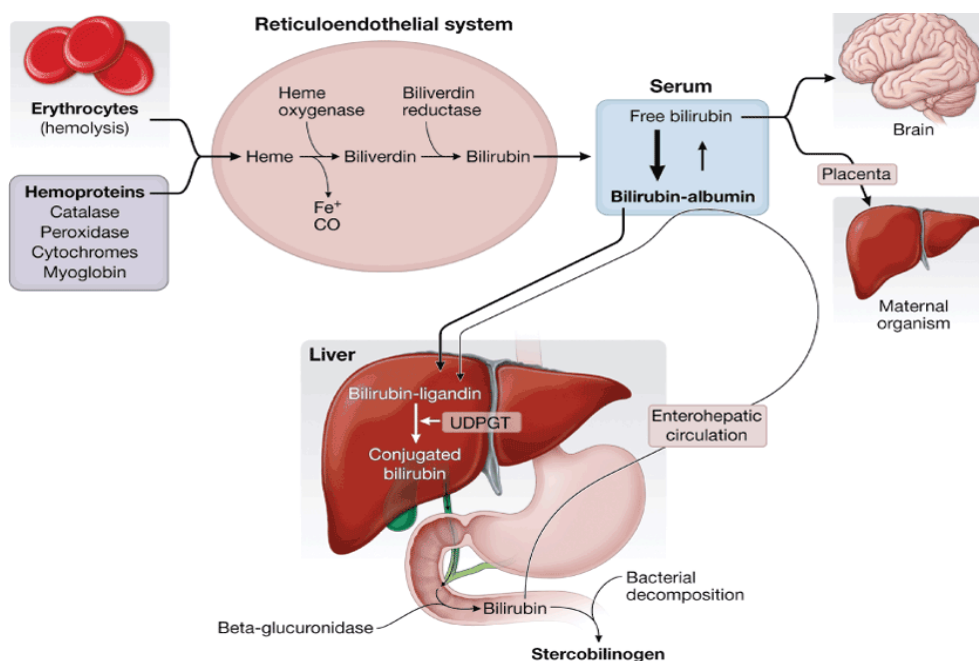


Figura 12. Metabolismo de la bilirrubina. Tomado de: Hansen TWR, Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. En: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF. Care of the jaundiced neonate [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2012. [Citado 14 de abril de 2020]. Disponible en: <http://accesspediatrics.mhmedical.com/book.aspx?bookid=528>.

La hiperbilirrubinemia es un proceso frecuente en el recién nacido. Su incidencia es de 2 a 10 veces mayor en los PT que en los RNT, con cifras más elevadas y mantenidas en el tiempo, lo que aumenta la necesidad de fototerapia^{5,22,35,42,60,110,119,120}. Por todo ello, la hiperbilirrubinemia constituye la principal causa de ingreso en las unidades neonatales en la primera semana de vida en los PT¹²³.

La ictericia en el grupo de PMT está relacionada con varios factores. Por un lado, el aumento de la producción de bilirrubina debido a una vida media más corta de los eritrocitos²¹. Por otro lado, la inmadurez de la conjugación hepática, que condiciona una menor concentración de UDP⁸⁵. Por último, las dificultades en la alimentación que aumentan la recirculación enterohepática, generando más bilirrubina no conjugada. Además, los PMT son más vulnerables a la ictericia debido a la inmadurez cerebral y a una mayor permeabilidad en la barrera hematoencefálica, que contribuye a que ante una misma cifra de bilirrubina puedan presentar mayor daño neurológico¹¹⁷.

En 2004 la AAP¹²⁴ publicó una guía de manejo de la hiperbilirrubinemia en mayores de 35 semanas, modificada posteriormente en el 2009 por Maisels et al.,¹²⁵.

INTRODUCCIÓN

En 2012 este mismo autor realizó unas recomendaciones para los menores de 35 semanas, ya que existe poca evidencia sobre el manejo en este grupo de RNP¹²⁶. En España, en 2017 se editó una guía de prevención, detección y tratamiento en los RNP con 35 o más semanas de EG. En ella se hace hincapié en el riesgo que presentan estos prematuros, la necesidad de identificar y seguir a aquellos con más factores de riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia, los métodos de evaluación y tratamiento, así como las medidas de prevención, basadas fundamentalmente en el apoyo a la LM¹²⁷.

2.1.7. Sepsis

Los PMT son más susceptibles a presentar sepsis en el periodo neonatal. Se ha descrito una frecuencia hasta 5 veces superior de sepsis precoz⁴², sepsis nosocomial^{114,115} y bacteriemia en comparación con los RNT⁶⁰, siendo más frecuente a menor EG⁵⁵. El riesgo de neumonía y meningitis es bajo, pero algo mayor que en los RNT. La mayor vulnerabilidad frente a la infección se explica por una menor capacidad de actuación de los mecanismos de defensa, al estar menos desarrolladas las mucosas y las barreras endoteliales, el aumento de procedimientos invasivos e, incluso, por la propia causa de parto prematuro como la corioamnionitis o la RPM¹²⁸. Por otro lado, la presencia de síntomas frecuentes en el RNP como el DR, la hipotermia o la hipoglucemia, hacen que se investigue la posibilidad de sepsis⁶⁰ y se administre antibioterapia de forma empírica y prolongada^{2,21}. La sospecha de sepsis neonatal en estos RNP supone una causa de ingreso hospitalario, con estancias más prolongadas y, en algunas ocasiones, es causa de reingreso tras el alta en los primeros 30 días⁸⁵.

2.1.8. Otros problemas a corto plazo

Los PMT presentan otros problemas, aunque muchos menos frecuentes, como la HIV o la ECN.

La HIV es una patología común en los grandes y extremadamente prematuros. Su principal origen es la hemorragia de la matriz germinal subependimaria, que difunde al sistema ventricular y, en una pequeña parte de pacientes, produce un infarto hemorrágico

INTRODUCCIÓN

periventricular. En su etiopatogenia intervienen múltiples factores, tanto anatómicos como hemodinámicos, jugando un papel primordial las fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral. En general se desarrolla en los primeros días de vida de forma asintomática, salvo cuando existe un sangrado masivo. Su detección implica el uso de la ecografía transfontanelar y se clasifica en 4 estadios según su localización y la intensidad del sangrado: leve (HIV I y II) y grave (HIV III y IV). Los grados graves pueden evolucionar a una lesión de sustancia blanca parenquimatosa, siendo la leucomalacia periventricular la más frecuente, lo que empeora el pronóstico neurológico a largo plazo. Aunque el despistaje de estas lesiones en grandes prematuros está bien establecido, en los PMT el cribado ecográfico no es una práctica habitual, lo que podría explicar la menor frecuencia de diagnóstico de esta patología en este grupo de pacientes²¹. Sin embargo, una revisión de estudios¹²⁹ diseñados para la detección de HIV en PMT ha mostrado una incidencia muy variable. En general fue baja comparada con los grandes prematuros¹¹⁰, (sobre todo las hemorragias grado III-IV), aunque sí se objetivó una tendencia inversamente proporcional con la EG^{55,60}. Según un reciente metaanálisis¹³⁰, la incidencia de HIV en PM se encuentra en torno al 11,3% y en PT en el 4,9%, siendo grave en el 3,3% y 1,8%, respectivamente.

La ECN representa un problema clínico grave y urgente. Se caracteriza por una lesión isquémica intestinal, siendo la afectación más frecuente a nivel de íleon terminal y colon proximal. Su etiología es multifactorial, pero existen factores predisponentes como el conducto o ductus arterioso persistente (DAP), la sepsis, la hipoxia, el PEG, el CIR o el inicio precoz de la alimentación. Dentro de los factores protectores se encuentra la LM.

Pocas publicaciones se han centrado en relacionar la ECN con los PMT, debido a que esta patología se suele presentar en los menores 32 semanas de EG. Además, resulta difícil comparar estudios entre sí al no tener una definición y clasificación similar¹³¹. Aun así, la mayoría de estudios han concluido que existe un riesgo aumentado de ECN en los RNP menores de 36 semanas de EG comparados con los RNT^{55,60,102,132}.

2.1.9. Crecimiento intrauterino retardado y prematuridad moderada-tardía

El CIR es una de las causas de indicación de finalización de la gestación antes de la edad a término¹³³ y se asocia con un aumento significativo de morbilidad¹³³⁻¹³⁶. La asociación de la patología propia de los PMT junto con los problemas derivados del CIR, hace que este grupo de PMT CIR constituya una población especialmente vulnerable a presentar alguna morbilidad neonatal (RR 1,9;1,6-2,3)¹³⁴.

Resulta difícil encontrar en la literatura datos sobre la evolución de los PMT con antecedente de CIR. Por un lado, existen pocos trabajos que comparen directamente los PMT con y sin antecedente de CIR. Por otro lado, algunos de estos trabajos manejan de forma indistinta los conceptos de CIR y PEG, asumiendo que los pacientes PEG al nacimiento presentaban CIR durante la gestación. Son muchos los factores de confusión que pueden estar presentes y que no se tienen en cuenta en la mayoría de los trabajos disponibles hasta el momento.

En general, se ha observado un aumento de DR¹³³ o más necesidad de oxigenoterapia en los PMT con CIR¹³⁶, si bien es cierto que las distintas pautas de administración de corticoides antenatales en el grupo de PMT¹³³ y la inducción de la maduración pulmonar a través de la activación adrenal en los CIR²⁰ podrían influir en estos resultados.

Asimismo, se ha descrito más frecuencia de hipotermia¹³⁶, hipoglucemia^{20,133,135}, problemas de alimentación^{133,136} y policitemia¹³³ en los PMT con antecedente de CIR. En cuanto a la hiperbilirrubinemia, hay más controversia debido a que puede estar relacionada tanto con los problemas de alimentación como con un aumento de policitemia^{20,135,136}.

INTRODUCCIÓN

2.2. COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

El seguimiento de los RNP debe abarcar tanto las complicaciones a corto plazo como aquellas que se producen a lo largo de las etapas posteriores de la vida.

En el 2019 el grupo de trabajo SEN 34-36 estableció unas recomendaciones de seguimiento de los PMT hasta los 6 años de edad¹³⁷. Sin embargo, existe poco conocimiento sobre cómo la inmadurez y las patologías en el periodo neonatal pueden afectar a este grupo de riesgo durante la adolescencia y la edad adulta.

Ampliar el conocimiento de los PMT en las diferentes etapas del desarrollo es fundamental para comprender la evolución de las patologías del periodo neonatal, descubrir posibles alteraciones en el transcurso de su crecimiento, así como detectar factores de riesgo para establecer medidas de prevención y tratamiento oportunas¹³⁸.

2.2.1. Patología respiratoria

El parto prematuro supone una interrupción del desarrollo pulmonar con una disminución en la producción de surfactante, un retraso en la adaptación pulmonar y una inmadurez de la estructura pulmonar. Todo ello, sumado a los posibles impactos que pueden producirse tras el nacimiento en este pulmón vulnerable, provoca un aumento de las patologías respiratorias tanto en el periodo neonatal como a lo largo de su vida¹³⁸.

Existen múltiples factores de riesgo prenatales como postnatales¹³⁹ que influyen en el desarrollo de la patología pulmonar tras el parto prematuro (Figura 13)¹⁴⁰.

INTRODUCCIÓN

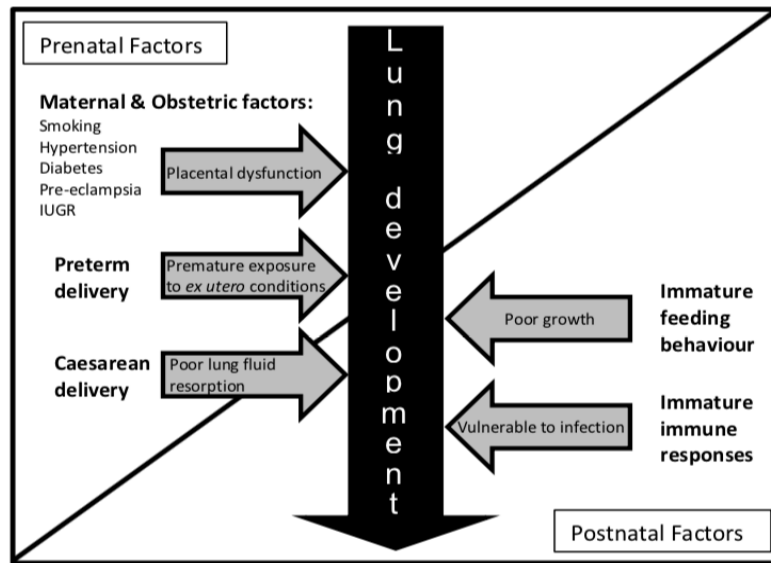


Figura 13. Factores de riesgo prenatales y postnatales que influyen en el desarrollo pulmonar.

Tomada de: Pike KC, Lucas JSA. Respiratory consequences of late preterm birth.

Paediatr Respir Rev.2015;16:182-8.

Se han descrito diferentes trayectorias en la evolución de la función pulmonar a lo largo de la infancia, la adolescencia y la etapa adulta (Figura 14). La mayoría de los estudios se han centrado en los grandes prematuros¹⁴¹, por lo que se dispone de pocos datos sobre la función pulmonar de los PMT a medio y largo plazo.

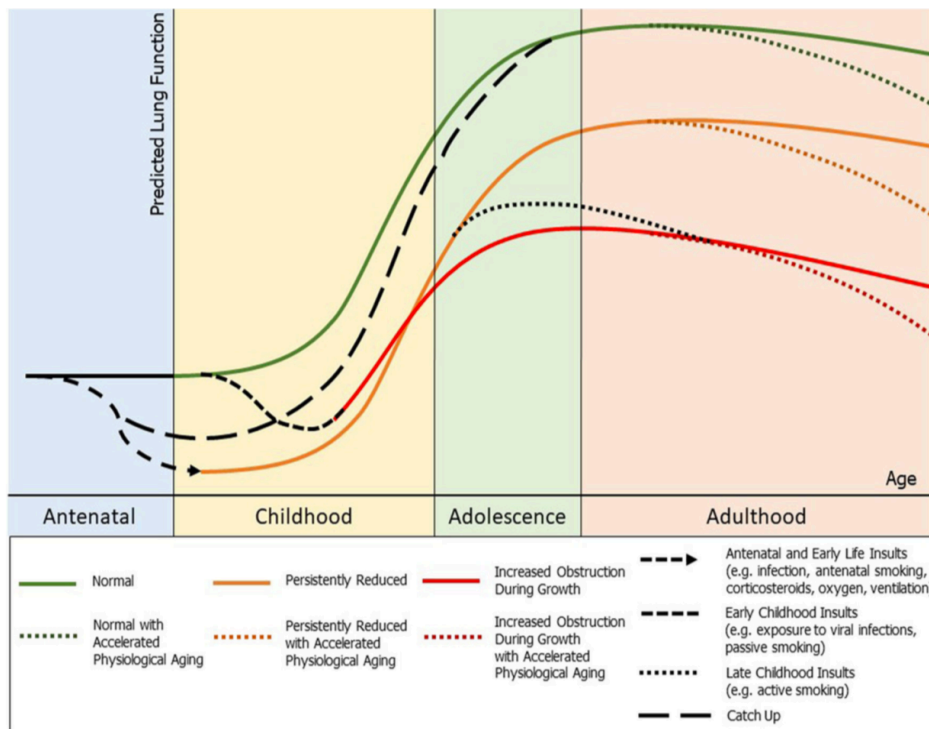


Figura 14. Desarrollo pulmonar normal y las diferentes trayectorias respiratorias en los prematuros.

Tomada de: Gibbons JTD, Wilson AC, Simpson SJ. Predicting lung health trajectories for survivors of preterm birth. Front Pediatr. 2020;8:318.

INTRODUCCIÓN

Por ello, existe mucha incertidumbre sobre la evolución respiratoria de los PMT¹⁴² y su trayectoria es todavía difícil de predecir. Sin embargo, los problemas respiratorios más frecuentes descritos en los estudios realizados han sido las infecciones respiratorias y las bronquiolitis en los primeros años de vida¹³⁸, así como las sibilancias recurrentes, el asma o la alteración de la función pulmonar en las etapas escolares y en la adolescencia¹⁴².

a. Bronquiolitis

Se denomina bronquiolitis al primer episodio de infección respiratoria de las vías aéreas inferiores en los menores de 2 años. Múltiples virus pueden ser causantes de la bronquiolitis, aunque el virus respiratorio sincitial (VRS) es el principal, causando un 50-80% de las mismas^{143,144}. Las mayoría de las hospitalizaciones por bronquiolitis se producen en los RNT¹³⁸. Sin embargo, las formas graves se desarrollan con más frecuencia en los recién nacidos con factores de riesgo como son la prematuridad, el bajo peso^{145,146}, la DBP, las cardiopatías, la edad menor de 3 meses, el tabaquismo pasivo o la ausencia de LM^{138,147,148}.

Entre las medidas de prevención de la bronquiolitis, la vacunación con anticuerpos monoclonales frente al VRS ha supuesto una reducción en el número de hospitalizaciones¹³⁸. En el año 2014 la AAP recomendó la vacunación exclusiva de los menores de 28 semanas de EG con edad de 9 meses al inicio de la época de VRS. En los años posteriores se registró un aumento del número de ingresos, por lo que, en 2019 la SEN revisó dichas recomendaciones y se incluyeron 2 grupos de riesgo más: prematuros mayores de 29 semanas de EG y RNP de 32-35 semanas con factores de riesgo¹⁴⁸. Los PT todavía no se han incluido como grupo subsidiario de recibir esta profilaxis. Cada vez son más los estudios que han indicado que los PT no solo tienen más riesgo de presentar bronquiolitis por VRS que los RNT^{145,149}, sino que estos episodios son más graves con una mayor necesidad de ingreso hospitalario en los meses de noviembre a marzo (RR 1,8; 1,6-2,1)¹⁴⁴, hospitalizaciones más prolongadas^{143,144}, más ingresos en UCI^{143,148}, más necesidad de VM^{144,149} y de seguimiento ambulatorio con un gran número de visitas a especialistas¹⁴³. Por ello, cada vez son más las publicaciones que han sugerido que es necesario determinar el coste-beneficio de la administración del anticuerpo monoclonal frente al VRS en la totalidad de los PT^{138,149}.

INTRODUCCIÓN

b. Asma

Se define asma como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizada por una hiperrespuesta bronquial y una obstrucción de la vía aérea total o parcialmente reversible con medicación o espontáneamente. Es una patología respiratoria muy frecuente en la población pediátrica, con una prevalencia media en España, según el estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC), en torno al 10%¹⁵⁰.

Con respecto a la prematuridad, los estudios han indicado que a menor EG más probabilidad de presentar asma (Figura 15)^{138,151-153}.

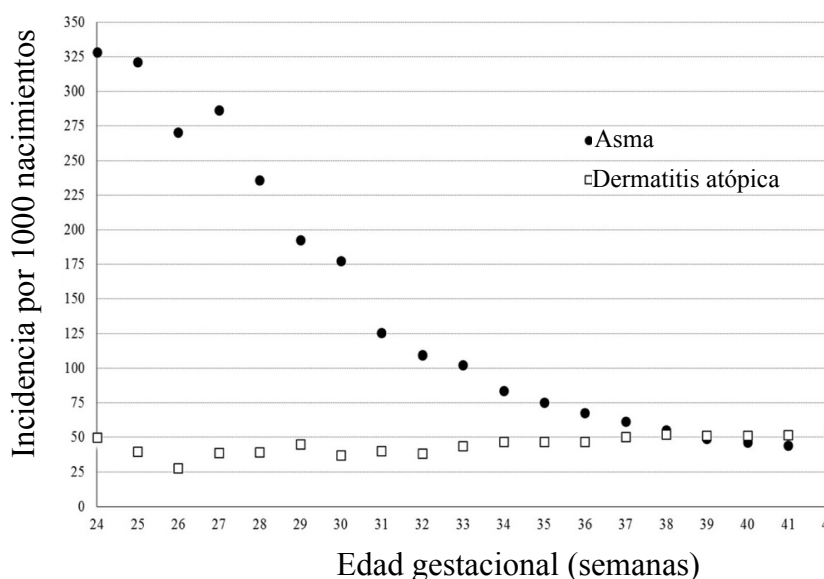


Figura 15. Incidencia de asma y dermatitis atópica por cada 1000 nacidos en función de la edad gestacional. Adaptada de: Haataja P, Korhonen P, Ojala R, Hirvonen M, Paasilta M, Gissler M, et al. Asthma and atopic dermatitis in children born moderately and late preterm. Eur J Pediatr. 2016;175:799-808.

Se conoce la asociación entre prematuridad extrema y morbilidad respiratoria crónica, ya que la mayoría de los estudios que han analizado dicha asociación se han realizado comparando los grandes prematuros con los RNT¹⁴⁵, pero pocos han focalizado su atención en los PMT y, muchos menos, en su evolución a largo plazo.

Dentro de los factores de riesgo de desarrollo del asma en los PMT se incluye la presencia de antecedentes familiares (padres o hermanos) con alergia, atopia o dermatitis atópica¹⁴⁶. Otros factores que se han relacionado son el antecedente de bronquiolitis^{145,154}, la necesidad de tratamiento antibiótico en los primeros 3 años de vida¹⁴⁵, el tabaquismo

INTRODUCCIÓN

pasivo y la necesidad de VM neonatal¹⁵¹. No se ha observado relación con la sensibilización a neuroalérgenos o la eosinofilia y el asma en los PT¹⁵⁵. El VRS es un factor de riesgo independiente en el desarrollo de sibilancias recurrentes en este grupo de prematuros¹⁵⁶; por tanto, la administración de la profilaxis del VRS podría disminuir el riesgo de sibilancias recurrentes¹⁵⁵.

La evolución del asma en los RNP puede presentar diferentes trayectorias. En concreto, el asma en los PMT se ha asociado con una mayor necesidad de medicación crónica para su control^{151,157} y con un aumento en el número de hospitalizaciones por causa respiratoria en comparación con los RNT¹⁵¹, aunque menor que los grandes prematuros¹³⁸. Además, en los PMT se ha descrito una disminución en la probabilidad de persistencia del asma con la edad, siendo más frecuente las sibilancias en las edades más tempranas^{152,155,158}. Así, Vrijlandt et al.,¹⁵⁹ observó una prevalencia de asma en la adolescencia similar en los PMT y en los RNT.

c. Función pulmonar

El parto prematuro está relacionado con una peor función pulmonar en etapas posteriores de la vida¹⁶⁰. Existen pocos datos sobre la función pulmonar en los PMT; sin embargo, los pocos estudios existentes han descrito una obstrucción de la vía aérea que sería independiente de la afectación respiratoria producida en el periodo neonatal¹⁵⁷.

En la etapa preescolar los PT comparados con los RNT han presentado parámetros de obstrucción de la vía aérea pequeña¹⁶¹. A su vez, el antecedente de sibilancias de repetición en la edad preescolar en los PMT se ha relacionado con alteraciones de función pulmonar¹⁵⁵.

En la edad escolar los resultados han sido controvertidos¹³⁸. El estudio de Thunqvist et al.,¹⁶² objetivó un patrón obstructivo mayor a menor EG. Yaacoby-Bianu et al.,¹⁵⁷ en su estudio en los PT, observó una disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y de la capacidad vital forzada (CVF). En contraposición, en el estudio de Kotecha et al.,¹⁶³ se describió una disminución de la función pulmonar en el grupo de RNP de 33-34 semanas de EG, pero sin diferencia significativa en los prematuros de 35-36 semanas con respecto a los RNT. Sin embargo, este último estudio, en el que se realizó un seguimiento de la cohorte de ALSPAC (*Avon Longitudinal Study*

INTRODUCCIÓN

of Parents and Children), contó con la limitación de las pérdidas durante el seguimiento (sobre todo en el grupo de PT y en grupos de riesgo como los hijos de madres fumadoras y con bajo nivel social)^{138,163}. El estudio de Dantas et al.,¹⁶⁴ no reportó diferencias en la función pulmonar en edad escolar, sugiriendo la posibilidad de que la plasticidad pulmonar de los PMT continúe en esta etapa del desarrollo.

En la adolescencia la mayoría de las publicaciones realizadas en PT han referido valores similares de FEV₁ y CVF a los de los RNT, pero con un flujo espiratorio entre el 25-75% de la capacidad vital forzada (FEF₂₅₋₇₅) en el límite inferior de la normalidad^{159,165} o menor con respecto a los RNT¹⁶³.

Existen muy pocos estudios que hayan evaluado la función pulmonar de los prematuros en la edad adulta, y, menos aún, que hayan incluido pacientes pertenecientes a todos los grupos de prematuros. Sin embargo, los resultados disponibles parecen indicar que la función pulmonar alterada de los RNP se mantiene en etapas posteriores de la vida, sobre todo en los más inmaduros¹⁶⁰ y en los de bajo peso¹⁶⁶.

2.2.2. Patología neurológica y alteraciones del comportamiento

El parto prematuro se produce en un momento de pleno desarrollo del SNC. Numerosos estudios han documentado el riesgo de problemas en el neurodesarrollo en los grandes prematuros y cada vez son más las publicaciones que focalizan su atención en la evolución neurológica de los PMT comparados con los RNT (Figura 16)¹⁶⁷⁻¹⁷⁰.

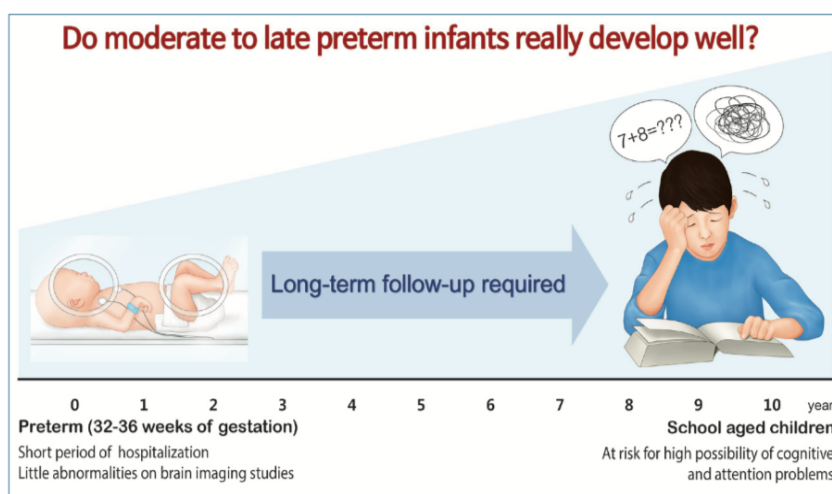


Figura 16. Evolución del neurodesarrollo de los prematuros moderados y tardíos a largo plazo. Tomada de: Jin JH, Yoon SW, Song J, Kim SW, Chung HJ. Long-term cognitive, executive and behavioral outcomes of moderate and late preterm at school age. Clin Exp Pediatr. 2020;63:219-25.

INTRODUCCIÓN

A las 34 semanas de EG, el cerebro tiene aproximadamente el 65% del peso que alcanzará a la edad a término (Figura 17)^{171,172}. Entre las 34-40 semanas se produce un rápido crecimiento¹⁷³, con un incremento de 3-4 veces el volumen cerebral cortical y de la sustancia blanca, generándose la sinaptogénesis y la proliferación de neuronas^{168,171,173}.

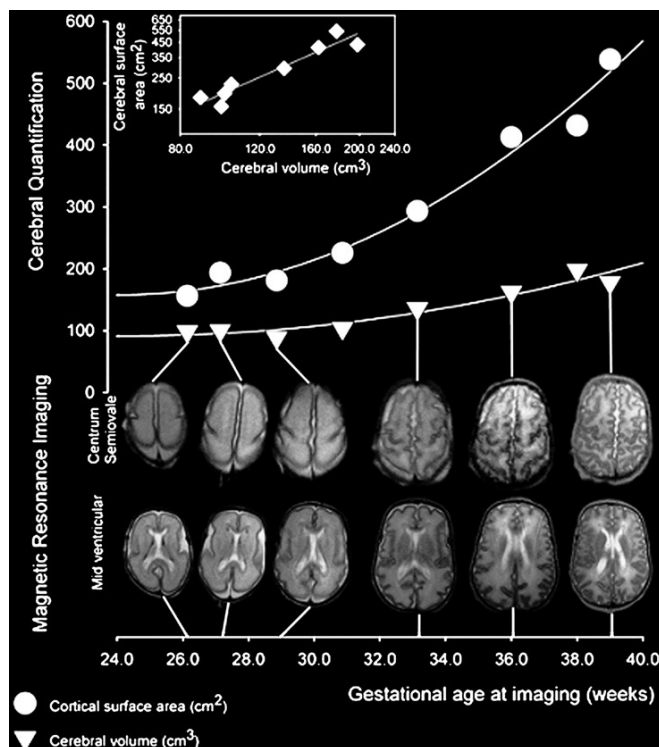


Figura 17. Cambios en la maduración y el volumen cerebral en los prematuros. Tomada de: Kapellou O, Counsell SJ, Kennea N, Dyet L, Saeed N, Stark J, et al. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. PLoS Med. 2006;3:e265.

Los estudios en los PMT han determinado volúmenes cerebrales menores y alteraciones de la difusión en la resonancia magnética cerebral comparados con los RNT, aunque en menor magnitud que los grandes prematuros^{129,174-176}. También, se han objetivado cambios en la microestructura de la sustancia blanca^{173,176}. Esto es debido a que la fase de crecimiento se origina en un momento de vulnerabilidad, ante posibles complicaciones durante la gestación¹⁶⁵ como la preeclampsia¹⁷⁷⁻¹⁷⁹, el CIR^{174,178,180,181} o la gemelaridad¹⁷⁸, al igual que por posibles complicaciones durante el periodo neonatal¹⁶⁵ como la hipoxia, las infecciones, la hipoglucemia¹⁷⁴, la hiperbilirrubinemia¹⁷⁴, el pobre crecimiento, etc. Por ello, se consideran de mayor riesgo neurológico los PMT ingresados en la UCI neonatal^{182,183}. Además, se ha observado más riesgo en el neurodesarrollo en los varones^{177,181,184}, en pacientes con niveles socioeconómicos bajos^{174,177} y en aquellos con menor EG al nacimiento^{165,174,178}.

INTRODUCCIÓN

El problema neurológico más frecuentemente relacionado con la prematuridad es la alteración cognitiva. En los PMT las principales alteraciones que se han descrito en el neurodesarrollo son el retraso global del desarrollo, los problemas motores, el fracaso escolar, las alteraciones del comportamiento y las relaciones sociales^{168,169}. Las diferencias son mayores a menor EG al nacimiento y a menor edad postnatal, ya que, aunque existen pocos estudios sobre la evolución a largo plazo, los datos disponibles sugieren que la diferencia entre los PMT y los RNT disminuye en etapas posteriores de la vida¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. Esta evolución favorable se explica por el denominado *catch up* en el desarrollo^{186,188} y se debe a la transitoriedad de algunas de las alteraciones y al inicio de medidas terapéuticas precoces, que permiten la mejora de las habilidades¹⁸¹.

a. Trastorno cognitivo y disminución del rendimiento escolar

Tanto en la edad preescolar^{178,189,190} como en la escolar^{173,191-193}, diversos estudios^{169,194} han observado una disminución del cociente intelectual (IQ) y un retraso global del desarrollo con una incidencia de 1 a 2 veces superior en los PMT que en los RNT, independientemente de la situación familiar y social¹⁷³. Frecuentemente, estas alteraciones no se han observado hasta la edad escolar, objetivándose un menor rendimiento en el colegio y requiriendo en torno a un 15-30% de los pacientes una educación especial o alguna medida de apoyo en el colegio^{168,173,182,195-197}.

b. Déficits motores

Los PMT presentan también retraso en la adquisición de los hitos motores^{173,189}, aunque consiguiendo, en la mayoría de los casos, un desarrollo psicomotor en la infancia similar a los RNT^{181,198}. El riesgo de parálisis cerebral es menor que en los grandes prematuros, aunque alrededor de 2 a 3 veces^{165,174,199} superior a los RNT, sobre todo si presentan HIV, hipercogenidad o leucomalacia periventricular¹⁹⁴.

INTRODUCCIÓN

c. Desórdenes del comportamiento y problemas sociales

Con respecto a los trastornos del comportamiento, se ha descrito en los PMT mayor incidencia de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TADH) y trastorno del espectro autista (TEA) comparados con los RNT^{200,201}.

El TADH es un trastorno muy frecuente caracterizado por síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad. Las publicaciones han mostrado resultados inconsistentes en cuanto a su relación con la prematuridad, debido a la utilización de escalas de diagnóstico diferentes y al diseño retrospectivo de muchos estudios^{173,202,203}. Sin embargo, la mayoría de autores han descrito una relación entre los RNP y el trastorno de inatención^{173,204,205}. En concreto, el diagnóstico de TDAH se presenta en torno a 1-1,5 veces más frecuentemente en los PMT comparados con los RNT^{138,206-208}, presentando un riesgo mayor a menor EG y PEG (Figuras 18 y 19)^{207,208}.

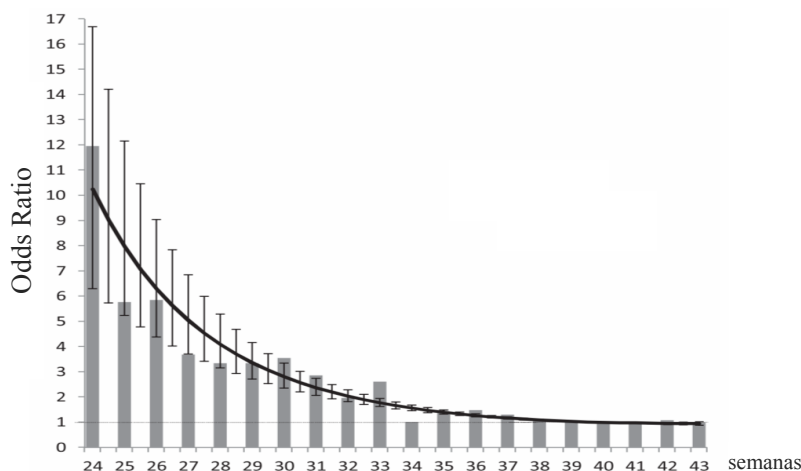


Figura 18. Riesgo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad según la edad gestacional. Adaptada de: Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Joelsson P, Gissler M, et al. Preterm birth and poor fetal growth as risk factors of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2015;136:e599-608.

INTRODUCCIÓN

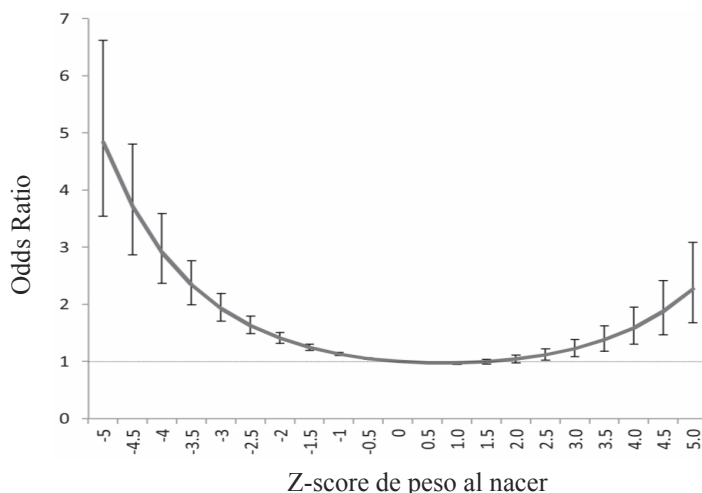


Figura 19. Riesgo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad según las desviaciones estándar de peso al nacer. Adaptada de: Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Joelsson P, Gissler M, et al. Preterm birth and poor fetal growth as risk factors of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2015;136:e599-608.

El TEA se caracteriza por dificultades en la comunicación y la socialización, asociando comportamientos repetitivos. Estudios recientes han concluido que los cambios en la microestructura de la sustancia blanca podrían asociarse a alteraciones conductuales y neurológicas en los niños prematuros con diagnóstico de TEA¹⁷⁵.

La prevalencia de TEA en los RNP presenta una tendencia inversamente proporcional a la EG (Figura 20)²⁰⁹. En concreto, entre el 8¹⁷⁸ y el 14%^{173,192} de los PMT presentan signos sugestivos de TEA, confirmándose el diagnóstico en un 3%^{173,209}, independientemente de déficits sensoriales.

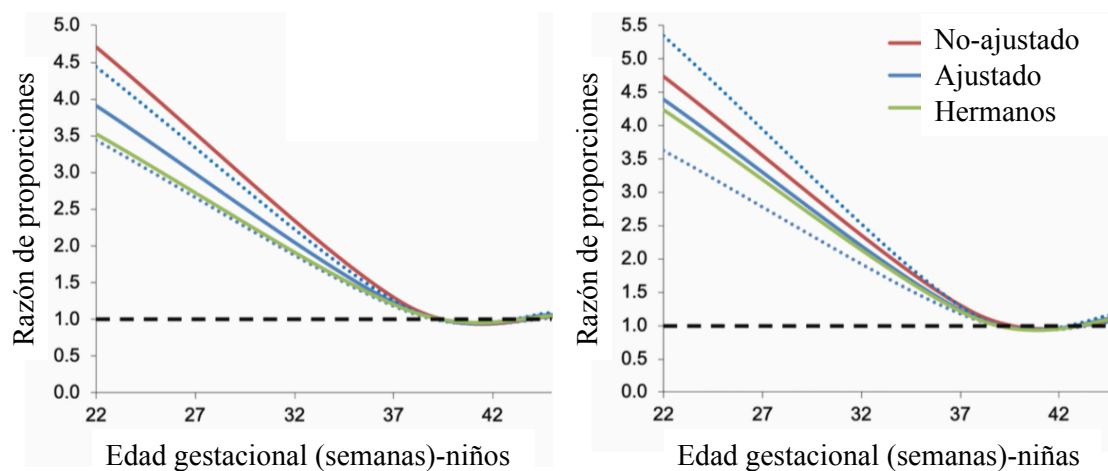


Figura 20. Riesgo de trastorno del espectro autista según la edad gestacional y el sexo. Adaptada de: Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm or early term birth and risk of autism. *Pediatrics*. 2021;148:e2020032300.

INTRODUCCIÓN

Además, se ha observado que un 30% de los PMT presenta problemas en las relaciones sociales^{192,201,203}.

d. Déficits sensoriales

Se han descrito defectos visuales, fundamentalmente de refracción, y defectos auditivos¹⁹⁷. Los principales factores de riesgo asociados son la menor EG y la hiperbilirrubinemia elevada.

e. Trastorno del lenguaje

En los PMT se han objetivado alteraciones en el lenguaje en la edad preescolar^{184,189,210} y escolar^{192,211}, requiriendo logopeda alrededor del 10-25%¹⁹⁷.

El grupo de trabajo SEN 34-36¹³⁷ recomendó prestar especial atención al seguimiento del neurodesarrollo de los PT. Resulta muy importante la identificación de factores de riesgo y la valoración de los pacientes con corrección de la EG¹⁷⁴. Por otro lado, las herramientas de cribado del desarrollo a través de herramientas como la tabla Haizea-Llevant y el cuestionario ASQ (*Ages and Stages Questionnaires*) hasta al menos los 2 años, se proponen como medidas muy útiles. De esta forma, se conseguiría una derivación precoz a Atención Temprana, mejorando la evolución de estos PMT^{167,168} que, hasta el momento, no cuentan con un protocolo de seguimiento a largo plazo claramente establecido.

En relación a la evolución neurológica de los PMT en la etapa de adolescencia y edad adulta, existen muy pocos estudios y con numerosos factores de confusión. Los resultados de estos trabajos se han visto influidos por el ambiente familiar, socioeconómico y educativo en el que se desarrolla el paciente y también por la revolución que se ha producido en los cuidados neonatales en estos últimos años^{168,169,212}. La mayoría de las publicaciones apuntan a una disminución del IQ^{165,213}, los trastornos del comportamiento^{165,214} y los problemas en el colegio^{23,173}, pero estas asociaciones son débiles en la mayoría de los estudios^{174,215}.

INTRODUCCIÓN

2.2.3. Patología del desarrollo ponderoestatural

El crecimiento es el proceso de aumento gradual del tamaño del organismo hasta alcanzar la madurez. La valoración antropométrica se obtiene a partir de las mediciones de peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y perímetro cefálico (PC) comparados con la población de referencia.

El grupo de trabajo SEN 34-36¹³⁷ recomendó utilizar para los prematuros las gráficas de crecimiento de Fenton revisadas en el 2013²¹⁶ y realizadas a partir de un metaanálisis que incluyó diferentes poblaciones: Alemania, Estados Unidos, Italia, Australia, Escocia y Canadá. Estas gráficas permiten obtener percentiles desde la semana 24 hasta la 50. A partir de las 40 semanas de EG, se recomienda usar los estándares de la OMS²¹⁷, realizados a partir de una muestra de RNT alimentados con LM, procedentes de diversas zonas geográficas: Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán y Estados Unidos. Estas gráficas permiten la valoración hasta los 2 años de edad corregida. A partir de ese momento, se recomienda emplear las curvas de Carrascosa 2010²¹⁸, derivadas del estudio transversal de crecimiento realizado en población española.

El desarrollo ponderoestatural y la composición corporal están determinados fundamentalmente por el tamaño al nacimiento¹²¹. Además, influyen otros muchos factores como la etnia, el sexo, los hábitos nutricionales, los factores perinatales (hipoglucemia, corticoides antenatales, etc.) o los factores maternos (edad materna, IMC materno, diabetes, etc.).

Las publicaciones sobre la ganancia ponderal de los PMT han arrojado resultados diferentes según la población estudiada, aunque en la mayoría se han objetivado un peso y una talla menores, aproximadamente 2-3 veces menos que los RNT^{219,220}, siendo esta diferencia mayor a menor EG¹⁵³ y en los PMT PEG²²⁰. Este crecimiento lento inicial, ha ido seguido de una recuperación del peso y de la talla mayor en comparación con los grandes prematuros. Por ello, en edad escolar no se han objetivado diferencias significativas²²¹, aunque sí se ha observado una tendencia a presentar un peso y una talla menor con respecto a los RNT¹²¹. Esta circunstancia ha ocurrido también en la población de grandes prematuros, pero, en comparación con estos últimos, los PMT han desarrollado sobrepeso y obesidad con más frecuencia (Figura 21).

INTRODUCCIÓN

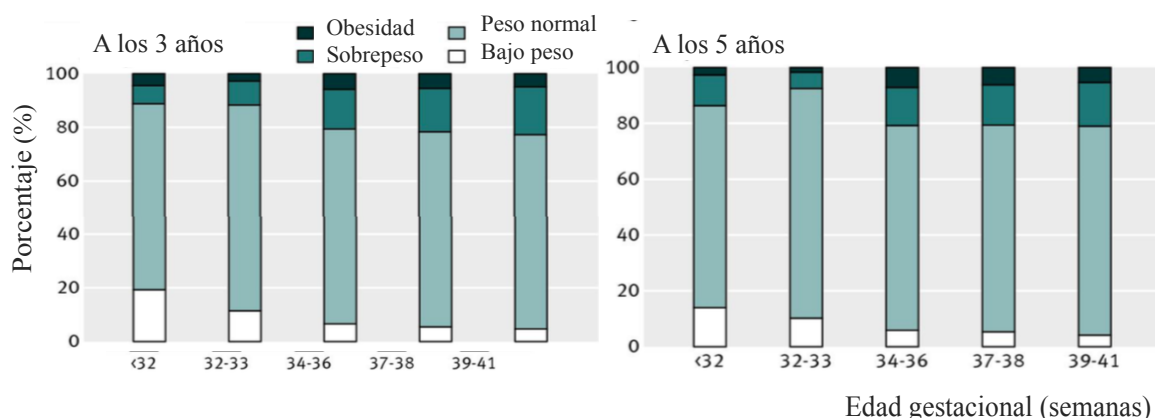


Figura 21. Índice de masa corporal según la edad gestacional a los 3 y 5 años de edad. Adaptada de: Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. BMJ. 2012;344:e896.

Se han llevado a cabo pocos estudios que incluyan PMT en la adolescencia y en la edad adulta. Bergmann et al.,²²² encontró valores de peso/talla, PC e IMC menores en los RNP que en los RNT. También, en este trabajo se detectó un 15% de pacientes PMT con obesidad, claramente superior al 3% detectado en el grupo de grandes prematuros, aunque muy cercanos al 17% de los RNT. Se cree que el antecedente de CIR con *catch up* elevado en estos PT pueda ser uno de los factores de riesgo que se relacione con el aumento de IMC en la adolescencia²²³.

La morbilidad metabólica inicia su desarrollo durante la infancia, pero se establece en la adolescencia y en la edad adulta¹²¹. La obesidad asociada a los PMT se relaciona con la fase acelerada de crecimiento que presentan²²⁴. Este crecimiento acelerado, y en consecuencia la obesidad, también está presente en los PMT PEG. Aproximadamente, un tercio de los pacientes pertenecientes a este grupo de PMT PEG tienen sobrepeso²²⁵. Esto es debido a un *catch up* que tiene lugar de forma más tardía^{225,226}, con un periodo de riesgo mayor de bajo peso²²⁷, seguido de una aceleración de crecimiento más acusada en la infancia y adolescencia²²⁸ lo que puede predisponer al aumento de IMC. Por tanto, es importante la detección precoz de dichas alteraciones durante la adolescencia, puesto que están asociadas con el desarrollo del síndrome metabólico, la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares en la adulta^{226,228-230}.

INTRODUCCIÓN

Algunos estudios han descrito que los adultos con antecedente de prematuridad tardía presentan un riesgo 2,9 veces superior de desarrollar un síndrome metabólico²²⁹, así como mayor riesgo de obesidad, diabetes, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, siendo más frecuentes en hombres las alteraciones lipídicas^{121,229,231}. Sin embargo, existen otras publicaciones que no han encontrado esta relación entre los PMT y las alteraciones metabólicas²³⁰. Estudios recientes parecen indicar que no existen diferencias en los valores de colesterol, triglicéridos^{232,233} o insulina rápida en los RNP, aunque sí parece haber una tendencia a una mayor resistencia insulínica en general²²⁹.

La ganancia de peso también está muy relacionada con el neurodesarrollo²³⁴. Así, un crecimiento rápido de peso y, sobre todo, de PC en la infancia está asociado a mejores IQ en adolescentes, mientras que no se ha demostrado que este *catch up* de peso en etapas posteriores se relacione con IQ mayores^{200,235}.

2.2.4. Patología cardiovascular

La prematuridad supone un aumento de riesgo cardiovascular^{229,230,232,233}. Aunque, existen escasos estudios dirigidos a determinar los riesgos cardiovasculares en los PMT.

En las publicaciones que han comparado RNP con los RNT, se han observado valores de PA mayores en los prematuros, con cifras de PAS y diastólica (PAD) de 3,26 y 1,32 mmHg mayores²³³. Esta diferencia es mayor a menor EG^{222,229,232,233}, más pronunciada en las mujeres^{229,230,233} y es independiente de otros factores como el IMC²³⁶, los corticoides prenatales y el DAP²³⁷. Los RNP PEG presentan también valores superiores de PA²³⁶. Estas cifras elevadas de PA en los RNP están descritas tanto en adultos como en niños en edad escolar y adolescentes. Se desconoce las causas exactas por las cuales aumenta el riesgo, pero parece relacionado con alteraciones en el desarrollo de la microvasculatura y en su regulación autónoma²³⁸.

La presencia de cifras altas de PA en los PMT a edades precoces podría predecir el desarrollo de hipertensión arterial en el futuro²³³. En concreto, se han observado unos valores de PA más elevados en los PMT en la edad escolar²²¹, al igual que en las etapas posteriores.

INTRODUCCIÓN

La PA elevada en los PMT adolescentes se estima en torno al 11%²²², con cifras de PAS y PAD de 1,5-1,7 /0,5-0,7 mmHg mayores que en los RNT²²⁹. En adultos los estudios²¹⁴ realizados han mostrado también una tendencia a cifras mayores de PA, sobre todo en la PAD²³⁶, tanto en la toma simple como en la monitorización de 24 horas.

Además, la prematuridad se ha asociado con cambios en la morfología y en la función cardíaca. Así, aquellos que nacen por debajo de las 32 semanas de EG han presentado un engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo (VI), así como una disminución de la función sistólica²³⁷ y diastólica de este ventrículo^{237,239}. Dentro de los pocos estudios dirigidos a los PMT, Cappelleri et al.,²⁴⁰ observó que, en el proceso de adaptación extrauterina, la función del ventrículo derecho (VD) aumenta de manera significativa, mientras que la función del VI permanece algo más estable en las primeras 48 horas, con un aumento medio del 29% en el volumen sistólico y del 34% en el gasto cardíaco izquierdo.

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN

Los PMT constituyen un grupo cada vez más numeroso dentro de los RNP. Inicialmente fueron considerados como “cercaños a término”, sin que se hubiese prestado atención a su seguimiento. Sin embargo, en la actualidad representan uno de los grupos más estudiados y su evolución, a corto y largo plazo, suscita un gran interés. La evidencia actual sugiere que los PMT presentan una mayor morbimortalidad que los RNT, tanto en el periodo neonatal como en los primeros años de vida, siendo mayor esta vulnerabilidad a menor EG. Sin embargo, todavía son pocos los estudios dirigidos a detectar si las diferencias presentes en los primeros años de vida se mantienen en la adolescencia y en la edad adulta. Además de la escasez de resultados con respecto a su evolución a medio y largo plazo, estos son contradictorios o con escasa significación.

Por lo tanto, profundizar en el estudio de la morbilidad pulmonar, cardíaca, ponderoestatural y del neurodesarrollo que pueden presentar los adolescentes que nacieron PMT, permitiría conocer la trayectoria de estos niños a la que apenas se ha prestado atención.

Por otro lado, también es importante determinar posibles factores de riesgo que influyen en su evolución y así poder establecer tanto medidas preventivas como de tratamiento precoz para evitar que las posibles alteraciones se mantengan en la edad adulta.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

- La prevalencia de asma en los adolescentes nacidos PMT podría ser mayor que en los RNT.
- Los adolescentes con antecedente de prematuridad moderada y tardía podrían presentar alteraciones en la función pulmonar y/o cardiaca con mayor frecuencia que los RNT.
- El desarrollo ponderoestatural de los adolescentes con antecedente de prematuridad moderada y tardía podría ser diferente al de los RNT, presentando una mayor prevalencia de bajo peso y sobrepeso, constituyendo, por tanto, un grupo de riesgo metabólico y cardiovascular en la edad adulta.
- Los adolescentes nacidos PMT podrían tener más riesgo de trastornos del neurodesarrollo, tipo TADH y rasgos TEA, con aumento de las necesidades de apoyo.
- La prematuridad moderada podría aumentar la prevalencia de asma, alteraciones cardiovasculares, metabólicas y trastornos del neurodesarrollo.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar la prevalencia de asma en adolescentes de 12 a 15 años que fueron PMT (32-36⁺⁶ semanas de EG) con la de un grupo control de la misma edad RNT (37-41⁺⁶ semanas de EG).

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar la prevalencia de alteraciones en las pruebas de función pulmonar entre los adolescentes PMT y los RNT.
2. Describir la situación ponderoestatural de adolescentes con antecedente de prematuridad moderada y tardía y detectar posibles diferencias con la de los RNT.
3. Describir la prevalencia de disfunción ventricular derecha y/o izquierda entre los PMT y compararla con la de los RNT.
4. Estudiar la prevalencia de trastornos del comportamiento y de dificultades del aprendizaje en adolescentes PMT y compararla con la de los RNT.
5. Analizar la influencia de otras variables presentes en el periodo neonatal, además de la prematuridad, en la evolución respiratoria, cardiológica, metabólica y del neurodesarrollo en los adolescentes con antecedente de prematuridad moderada y tardía.
6. Estudiar la prevalencia de asma, alteraciones en la función pulmonar y cardíaca y trastornos metabólicos y del neurodesarrollo de los adolescentes PM y compararla con la de los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

III. PACIENTES Y MÉTODOS

III. PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio observacional y transversal. Se incluyó un grupo de adolescentes nacidos en el Hospital Universitario Severo Ochoa en los años 2006-2007, que contaban con una edad en el momento del estudio de 12 a 15 años, compuesta por un grupo de pacientes con antecedente de prematuridad moderada y tardía y otro grupo control de la misma edad nacidos a término.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario Severo Ochoa (Anexo 1). Se obtuvo el consentimiento tanto de los padres o tutores legales (Anexo 2) como de los pacientes (Anexo 3).

El estudio obtuvo una beca en la XI Convocatoria de ayudas para grupos de investigación, desarrollo e innovación de la Fundación Universidad Alfonso X el Sabio-Santander (Anexo 4).

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés, que pertenece al área sanitaria Suroeste de la Comunidad de Madrid y cuenta con una UCI neonatal nivel IIIA.

3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

3.1. GRUPO DE ESTUDIO

Adolescentes de 12 a 15 años con antecedente de prematuridad moderada y tardía (32-36⁺⁶ semanas de EG) nacidos en el Hospital Universitario Severo Ochoa entre los años 2006 y 2007.

3.2. GRUPO DE COMPARACIÓN

Adolescentes de 12 a 15 años nacidos a término (37-41⁺⁶ semanas de EG) en el Hospital Universitario Severo Ochoa entre los años 2006 y 2007.

3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Retraso mental.
2. Tetraplejía o cualquier otra patología incapacitante para el estudio de función pulmonar.
3. Antecedente de cirugía torácica que implique resección pulmonar.
4. Antecedente de cardiopatía congénita compleja.
5. Distancia geográfica más allá de los límites de la comunidad autónoma (criterio de exclusión relativo).
6. Negativa de los pacientes o los padres/tutores legales para participar en el estudio.
7. Sintomatología compatible con coronavirus (SARS-CoV-2) o resultado positivo en un test de antígeno o en una prueba de reacción en cadena de polimerasa para SARS-CoV-2 en el momento del estudio.

3.4. RECLUTAMIENTO

La muestra de estudio se obtuvo a partir del registro de partos del Hospital Universitario Severo Ochoa desde el 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2007. Se generó un listado con todos los PMT y los RNT, ordenándose por orden cronológico según la fecha de nacimiento. Se contactó telefónicamente con todos los padres de los PMT para informarles del estudio y, en caso de estar interesados, concertar una cita. Cada caso de paciente PMT se emparejó con un control RNT, aquel inmediatamente posterior en nacimiento al PMT que aceptara el estudio.

Fue necesario suspender el reclutamiento en marzo de 2020 como consecuencia de la pandemia de SARS-CoV-2, reanudándose en abril de 2021.

4. DESARROLLO DEL ESTUDIO

La valoración se realizó en una única visita en la consulta de Pediatría del hospital. Previo al inicio del estudio, se explicaron detalladamente los procedimientos del mismo y se entregó el documento de consentimiento informado tanto a los padres o tutores legales (Anexo 2) como al menor (Anexo 3).

En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos de los pacientes, cumpliendo con el Reglamento Europeo General de Protección de Datos 2016/679, así como la nueva Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Para ello, se identificó a los pacientes con un código numérico según su orden de inclusión en el estudio, sin que quedara reflejado nombre, apellidos, número de historia o cualquier otro dato que pudiera identificar al paciente.

Se explicó a los pacientes y a los padres/tutores legales que los resultados del estudio podrían ser publicados, pero se haría sin referencia a los nombres de los pacientes ni a datos que pudieran identificarlos.

PACIENTES Y MÉTODOS

El trabajo fue realizado en condiciones de respeto de los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica, siguiendo la normativa de la declaración de Helsinki actualizada.

Tras la reanudación del reclutamiento por la pandemia, previo al inicio de la valoración en consulta, se realizó el cribado sobre síntomas o signos en relación con la infección por SARS-CoV-2 en los últimos 14 días (fiebre, tos, dificultad respiratoria, malestar general, anosmia, diarrea, conjuntivitis, dolor de garganta, cefalea o lesiones cutáneas) o contacto con un paciente sospechoso o con diagnóstico de SARS-CoV-2. También, se preguntó si le habían realizado pruebas para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, siguiendo las recomendaciones de prevención de infección por SARS-CoV-2 en las unidades de función pulmonar de los diferentes ámbitos asistenciales de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (NEUMOPED) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (Anexo 5). En caso de no disponer de un test diagnóstico en las últimas 48 horas, se descartó la infección mediante una prueba de antígeno para SARS-CoV-2 con las medidas de seguridad necesarias. Dicho procedimiento se incluyó en el consentimiento informado.

4.1. VALORACIÓN NEONATAL

Los antecedentes perinatales y datos clínicos neonatales de cada paciente se obtuvieron de la historia clínica, completándose en caso necesario durante la visita del paciente (Anexo 6).

4.2. VALORACIÓN PONDEROESTATURAL

4.2.1. Exploración física completa con antropometría

Se realizó exploración física general y se recogieron datos de peso, talla y perímetro abdominal. Se obtuvieron el IMC y el índice de Waterlow de peso (IWp) y de talla (IWt).

PACIENTES Y MÉTODOS

a. Peso, talla, índice de masa corporal e índices nutricionales

La medición del peso se realizó con el paciente en ropa interior con una báscula MPE 250K100HM (Kern, Alemania) previamente calibrada. La medición de talla se realizó con un tallímetro vertical asociado a la báscula. Para ello, se colocó al paciente en bipedestación con los tobillos juntos, los brazos con las palmas hacia dentro, la cabeza levantada cómodamente y apoyando levemente la columna sobre el tallímetro. De cada uno de los parámetros se obtuvieron los percentiles y DE según las gráficas de Carrascosa 2010²¹⁸. Se calcularon el IMC y el IW, considerando obesidad cuando el IMC fue ≥ 2 DE, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica²⁴¹. Se clasificó la subnutrición según los porcentajes de IW²⁴² (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la subnutrición según los porcentajes de los índices de Waterlow. Adaptada de: Marugán JM, Torres MC, Alonso C, Redondo MP. Valoración del estado nutricional. *Pediatr integral*. 2015;19:289.e1-6.

Índice	Cálculo	Límites
Índice de Waterlow I (IWp)	Peso real (kg)/ peso para la talla en percentil 50 x 100	Normal > 90%
		Subnutrición: - Leve 80-90% - Moderado 70-80% - Grave < 70%
		Sobrenutrición > 115 %
Índice de Waterlow II (IWt)	Talla real (cm)/ talla en percentil 50 para la edad x 100	Normal > 95%
		Subnutrición: - Leve 90-95% - Moderado 85-90% - Grave < 85%

IWp, Índice de Waterlow de peso; IWt, índice de Waterlow de talla.

b. Perímetro abdominal

El perímetro abdominal se midió empleando una cinta métrica no extensible con el paciente en bipedestación tras una espiración normal entre el final de la costilla y el punto más alto de la cadera. Se obtuvieron los percentiles según Moreno 2007²⁴³, considerándose patológico cuando la circunferencia de la cintura abdominal fue ≥ 2 DE^{241,244}.

4.3. VALORACIÓN RESPIRATORIA

4.3.1. Cuestionario de síntomas respiratorios (Anexo 7)

La valoración de síntomas de asma se realizó a través del cuestionario ISAAC para niños de 13-14 años. El estudio ISAAC, diseñado en 3 fases, constituye el proyecto mundial de investigación de asma y alergia en la infancia más relevante en la actualidad. El cuestionario de síntomas respiratorios ISAAC, traducido al español, consta de 8 preguntas dirigidas a conocer la prevalencia, tendencia, gravedad y factores de riesgo del asma, ampliamente validado con anterioridad^{245,246}.

Se recogieron las respuestas contestadas por los pacientes junto con sus padres/tutores legales, considerándose la respuesta afirmativa a la pregunta número 2 del cuestionario de síntomas de asma ISAAC (*¿ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?*) indicativa de la prevalencia actual de asma. La presencia de sibilancias en algún momento, pregunta número 1 del cuestionario ISAAC (*¿alguna vez ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho en el pasado?*), como equivalente a la prevalencia acumulada de asma. Esta se valoró conjuntamente con la pregunta número 6 (*¿alguna vez ha tenido asma su hijo?*), que evalúa el antecedente de asma con diagnóstico médico, ya que el diagnóstico de asma puede realizarse ocasionalmente por otros síntomas respiratorios diferentes a las sibilancias. Además, se definió asma grave cuando el paciente había presentado en los últimos 12 meses ≥ 4 episodios de sibilancias (pregunta número 3), se había despertado por la noche ≥ 1 vez a la semana a causa de las sibilancias (pregunta número 4) y había presentado sibilancias que interferían en el habla (pregunta número 5).

4.3.2. Antecedentes familiares y personales de patología respiratoria

En la entrevista se recogieron los antecedentes familiares de asma, atopia y tabaquismo. Se registró la asistencia a guardería en los primeros 2 años de vida, la alimentación con LM exclusiva o mixta, la necesidad de ingreso por causa respiratoria, así como el tratamiento de mantenimiento para el control de síntomas de asma recibido hasta el momento. Todos estos datos se registraron en el cuaderno de recogida de datos (Anexo 6).

4.3.3. Estudio de sensibilización a neumoalérgenos

Se realizó el estudio de sensibilización a neumoalérgenos mediante pruebas cutáneas (*prick test*), empleando una batería de extractos alérgicos estandarizados (ALK-Abelló, Madrid, España) y siguiendo las recomendaciones de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica²⁴⁷. Previamente, se verificó que los pacientes no habían tomado antihistamínicos ni corticoides tópicos y se comprobó la ausencia de dermatitis atópica, urticaria o dermatografismo. Se aplicó una gota de la batería de extractos alérgicos en la cara anterior del antebrazo, posteriormente se efectuó la punción con una lanceta de forma perpendicular con una profundidad de 1 mm. Transcurridos 15 minutos se interpretaron los resultados, considerándose positivo una pápula de diámetro medio ≥ 3 mm con respecto al control negativo.

Los extractos empleados fueron los siguientes: *Dermatophagoides pteronyssimus*, *Dermatophagoides farinae*, *Alternaria*, mezcla de pólenes de gramíneas (*Dactylis glomerata*, *Festuca elatior*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis*, *Phleum pratense*), polen de *Platanus*, olivo y epitelios de perro, gato y caballo.

4.3.4. Pruebas de función pulmonar

Se realizó espirometría basal con prueba broncodilatadora siguiendo las recomendaciones de la SEPAR²⁴⁸ utilizando el espirómetro Easy on-PC (NDD, *New Diagnostic Design Medical Technologies*). Previamente, se confirmó que el paciente no presentaba broncoespasmo ni había recibido tratamiento broncodilatador en las 24 horas previas. En los participantes en los que se realizó el estudio tras la pandemia, se confirmó que el adolescente no presentaba síntomas compatibles con SARS-CoV-2 ni contacto estrecho (Anexo 5) y se realizó previo a la espirometría una prueba de antígeno para SARS-CoV-2 con resultado negativo.

Se emplearon los siguientes criterios de calidad: inspección de la curva flujo-volumen y volumen-tiempo, con aumento rápido hasta el pico de flujo espiratorio, seguido de descenso suave, ausencia de interrupciones debidas a tos o cierre de glotis. Se obtuvieron al menos 2 maniobras aceptables con una diferencia $< 5\%$ entre ellas. Se consideró la mejor curva aquella con los valores más elevados de FEV₁ y CVF.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se registraron los siguientes datos: CVF, FEV₁, FEV₁/CVF y el FEF₂₅₋₇₅. Los parámetros se expresaron como valores absolutos y los porcentajes sobre el valor teórico para la edad, sexo y talla de cada niño. Los valores de referencia empleados para los valores teóricos fueron los de Zapletal²⁴⁹. Se calcularon los percentiles y el z-score a través de *Global Lung Function Initiative*²⁵⁰. Se consideró espirometría normal cuando los valores de FEV₁ y CVF fueron $\geq 80\%$, FEV₁/CVF $> 80\%$ y el FEF₂₅₋₇₅ $\geq 65\%$ en relación con los valores predichos²⁵¹.

Posteriormente, se repitió la espirometría a los 15 minutos de administrar 400 mcg de salbutamol inhalado con cámara espaciadora. Se consideró prueba broncodilatadora positiva en caso de objetivarse reversibilidad en la obstrucción al flujo aéreo, definida como un aumento del 12% en el FEV₁ en relación con el valor basal²⁵².

4.4. VALORACIÓN CARDIOVASCULAR

4.4.1. Antecedentes familiares de patología cardiovascular

Se recogieron antecedentes de hipertensión arterial, hipercolesterolemia o diabetes mellitus con diagnóstico médico o necesidad de tratamiento para su control.

4.4.2. Medición de presión arterial

La PA se midió empleando un oscilómetro EarlyVue VS30 (Philips Healthcare, Estados Unidos) permaneciendo en sedestación 5 minutos, tras lo cual se realizó la medición en el brazo no dominante, seleccionando previamente el manguito según el tamaño del brazo y colocándolo a la altura de la aurícula derecha.

Se calcularon los percentiles y DE según los estándares de *National High Blood Pressure Education Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents* (2004)²⁵³, considerándose hipertensión arterial con cifras de PA \geq percentil 95 según las guías europeas²⁵⁴.

4.4.3. Ejercicio físico

Se recogieron los días a la semana de realización de ejercicio (> 30 minutos al día).

4.4.4. Ecocardiograma (Anexo 8)

Para la valoración morfológica y de la función cardiaca se utilizó el ecógrafo Vivid Pro7 y Vivid T9 (General Electrics Healthcare, Estados Unidos) siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecografía Pediátrica y Cardiopatías Congénitas²⁵⁵.

La valoración de la función cardiaca fue realizada por parte del Servicio de Cardiología Infantil (Dra. María Arroyas). Se colocó al paciente en posición de decúbito lateral izquierdo o decúbito supino, según los planos realizados. Se registró electrocardiograma para sincronizar el ciclo cardiaco, ajustando la ganancia según precisara. Se obtuvieron las medidas empleando la técnica de imagen 2D, Modo M, *doppler* pulsado, *doppler* continuo y *doppler* tisular. Para el cálculo de los valores z-score se emplearon las referencias de Pettersen et al.,²⁵⁶ Eidem et al.,²⁵⁷ y Cui et al.,²⁵⁸.

4.4.5. Analítica con perfil metabólico

En aquellos pacientes que consintieron la realización de extracción sanguínea, se realizó una analítica en ayunas con perfil metabólico para estudio de colesterol, triglicéridos y hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Se consideraron valores elevados aquellos que superaron los puntos de corte aceptados por la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica: colesterol total ≥ 200 mg/dl, colesterol de alta densidad-HDL < 40 mg/dl, colesterol de baja densidad-LDL ≥ 130 mg/dl, triglicéridos ≥ 150 mg/dl²⁵⁹ y HbA1c $\geq 6,5\%$ ²⁴⁴.

4.5. VALORACIÓN DEL NEURODESARROLLO

Se efectuaron una serie de preguntas sobre las dificultades del aprendizaje, la necesidad de apoyos escolares o extraescolares, el reconocimiento de problemas en las relaciones sociales y el diagnóstico previo de TADH con tratamiento de mantenimiento (Anexo 6).

4.5.1. Cuestionario de cribado para el trastorno del espectro autista de alto rendimiento

Asimismo, se entregó a los padres/tutores legales un cuestionario de cribado para el trastorno del espectro autista de alto rendimiento (*Asperger Syndrome Screening Questionnaire-ASSQ*²⁶⁰) dirigido a niños de 7 a 16 años de edad (Anexo 9). Este cuestionario está ampliamente validado con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 90% para un primer cribado en la detección del trastorno. El formulario incluye 27 ítems sobre la interacción social, problemas de comunicación, conductas restrictivas y repetitivas, torpeza motora y diferentes tipos de tics. Se consideró positivo una puntuación ≥ 19 puntos.

4.5.2. Test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

Se realizó el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (EDAH²⁶¹). Este cuestionario consta de 20 ítems con subescalas (Anexo 10). Cada puntuación dada por los padres se transformó en su percentil correspondiente según las tablas de baremación. Posteriormente, se comprobó si las puntuaciones superaban el punto de corte de riesgo: > 30 puntos en la valoración global, > 10 puntos en la subescala de hiperactividad (H) o en déficit de atención (DA), > 18 puntos en la subescala de hiperactividad con déficit de atención conjuntamente (H-DA) y > 11 puntos en el trastorno de conducta (TC)^{262,263}.

5. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Se analizaron las siguientes variables:

5.1. ETAPA GESTACIONAL

- Gestación múltiple (sí/no).
- Diagnóstico prenatal de CIR (sí/no).
- Edad materna durante el embarazo (años).
- Tabaquismo materno durante la gestación (sí/no).
- Preeclampsia (sí/no).
- Corticoides antenatales (sí/no). En caso afirmativo, especificar tipo (completo si recibe 2 dosis de corticoides previas al parto/ incompleto, 1 dosis de corticoide previa al parto).
- Corioamnionitis (sí/no).
- Diagnóstico de diabetes gestacional mediante sobrecarga oral de glucosa patológica (sí/no).

5.2. ETAPA NEONATAL

- Fecha de nacimiento.
- Sexo (varón/mujer).
- EG calculada a partir de la fecha de última menstruación o mediante estimación ecográfica, siendo esta última de elección en caso de discordancia (semanas).
- Somatometría al nacimiento: peso (g), talla (cm) y PC (cm). Percentil y DE a partir de las gráficas de Fenton 2013²¹⁶.
- Tipo de parto (eutócico/instrumental/cesárea).
- Puntuación de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida.
- Reanimación al nacimiento (sí/no). En caso afirmativo, tipo de reanimación (oxígeno indirecto/CPAP/presión positiva intermitente/intubación/fármacos).
- Administración de surfactante (sí/no). En caso afirmativo, edad en el momento de primera dosis (horas de vida) y número de dosis.

PACIENTES Y MÉTODOS

- VMNI (sí/no). En caso afirmativo, si previamente uso de VM (sí/no) y duración total (horas).
- VM (sí/no). En caso afirmativo, duración (horas).
- Otras formas de oxigenoterapia (sí/no). En caso afirmativo, duración (horas).
- Duración total de la asistencia respiratoria (días) y FiO₂ máxima (porcentaje-%).
- Necesidad de oxigenoterapia en domicilio (sí/no).
- Diagnóstico de enfermedad respiratoria (EMH/TTRN/síndrome de aspiración meconial/neumonía/neumotórax).
- Diagnóstico de sepsis (sí/no). En caso afirmativo, sepsis clínica (definida como clínica o analítica compatible con infección sin confirmación microbiológica) o sepsis confirmada, si tiene confirmación microbiológica. En caso de sepsis, precoz (aparición en las primeras 72 horas de vida) o tardía (inició más allá de los 3 días de vida).
- Diagnóstico de DAP (sí/no). Se define DAP cuando persiste más allá de los 3 días de vida. En caso afirmativo, necesidad de tratamiento (sí/no), edad de tratamiento (días) y tipo de tratamiento (indometacina/ibuprofeno/cirugía).
- Diagnóstico de reflujo gastroesofágico (sí/no).
- Ictericia que requiriese tratamiento con fototerapia (sí/no).
- Hipoglucemia (sí/no). Se define hipoglucemia como glucemia < 45 mg/dl.

5.3. ANTECEDENTES FAMILIARES

- Atopia en padre/madre/hermanos (sí/no). Diagnóstico médico de rinitis alérgica o dermatitis atópica.
- Asma en padre/madre/hermanos (sí/no). Diagnóstico médico de asma o tratamiento para el asma.
- Tabaquismo familiar actual (sí/no).
- Hipertensión arterial en padre/madre (sí/no). Diagnóstico médico o necesidad de tratamiento para control de PA.
- Diabetes mellitus en padre/madre (sí/no). Diagnóstico médico o necesidad de tratamiento para control de glucemia.
- Hipercolesterolemia en padre/madre (sí/no). Diagnóstico médico o necesidad de tratamiento para control del colesterol.

5.4. VARIABLES CLÍNICAS

- Edad (años)
- Peso (kg) y talla (cm). Se obtuvieron los percentiles y DE según gráficas de crecimiento de Carrascosa 2010²¹⁸.
- IMC (kg/m²). Percentil y DE según gráficas de Carrascosa 2010²¹⁸.
- IWp e IWt (porcentaje-%). Clasificación según los porcentajes de IW²⁴².
- Perímetro abdominal (cm). Percentil y DE según Moreno 2007²⁴³.
- PAS y PAD (mmHg). Percentiles y DE según los estándares de *National High Blood Pressure Education Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents* 2004²⁵³.
- Alimentación con LM exclusiva o mixta (sí/no). En caso afirmativo, la duración total (meses).
- Asistencia a guardería (sí/no).
- Realización de ejercicio físico regular (sí/no). En caso afirmativo, número de sesiones por semana.

5.5. VARIABLES RESPIRATORIAS

- Cuestionario de síntomas respiratorios (Anexo 7).
- Ingresos hospitalarios por causa respiratoria (sí/no). En caso afirmativo, número de ingresos y motivo de ingreso.
- Ingresos en la UCI pediátrica por causa respiratoria (sí/no). En caso afirmativo, número de ingresos.
- Necesidad de empleo de fármacos para el control de asma en algún momento de su vida durante al menos 3 meses (sí/no). Si afirmativo, tipo de tratamiento (antileucotrienos/corticoides inhalados/ambos tratamientos) y duración (meses).
- Presencia de síntomas respiratorios con el ejercicio, considerados como tos, dificultad respiratoria, silbidos al respirar, dolor torácico durante o tras el ejercicio (sí/no).

5.6. ESTUDIO DE SENSIBILIZACION A NEUMOALÉRGENOS

- *Prick test* positivo a: hongos (sí/no), ácaros (sí/no), pólenes (sí/no) y epitelios de animales (sí/no).

5.7. FUNCIÓN PULMONAR

- FEV₁ basal: valor absoluto (litros), porcentaje (%) sobre valor teórico y z-score²⁵⁰.
- FEV₁ postbroncodilatación: valor absoluto (litros), porcentaje (%) sobre valor teórico y z-score.
- CVF basal: valor absoluto (litros), porcentaje (%) sobre valor teórico y z-score.
- FEV₁/CVF: valor absoluto (litros), porcentaje (%) sobre valor teórico y z-score.
- FEF₂₅₋₇₅: valor absoluto (litros/segundo), porcentaje (%) sobre valor teórico y z-score.
- Prueba broncodilatadora positiva (sí/no).

5.8. MORFOLOGÍA Y FUNCIÓN CARDIACA (ANEXO 8)

- Morfología del VD: diámetro diastólico del VD-DDVD-(mm), z-score de DDVD.
- Función sistólica del VD: movimiento anteroposterior del velo septal de la tricúspide-TAPSE-(mm), z-score de TAPSE, fracción de acortamiento del área (porcentaje-%), velocidad de onda S' (cm/s) y su z-score.
- Función diastólica del VD: relación E/A, relación E/E' y sus valores z-score.
- Función global del VD: *myocardial performance index* (MPI) por *doppler* tisular y su z-score.
- Estimación de PSAP (mmHg). Se realizará siempre que sea posible a partir de insuficiencia tricuspídea o cortocircuitos (comunicación interventricular o DAP).
- Morfología del VI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo-DDVI-(mm), septo interventricular en diástole-SIVd-(mm), pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole-PPVId-(mm) y sus valores z-score.
- Función sistólica del VI: fracción de acortamiento (porcentaje-%), fracción de eyección (porcentaje-%), velocidad de onda S' (cm/s) y su valor z-score.

PACIENTES Y MÉTODOS

- Función diastólica del VI: velocidad de onda E (cm/s), velocidad de onda A (cm/s), relación E/A, relación E/E' y sus valores z-score.
- Función global del VI: índice MPI por *doppler* tisular septal y lateral y sus valores z-score.

5.9. ANALÍTICA CON PERFIL METABÓLICO

- Colesterol total (mg/dl).
- HDL (mg/dl).
- LDL (mg/dl).
- Triglicéridos (mg/dl).
- HbA1c (%).

5.10. VARIABLES DEL NEURODESARROLLO

- Presencia de dificultades en el aprendizaje (sí/no). En caso afirmativo, si ha precisado apoyo escolar (sí/no) o extraescolar (sí/no).
- Diagnóstico médico previo de TADH que requiriese tratamiento de mantenimiento (sí/no).
- Relaciones sociales según los padres o tutores (adecuadas/ no adecuadas)
- Cuestionario ASSQ²⁶⁰ dirigido a niños de 7 a 16 años de edad (Anexo 9): puntuación total y resultado alterado (sí/no).
- Test EDAH²⁶¹ (Anexo 10): puntuación global, percentil global y resultado alterado (sí/no). En cada subescala de H, DA, H-DA y TC: puntuación, percentil y resultado alterado (sí/no).

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el cálculo del tamaño muestral se estimó que la prevalencia de asma (respuesta afirmativa a la pregunta número 2 del cuestionario ISAAC de síntomas de asma) en la población de PMT sería del 25%¹⁴⁵ y la prevalencia de asma en los RNT similar a la población general del 10%¹⁵⁰, asumiendo un error alfa 0,05 y una potencia estadística o riesgo beta de 0,20, el tamaño muestral estimado fue de 97 sujetos en cada uno de los grupos, con una tasa de pérdidas del 0%.

En primer lugar, se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables recogidas en cada grupo de pacientes. Las variables cuantitativas se expresaron utilizando media y DE en aquellas que seguían una distribución normal o mediana y rango intercuartílico (RIC) si siguen una distribución no normal. Las variables categóricas se describieron utilizando frecuencias absolutas y relativas.

Posteriormente, se compararon los diferentes grupos de pacientes mediante la prueba de Chi cuadrado en las variables cualitativas o la prueba exacta de Fisher, si la frecuencia era < 5 en al menos una casilla de las tablas de contingencia. También, se calcularon los valores de *Odds ratio* (OR) con su intervalo de confianza (IC) del 95%.

En el caso de las variables cuantitativas, una vez comprobada su normalidad, se compararon las medias utilizando el test T de Student o el test U de Mann-Whitney. Previo a la T de Student se empleó la prueba de igualdad de varianzas de Levene.

Finalmente, se realizó un análisis mediante regresión logística para analizar la asociación independiente entre las distintas variables estudiadas.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos).

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

IVa. COMPARACIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS MODERADOS Y TARDÍOS CON LOS RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO

1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

En el Hospital Universitario Severo Ochoa hubo 3628 nacimientos desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2007. De ellos, 60 fueron menores de 32 semanas (1,7% del total de nacimientos), 313 fueron PMT (que constituyen un 8,6% del total de nacimientos y un 84% del total de prematuros), 3192 fueron RNT (88% del total) y 9 fueron postérmino (0,2% del total) (Figura 22).

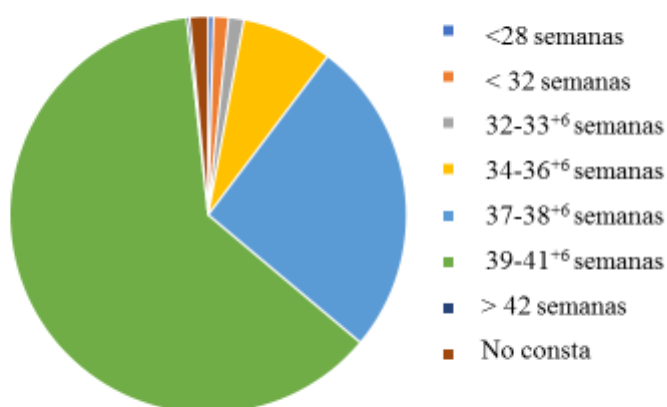


Figura 22. Distribución de los recién nacidos en el Hospital Universitario Severo Ochoa en los años 2006 y 2007 según la edad gestacional.

Se consiguió localizar y obtener el consentimiento informado para participar en el estudio a 75 PMT y RNT. La distribución por semanas de EG se presenta en la Figura 23.

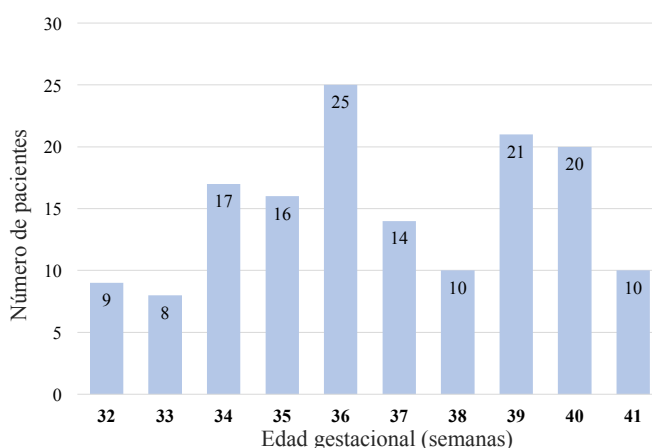


Figura 23. Distribución de los pacientes del estudio según la edad gestacional al nacer.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes a la inclusión del estudio fue $13,3 \pm 0,7$ años, siendo menor en el grupo de PMT (13 años, RIC 12-13) que en el grupo de RNT (14 años, RIC 13-14) ($p < 0,001$) (Figura 24).

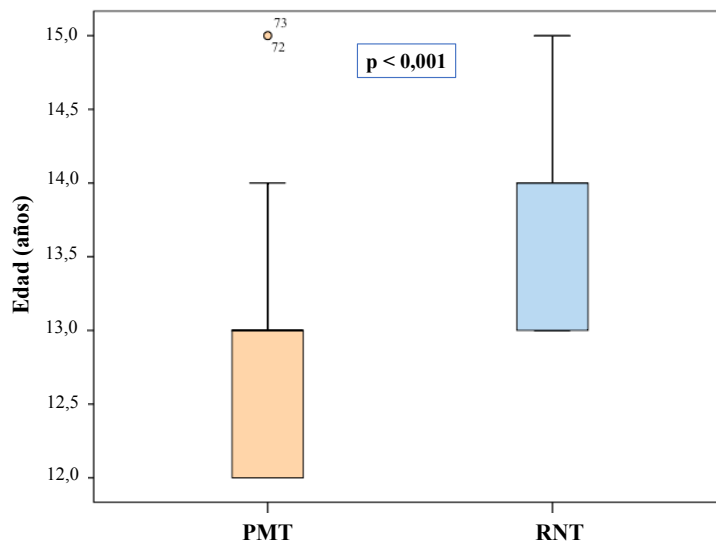


Figura 24. Edad de los pacientes (mediana y rango intercuartílico) prematuros moderados y tardíos (PMT) y recién nacidos a término (RNT) en el momento del estudio.

No se encontraron diferencias en cuanto a la distribución por sexo en ambos grupos. En el grupo de PMT hubo 36 (48%) varones y en el grupo de RNT 41 (54,7%) ($p = 0,414$) (Figura 25).

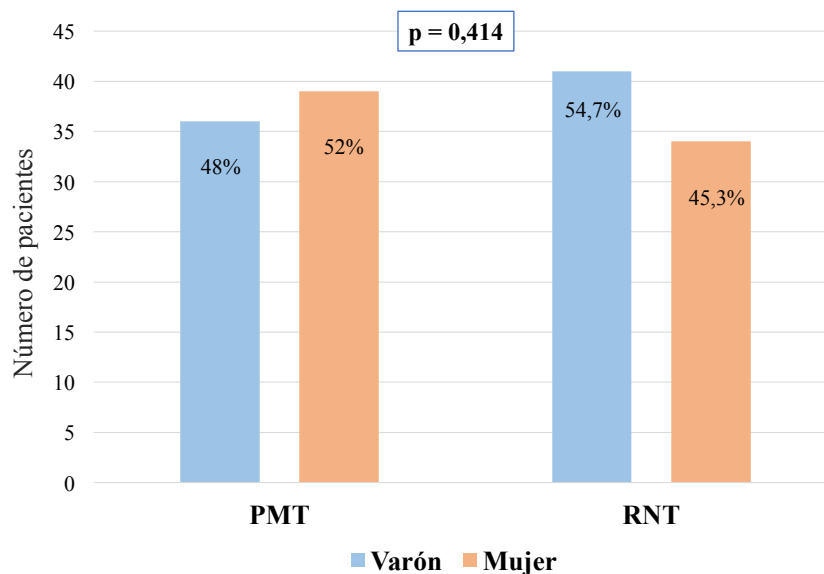


Figura 25. Distribución por sexo según el grupo de estudio: prematuros moderados y tardíos (PMT) y recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

2. ETAPA GESTACIONAL

La incidencia de gestaciones múltiples fue 33 (44%) en el grupo de los PMT y 2 (2,7%) en el grupo de RNT [$p < 0,001$; OR 2,6 (IC 95% 2-3,3)] (Figura 26).

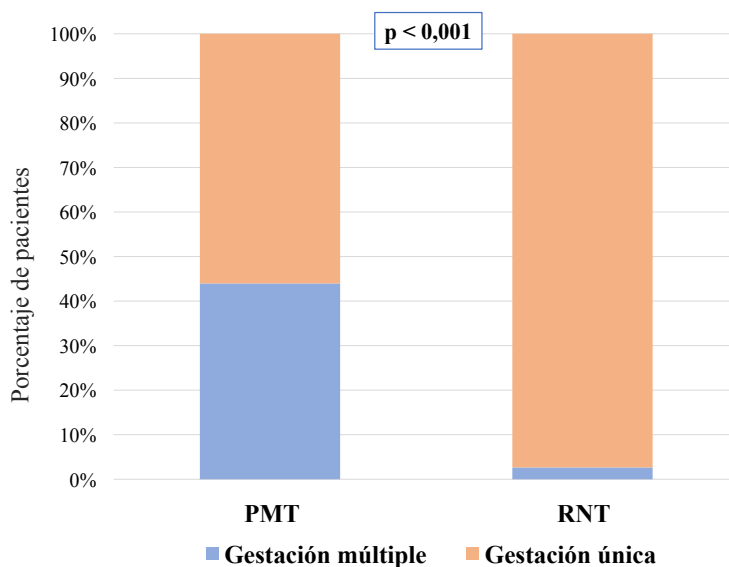


Figura 26. Incidencia de gestaciones múltiples entre los prematuros moderados y tardíos (PMT) y los recién nacidos a término (RNT).

Tuvieron diagnóstico prenatal de CIR 2 (2,7%) pacientes en el grupo de PMT y ninguno de los RNT ($p=0,497$). Presentaron antecedente de corioamnionitis 2 (2,7%) niños de los PMT y 1 (1,3%) de los RNT ($p=1$) y de diabetes gestacional 9 (12%) del grupo de PMT y 4 (5,3%) del grupo de RNT ($p=0,245$). En cuanto al antecedente de preeclampsia en la gestación, estuvo presente en 11 (14,7%) pacientes del grupo de PMT y 2 (2,7%) pacientes del grupo de RNT [$p=0,009$; OR 1,8 (IC 95% 1,3-2,4)]. Reconocieron consumir tabaco en el momento del embarazo 9 (12%) madres del grupo de PMT y 18 (24%) madres con RNT [$p=0,056$; OR 1,6 (IC 95% 1-2,8)].

Los resultados obtenidos del análisis de variables relacionadas con la etapa gestacional se resumen en la Tabla 3.

RESULTADOS

Tabla 3. Antecedentes prenatales de los prematuros moderados y tardíos (PMT) en comparación con los recién nacidos a término (RNT).

	PMT n=75	RNT n=75	Valor p OR (IC 95%)
Gestaciones múltiples	33 (44%)	2 (2,7%)	p < 0,001 OR 2,6 (IC 95% 2-3,3)
CIR	2 (2,7%)	0	p = 0,497
Preeclampsia	11 (14,7%)	2 (2,7%)	p = 0,009 OR 1,8 (IC 95% 1,3-2,4)
Corioamnionitis	2 (2,7%)	1 (1,3%)	p = 1
Diabetes gestacional	9 (12%)	4 (5,3%)	p = 0,245
Tabaquismo materno	9 (12%)	18 (24%)	p = 0,056 OR 1,6 (IC 95% 1-2,8)

CIR, crecimiento intrauterino retardado; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza.

En cuanto a la maduración pulmonar con corticoides previa al nacimiento, en el grupo de PMT 20 (26,7%) niños recibieron corticoides antenatales, mientras que en el grupo de RNT no se administró a ninguno [p<0,001, OR No disponible (ND)]. De los recién nacidos PMT, 7 (9,3%) pacientes recibieron pauta completa y 13 (17,3%) incompleta (Figura 27). La distribución de la maduración pulmonar por EG se presenta en la Figura 28 (p<0,001).

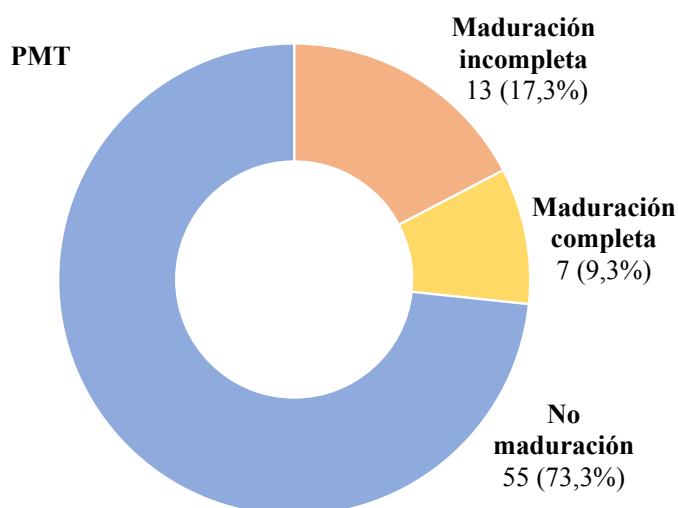


Figura 27. Distribución de los pacientes según la maduración pulmonar antenatal recibida en el grupo de prematuros moderados y tardíos (PMT).

RESULTADOS

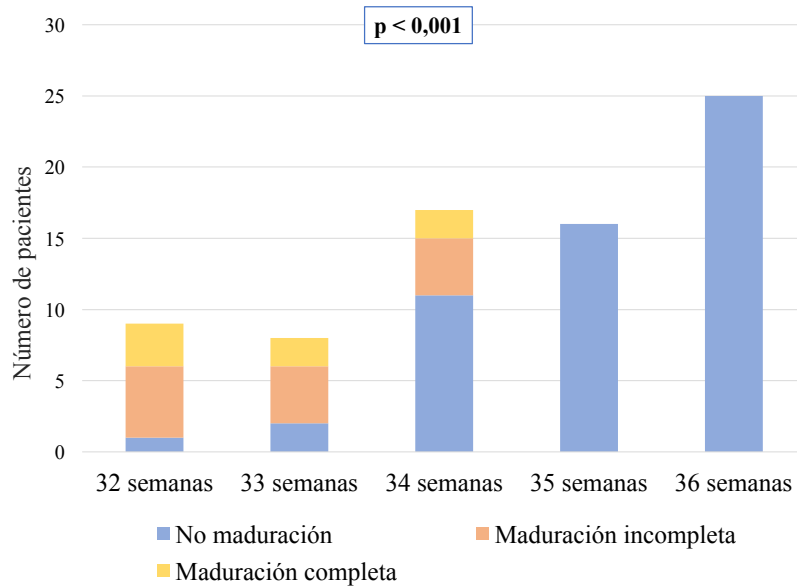


Figura 28. Distribución de la maduración pulmonar por edad gestacional en el grupo de prematuros moderados y tardíos.

No se encontraron diferencias significativas en la edad materna durante la gestación con una mediana de edad de 32 años (RIC 31-35) en el grupo de PMT y 32 años (RIC 29-35) en el grupo de RNT ($p=0,395$) (Figura 29). Tampoco, se detectaron diferencias al analizar los grupos de edad de riesgo ≥ 40 años y < 25 años, 6 (8%) de los RNT y 9 (12%) de los RNT ($p=0,395$).

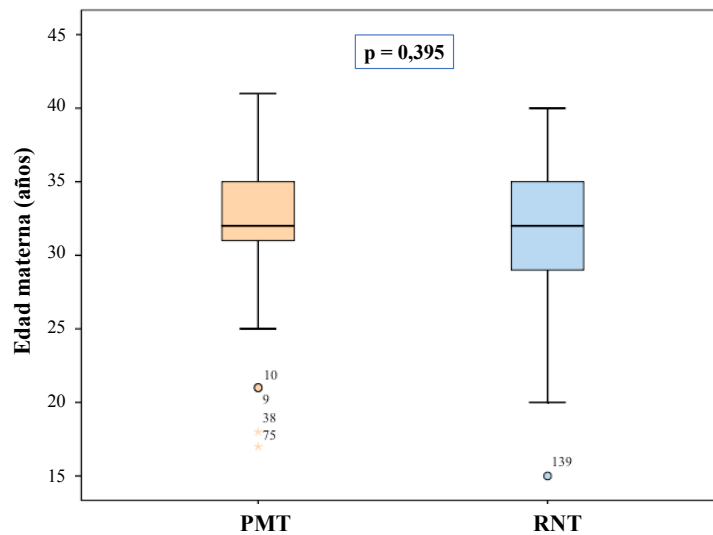


Figura 29. Edad materna durante la gestación (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

3. ETAPA NEONATAL

La mediana de EG fue menor en el grupo de PMT (35 semanas, RIC 34-36) que en el grupo de RNT (39 semanas, RIC 38-40) ($p < 0,001$) (Figura 30).

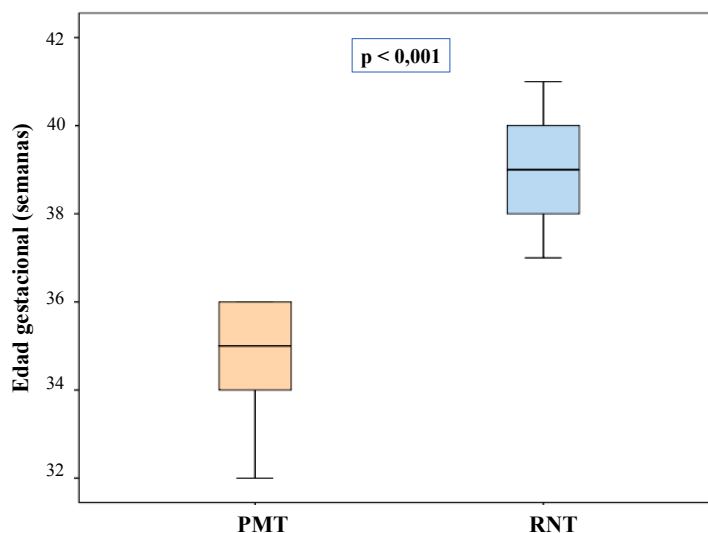


Figura 30. Edad gestacional al nacimiento (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

En cuanto al tipo de parto, en el grupo de PMT 36 (48%) niños nacieron por parto eutócico, 6 (8%) por parto instrumental y 33 (44%) por cesárea. En el grupo de RNT 49 (65,3%) pacientes nacieron por parto eutócico, 6 (8%) por parto instrumental y 20 (26,7%) por cesárea ($p = 0,075$) (Figura 31).

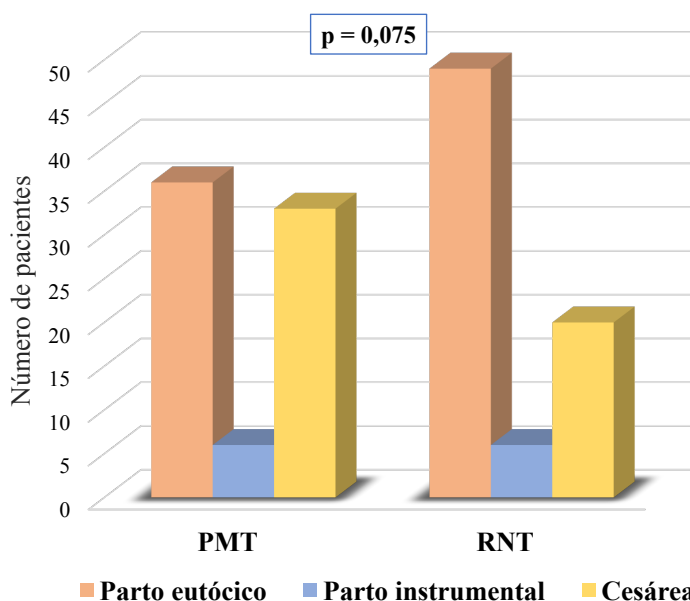


Figura 31. Tipo de parto en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

La puntuación del test de Apgar al minuto de vida en el grupo de los PMT fue $8,7 \pm 1,2$ puntos y en el grupo de RNT fue $9,2 \pm 0,8$ puntos ($p=0,006$). Asimismo, la diferencia en la puntuación a los 5 minutos fue estadísticamente significativa, siendo $9,7 \pm 0,6$ puntos en los PMT y en los RNT $9,9 \pm 0,3$ puntos ($p=0,027$) (Figura 32).

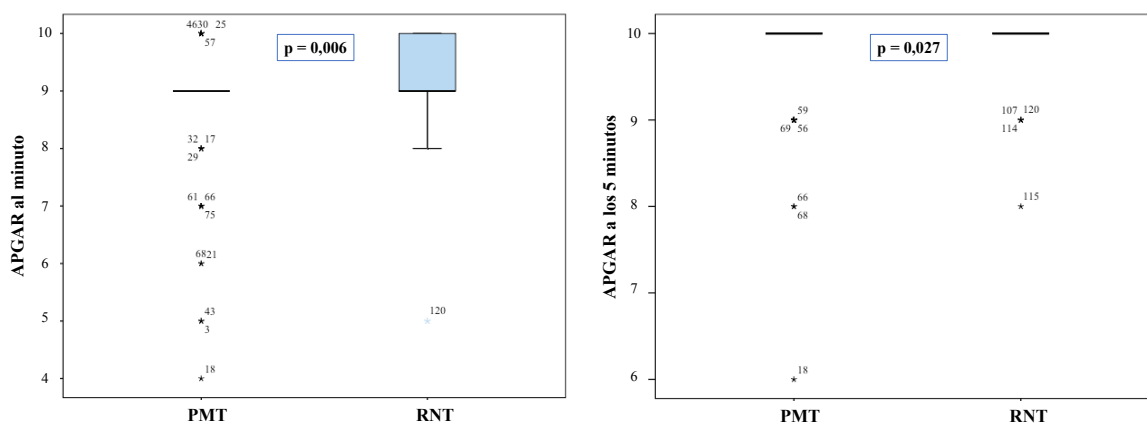


Figura 32. Puntuación Apgar al minuto y a los 5 minutos (media y desviación típica) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

La necesidad de reanimación resultó mayor en el grupo de PMT (35 pacientes, 46,7%) en comparación con los RNT (10 pacientes, 13,3%) [$p<0,001$; OR 3,5 (IC 95% 1,9-6,5)] (Figura 33).

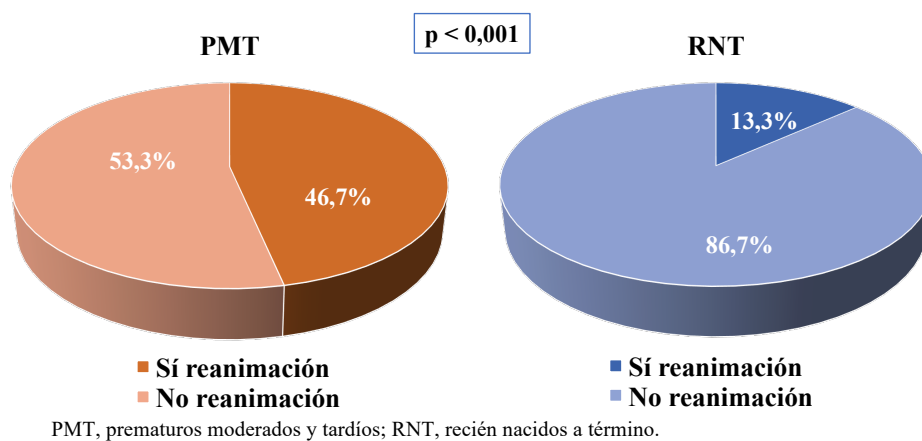


Figura 33. Proporción de pacientes según la necesidad de reanimación al nacimiento.

En el grupo de PMT la mayoría (40 recién nacidos, 53,3%) no requirió ningún tipo de reanimación, 9 (12%) PMT necesitaron aspiración de secreciones, 10 (13,3%) precisaron administración de oxígeno indirecto, 8 (10,7%) se estabilizaron con CPAP y 7 (9,3%) con presión positiva intermitente. Un paciente (1,3%) requirió intubación y ninguno precisó fármacos durante la reanimación.

RESULTADOS

En el grupo de RNT la mayoría (65 recién nacidos, 86,7%) no precisó reanimación al nacimiento. Uno (1,3%) necesitó aspiración de secreciones, en 8 (10,7%) pacientes se administró oxigenoterapia indirecta y 1 (1,3%) precisó presión positiva intermitente.

En la Figura 34 se muestra el tipo de reanimación precisada al nacimiento en ambos grupos ($p < 0,001$) y en la Figura 35 por EG ($p < 0,001$).

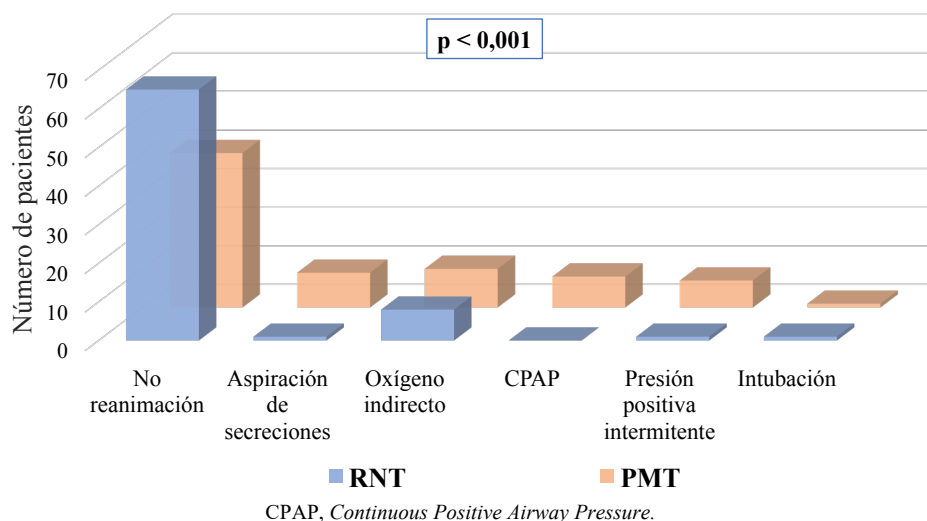


Figura 34. Tipo de reanimación al nacimiento en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

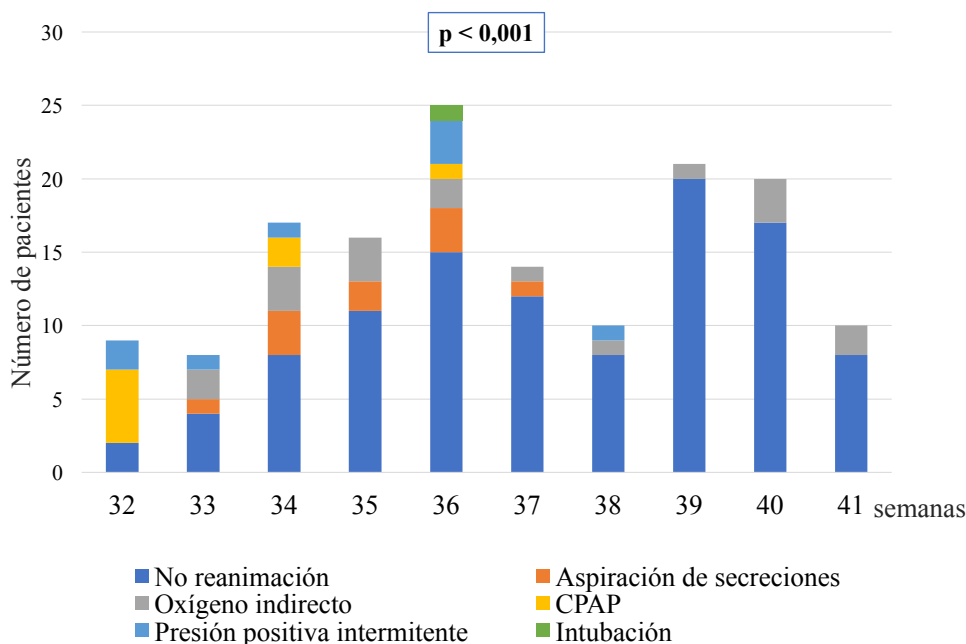


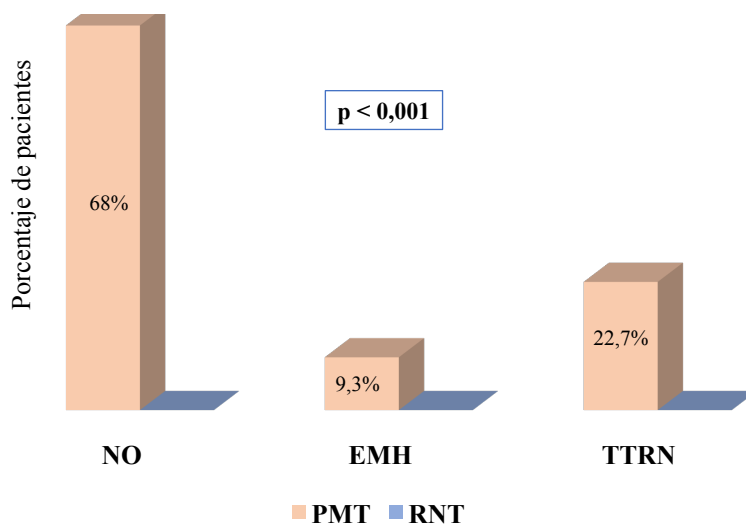
Figura 35. Tipo de reanimación al nacimiento según la edad gestacional de los pacientes del estudio.

Se administró surfactante a 2 (2,7%) pacientes en el grupo de PMT y a ningún RNT ($p=0,49$). Estos dos pacientes nacieron a las 32⁺⁴ semanas y 36 semanas de EG con

RESULTADOS

necesidad de VM y oxigenoterapia durante 4 días (FiO_2 máxima 0,5) y durante 9 días (FiO_2 0,3), respectivamente. Ambos casos recibieron una dosis única de surfactante en las primeras 6 horas de vida.

En cuanto al tipo de enfermedad respiratoria en el periodo neonatal, en el grupo de PMT 51 (68%) no tuvieron patología respiratoria, 7 (9,3%) presentaron EMH y 17 (22,7%) TTRN. Ningún RNT presentó patología respiratoria ($p < 0,001$) (Figura 36).



EMH, enfermedad de membrana hialina; TTRN, taquipnea transitoria del recién nacido.

Figura 36. Patología respiratoria en el periodo neonatal en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

En el grupo de PMT 25 (33,3%) pacientes precisaron algún tipo de asistencia respiratoria, mientras que ningún paciente en el grupo de RNT precisó asistencia respiratoria en el periodo neonatal ($p < 0,001$; OR ND) (Figura 37).

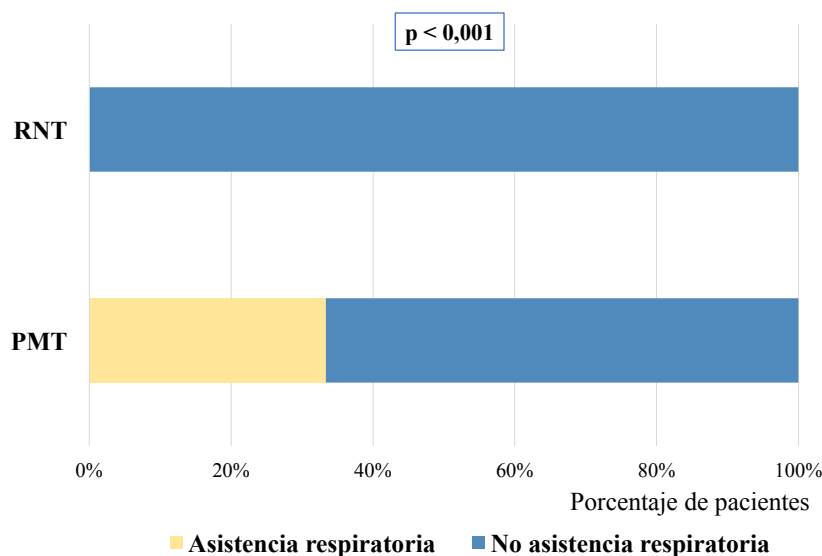


Figura 37. Necesidad de asistencia respiratoria en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

En la Figura 38 se presenta la distribución de la necesidad de asistencia respiratoria en el periodo neonatal por EG en el grupo de PMT.

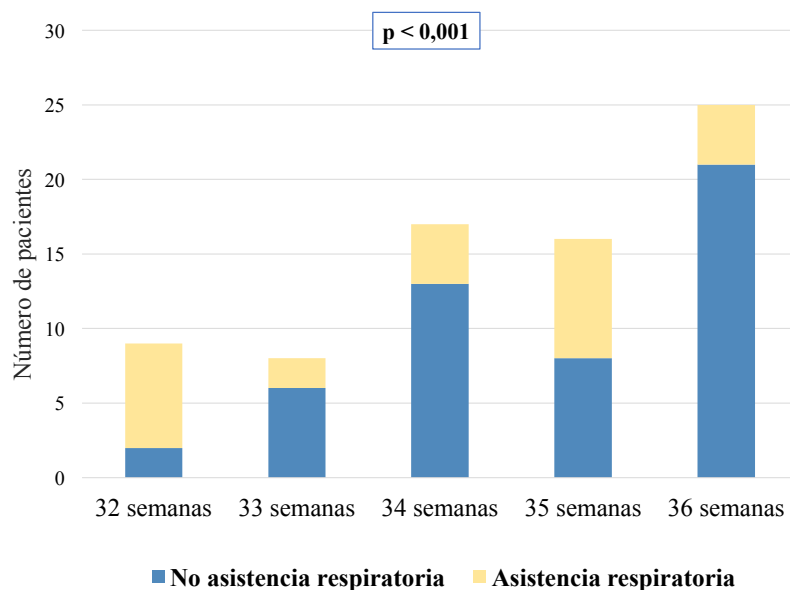


Figura 38. Necesidad de asistencia respiratoria en el periodo neonatal según la edad gestacional en los prematuros moderados y tardíos.

Dos (2,7%) pacientes PMT requirieron VM, ninguno del grupo de RNT ($p=0,497$) (Figura 39). Estos 2 PMT tratados previamente con surfactante, recibieron VM durante 15 y 120 horas y posteriormente, continuaron con oxigenoterapia.

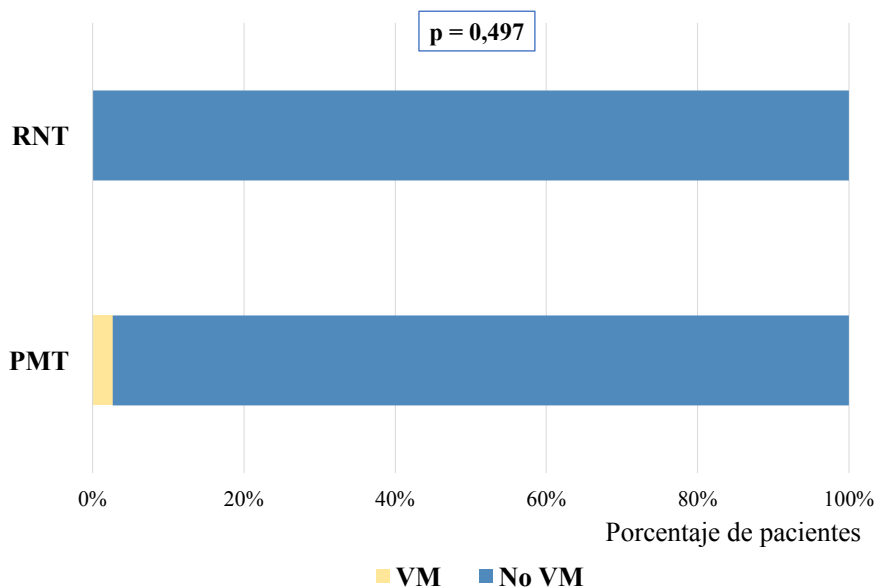


Figura 39. Porcentaje de pacientes prematuros moderados y tardíos (PMT) y recién nacidos a término (RNT) que requirieron asistencia respiratoria con ventilación mecánica (VM) en el periodo neonatal.

RESULTADOS

Precisaron VMNI 15 (20%) pacientes del grupo de PMT, uno de ellos había requerido previamente VM. Ninguno del grupo de RNT requirió VMNI ($p < 0,001$; OR ND) (Figura 40). La mediana de duración de la VMNI fue 12 horas (RIC 6-36).

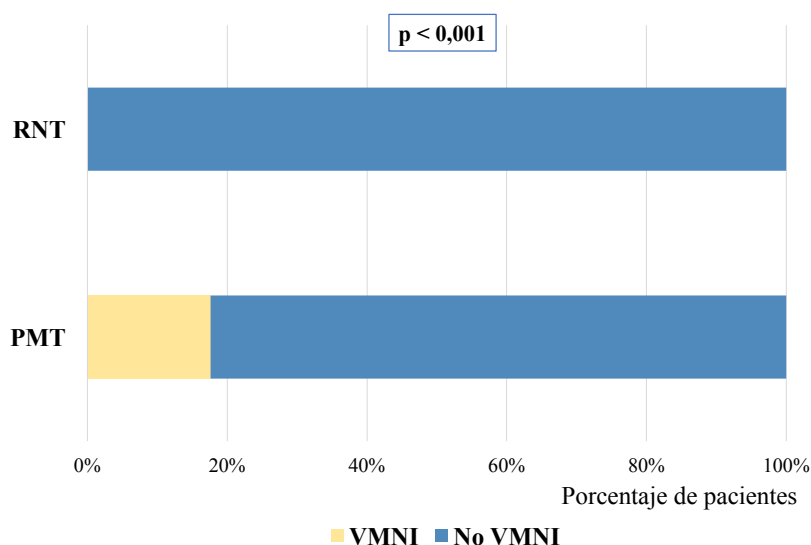


Figura 40. Porcentaje de pacientes prematuros moderados y tardíos (PMT) y recién nacidos a término (RNT) que requirieron ventilación mecánica no invasiva (VMNI).

Recibieron oxigenoterapia con gafas nasales o con carpa 14 (18,7%) pacientes PMT, ninguno del grupo de RNT ($p < 0,001$; OR ND) (Figura 41). La mediana de duración de la oxigenoterapia fue 6,5 horas (RIC 3-30).

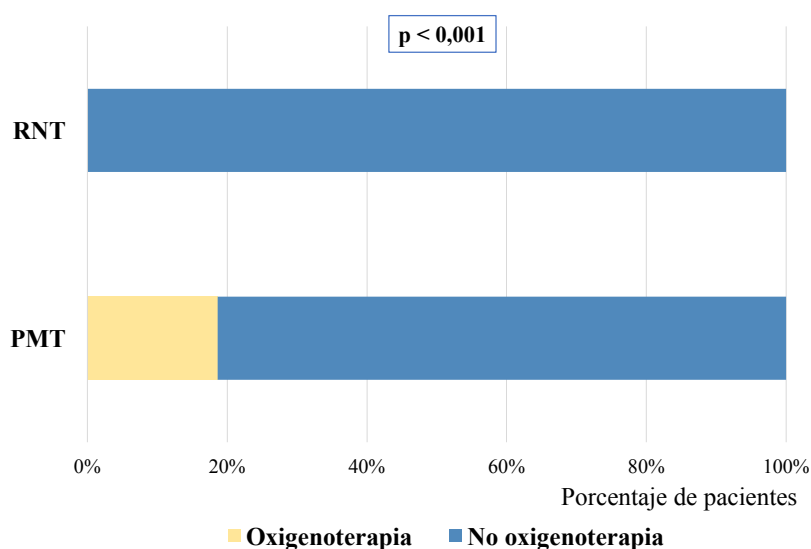


Figura 41. Porcentaje de pacientes prematuros moderados y tardíos (PMT) y recién nacidos a término (RNT) que recibieron asistencia respiratoria con oxigenoterapia en el periodo neonatal.

RESULTADOS

La mediana de duración total de la asistencia respiratoria en el periodo neonatal en el grupo de PMT fue 0,4 días (RIC 0,3-2), empleando una FiO_2 máxima 0,3 (RIC 0,2-0,3) (Figura 42).

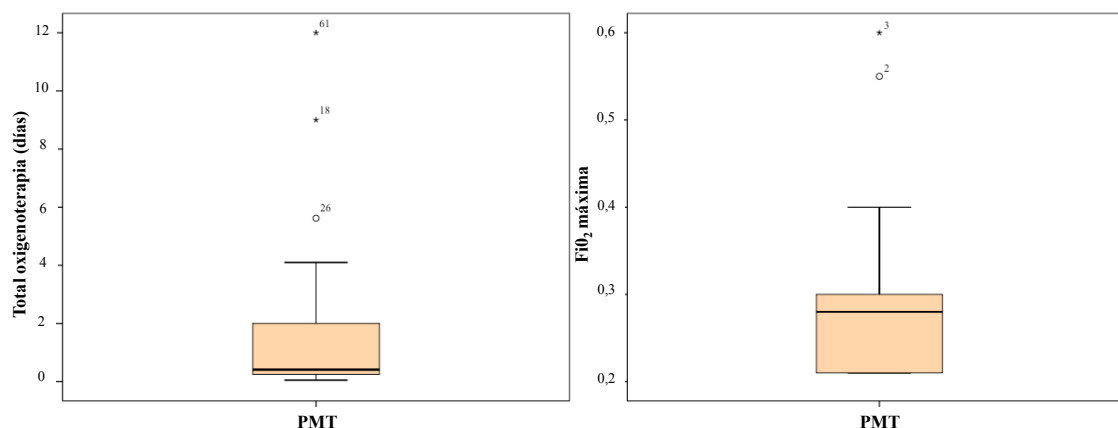


Figura 42. Duración en días y necesidad de oxígeno (fracción inspirada de oxígeno- FiO_2 -máxima) (mediana y rango intercuartílico) de la asistencia respiratoria en los prematuros moderados y tardíos (PMT).

Al alta ninguno de los pacientes precisó oxigenoterapia en el domicilio.

Fueron diagnosticados de sepsis 10 (13,3%) pacientes del grupo de PMT y 2 (2,7%) pacientes del grupo de RNT [$p=0,031$; OR 5 (IC 95% 1,1-22,1)] (Figura 43). Todos ellos se diagnosticaron por sospecha clínica al nacimiento, sin confirmación microbiológica posterior.

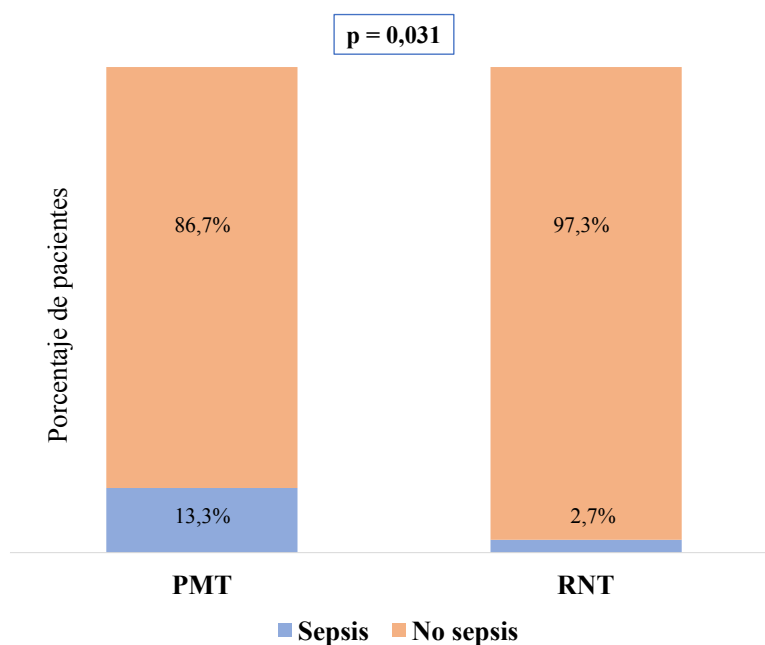


Figura 43. Sospecha de sepsis en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

Se objetivó DAP en 4 (5,3%) pacientes en el grupo de PMT y no hubo ningún caso en el grupo de RNT ($p=0,12$) (Figura 44). Solo uno de los pacientes con DAP requirió tratamiento para su cierre con indometacina.

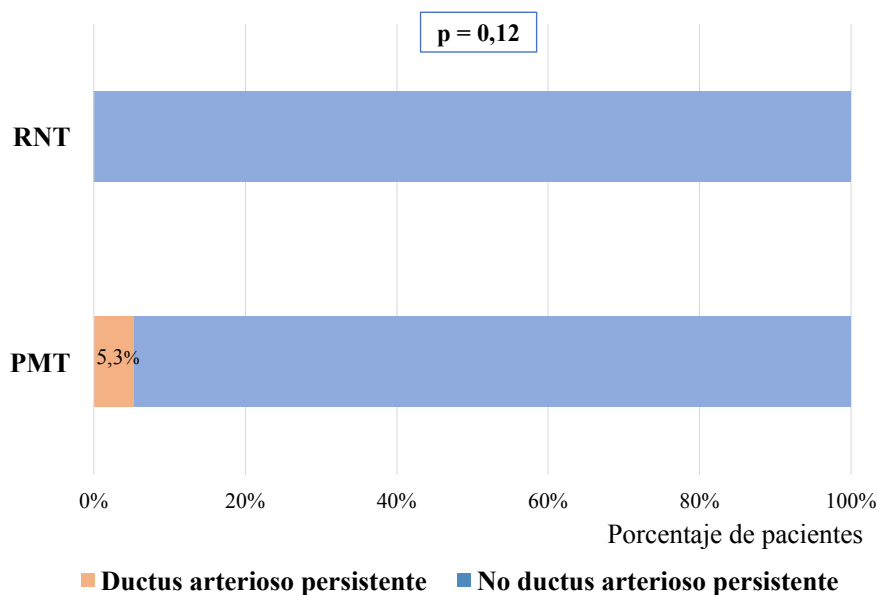


Figura 44. Diagnóstico de ductus arterioso persistente en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

Presentaron clínica de reflujo gastroesofágico 5 (6,6%) pacientes del grupo de PMT y ninguno del grupo de RNT ($p=0,058$) (Figura 45).

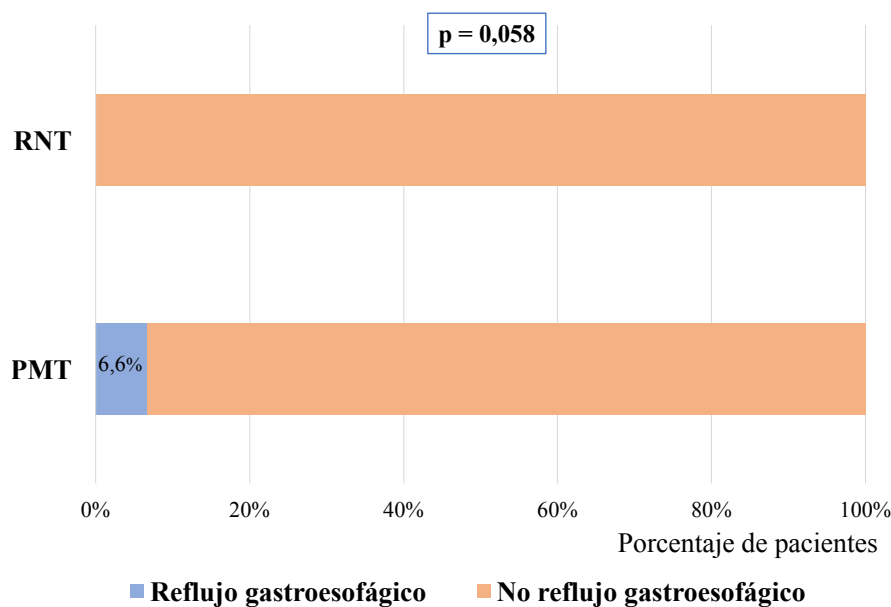


Figura 45. Diagnóstico de reflujo gastroesofágico en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

En el grupo de PMT 39 (52%) pacientes recibieron fototerapia para tratamiento de la ictericia, mientras que ningún paciente de los RNT requirió tratamiento ($p < 0,001$; OR ND) (Figura 46). Presentaron hipoglucemia 16 (21,3%) de los PMT y 1 (1,3%) de los RNT [$p < 0,001$; OR 16 (IC 95% 2,2-117,6)] (Figura 47).

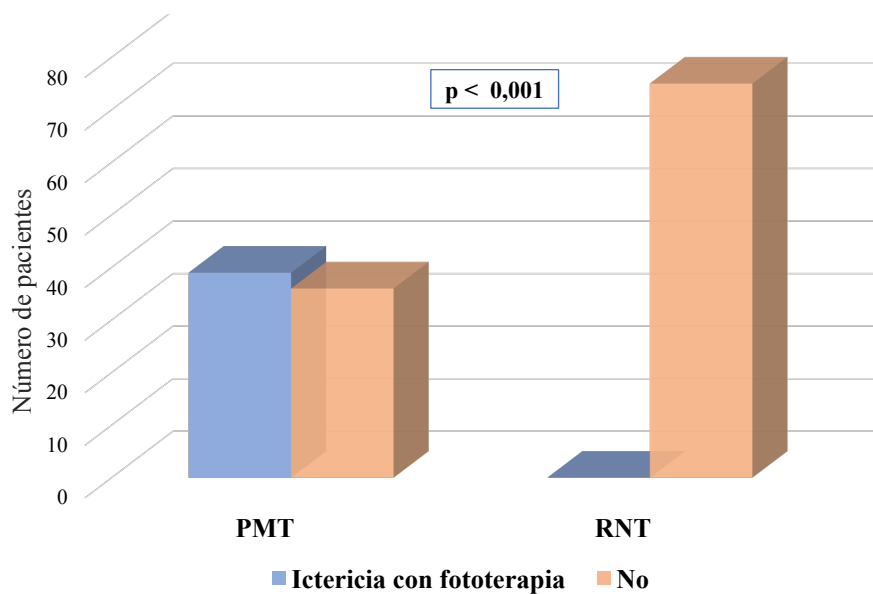


Figura 46. Presencia de ictericia con indicación de fototerapia en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

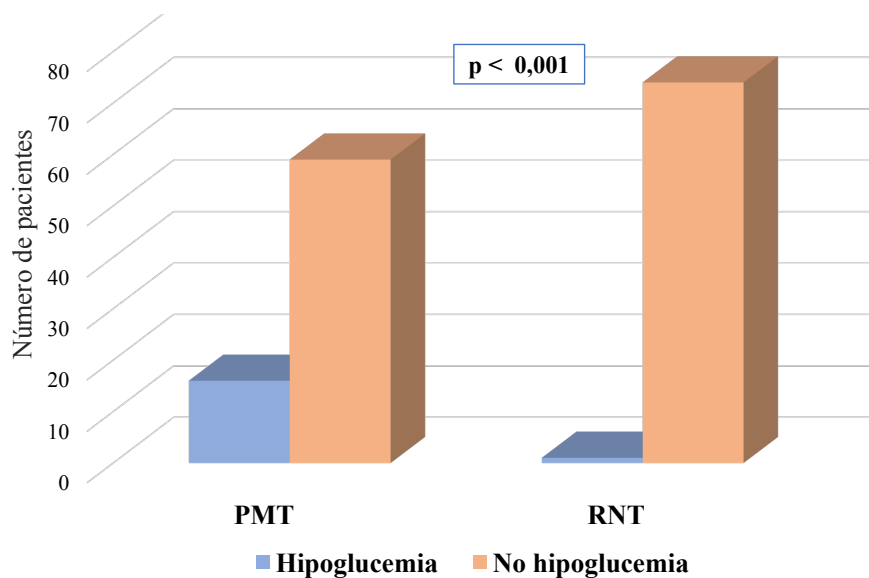


Figura 47. Diagnóstico de hipoglucemia en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

En el grupo de PMT 57 (76%) pacientes presentaron alguna morbilidad en el periodo neonatal frente a tan solo 1 (1,3%) paciente en el grupo de RNT [$p < 0,001$; OR 57 (IC 95% 8,1-401)] (Figura 48).

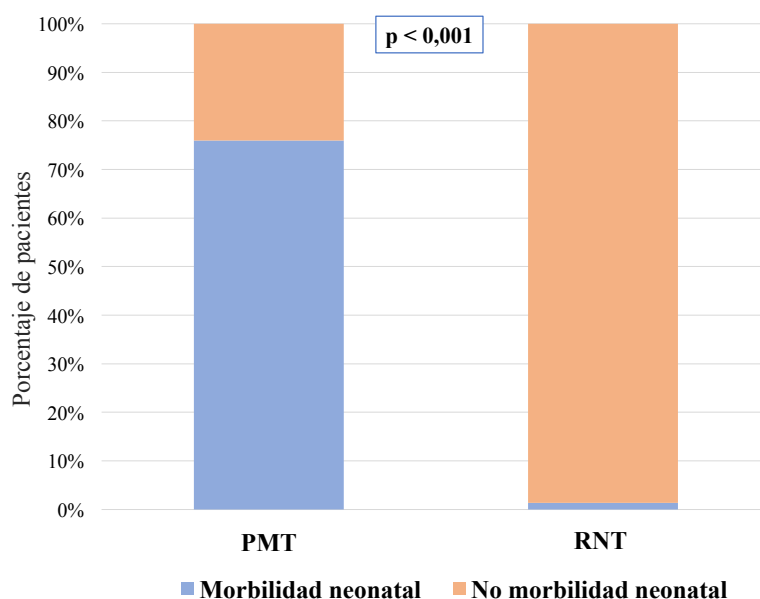


Figura 48. Presencia de morbilidad en el periodo neonatal en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

El peso, talla y PC al nacimiento resultó diferente en ambos grupos. Sin embargo, no se detectaron diferencias en sus valores z-score correspondientes. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Somatometría al nacimiento en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

	PMT n=75	RNT n=75	Valor p
Peso al nacer (g) *	2307,6 ± 484,3	3310 ± 397,9	p < 0,001
Z-score peso *	-0,2 ± 0,8	-0,2 ± 0,8	p = 0,864
Talla al nacer (cm) *	45,5 ± 2,7	50,6 ± 1,9	p < 0,001
Z-score talla *	0,1 ± 0,8	0,1 ± 0,7	p = 0,75
Perímetro cefálico al nacer (cm) **	32 (RIC 31-33)	35 (RIC 34-35,5)	p < 0,001
Z-score perímetro cefálico *	0,3 ± 0,8	0,1 ± 0,9	p = 0,056

*Media ± desviación estándar; ** Mediana (rango intercuartílico-RIC-).

En el grupo de RNT, uno de los pacientes fue PEG con una talla ≤ -2 DE y otro presentó microcefalia (PC ≤ -2 DE).

RESULTADOS

4. ANTECEDENTES FAMILIARES

Los antecedentes familiares de ambos grupos se resumen en las Tablas 5 y 6.

Los progenitores presentaron diagnóstico médico de atopia en 29 (38,7%) pacientes del grupo de PMT y en 26 (34,7%) del grupo de RNT ($p=0,611$) y diagnóstico de asma en 22 (29,3%) pacientes PMT y en 14 (18,7%) de los RNT ($p=0,126$). Refirieron tabaquismo en el momento del estudio 37 (49,3%) en el grupo de PMT y 36 (48%) en el grupo de RNT ($p=0,87$).

Presentaron diagnóstico o tratamiento para hipertensión arterial, 18 (24%) progenitores en el grupo de PMT y 9 (12%) en el grupo de RNT ($p=0,056$), diabetes 8 (10,7%) padres en el grupo de PMT y 3 (4%) padres en el grupo de RNT ($p=0,209$) e hipercolesterolemia en 16 (21,3%) progenitores en el grupo de PMT y 5 (6,7%) en el grupo de RNT [$p=0,01$; OR 3,2 (IC 95% 1,2-8,3)].

En cuanto a los antecedentes de los hermanos de nuestros pacientes, 24 (34,8%) hermanos del grupo de PMT y 24 (32%) del grupo de RNT habían sido diagnosticados de atopia ($p=0,723$). Con respecto a los antecedentes de asma, se identificaron en 27 (39,1%) hermanos del grupo de PMT y 11 (14,7%) del grupo de RNT [$p=0,001$; OR 2,7 (IC 95% 1,4-5)].

Tabla 5. Antecedentes médicos de los padres de los prematuros moderados y tardíos (PMT) y de los recién nacidos a término (RNT).

	PMT n=75	RNT n=75	Valor p OR (IC 95%)
Atopia padre/madre	29 (38,7%)	26 (34,7%)	$p = 0,611$
Asma padre/madre	22 (29,3%)	14 (18,7%)	$p = 0,126$
Tabaquismo familiar	37 (49,3%)	36 (48%)	$p = 0,87$
Hipertensión arterial padre/madre	18 (24%)	9 (12%)	$p = 0,056$
Diabetes mellitus padre/madre	8 (10,7%)	3 (4%)	$p = 0,209$
Hipercolesterolemia padre/madre	16 (21,3%)	5 (6,7%)	$p = 0,01$ OR 3,2 (IC 95% 1,2-8,3)

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza.

RESULTADOS

Tabla 6. Antecedentes médicos de los hermanos de los prematuros moderados y tardíos (PMT) y de los recién nacidos a término (RNT).

	PMT n=69	RNT n=75	Valor p OR (IC 95%)
Atopia hermanos	24 (34,8%)	24 (32%)	p = 0,723
Asma hermanos	27 (39,1%)	11 (14,7%)	p = 0,001 OR 2,7 (IC 95% 1,4-5)

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza.

5. VALORACIÓN PONDEROESTATURAL

5.1. PESO, TALLA, ÍNDICE DE MASA CORPORAL E ÍNDICES NUTRICIONALES

A la inclusión del estudio, la mediana de peso en el grupo de PMT fue 51,1 kg (RIC 43,5-60) y en el grupo de RNT 55,5 kg (RIC 49,8-66,3) ($p < 0,001$). La mediana del valor z-score de peso en el grupo de PMT resultó -0,3 DE [RIC (-0,8) - 0,6] y 0,1 DE [RIC (-0,6) - 1] en el grupo de RNT ($p = 0,039$) (Figura 49).

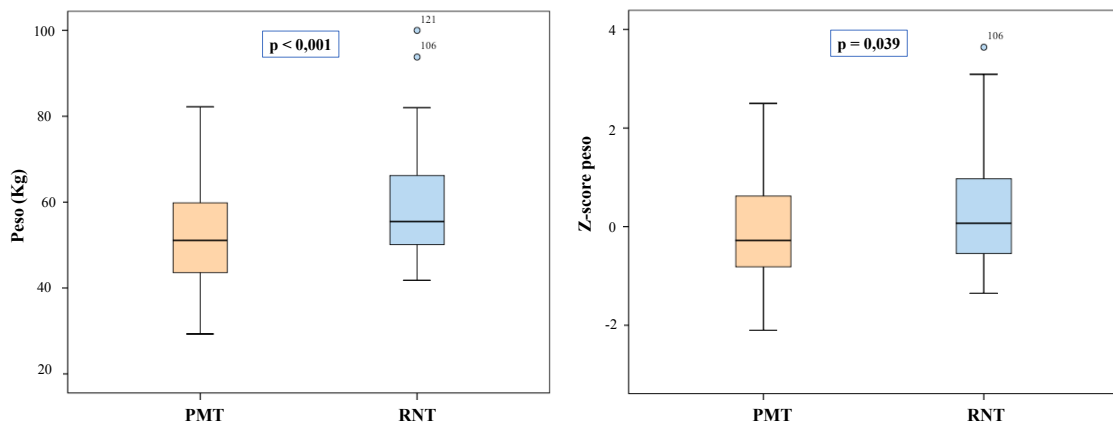


Figura 49. Peso y z-score de peso (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

La media de talla en el grupo de PMT fue $159,8 \pm 7,8$ cm y en el grupo de RNT $163,1 \pm 7,5$ cm ($p=0,011$), con un valor z-score de talla en el grupo de PMT $0,1 \pm 1$ DE y en el grupo de RNT $0,1 \pm 0,9$ DE ($p=0,78$) (Figura 50).

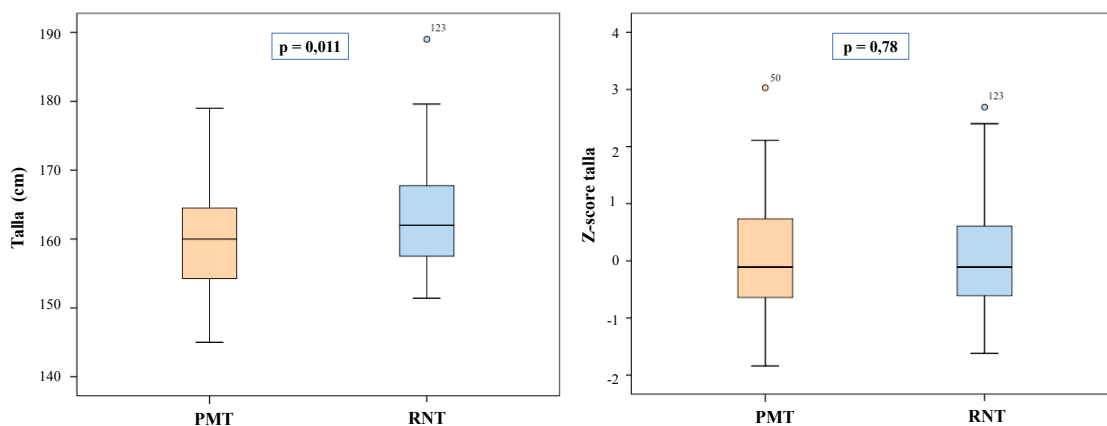


Figura 50. Talla y z-score de talla (media y desviación estándar) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

El grupo de PMT presentó una mediana de IMC $19,4$ kg/m² (RIC 17-23), frente a $21,4$ kg/m² (RIC 19-25,6) en el grupo de RNT ($p=0,002$). La mediana del z-score de IMC fue $-0,4$ DE [RIC (-0,9) - 0,5] en los pacientes PMT y $0,1$ DE [RIC (-0,5) - 1,22] en los pacientes RNT ($p=0,013$) (Figura 51).

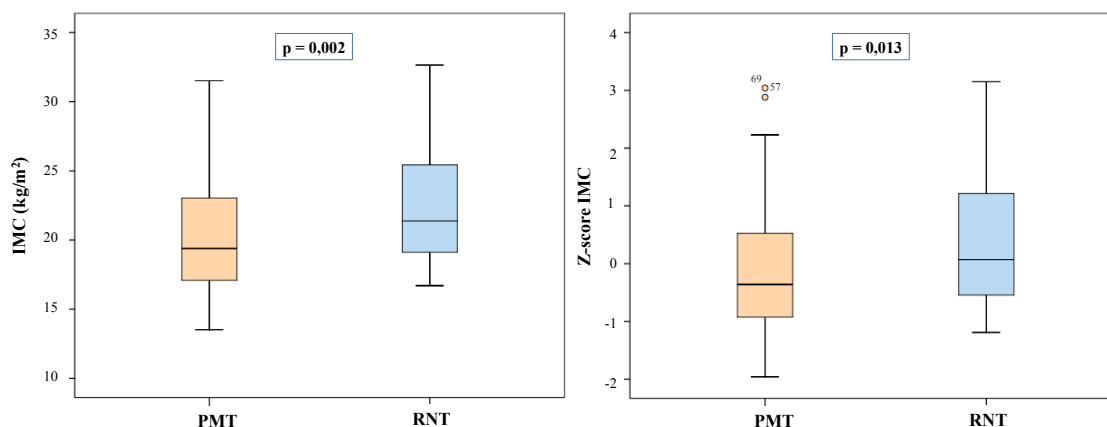


Figura 51. Índice de masa corporal (IMC) y su z-score (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

Cinco (6,7%) pacientes del grupo de PMT y 4 (5,3%) de los RNT presentaron obesidad, definida como z-score de IMC ≥ 2 DE ($p=1$) (Figura 52).

RESULTADOS

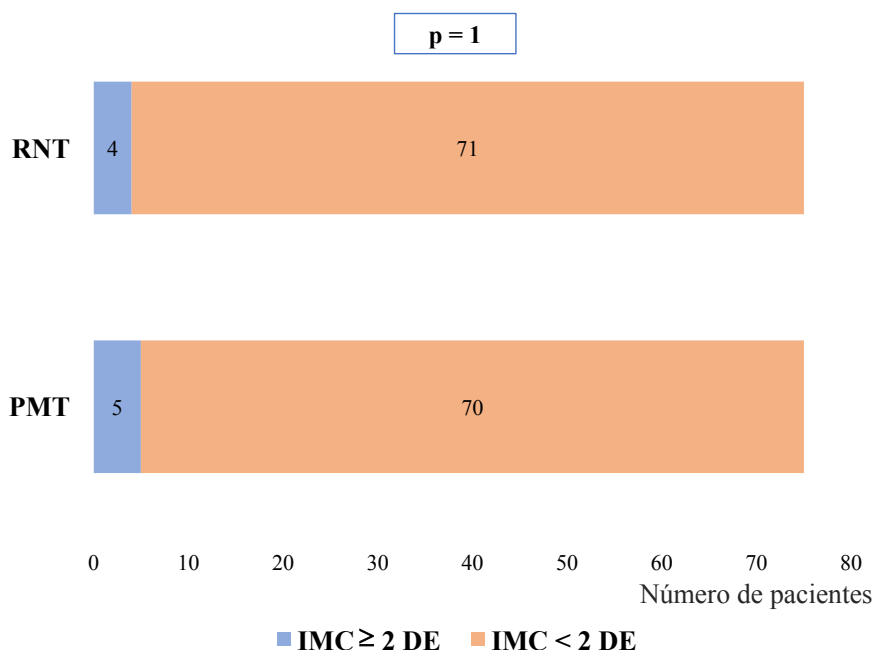


Figura 52. Diagnóstico de obesidad (z-score del índice de masa corporal-IMC ≥ 2 desviaciones estándar-DE-) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

En cuanto a los índices nutricionales, el IWp en el grupo de los PMT fue 94,7% (RIC 83-108,4) y en el grupo de RNT 102,1% (RIC 89,4-123,4) ($p=0,006$). El IWt fue $100,2 \pm 4,6\%$ en el grupo de PMT y $100 \pm 4,2\%$ en el grupo de RNT ($p=0,883$) (Figura 53).

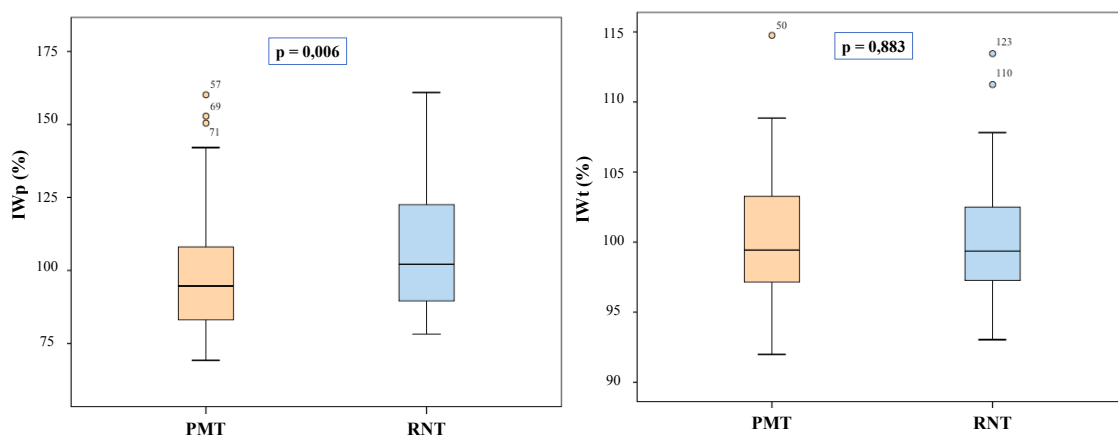


Figura 53. Índice de Waterlow de peso (IWp) (mediana y rango intercuartílico) y de talla (IWt) (media y desviación estándar) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

El valor de IWp resultó normal en 28 (37,3%) pacientes de los PMT y 32 (42,7%) de los RNT ($p=0,505$), presentando subnutrición (IWp $\leq 90\%$) 32 (42,6%) de los PMT y 20 (26,6%) RNT [$p=0,04$; OR 1,4 (IC 95% 1-1,9)].

RESULTADOS

En el grupo de PMT obtuvieron un IWp alterado 47 (62,6%) pacientes, distribuidos de la siguiente forma: 15 (20%) pacientes obtuvieron porcentajes en rango de sobrenutrición (IWp > 115%), 18 (24%) en rango de subnutrición leve (IWp 80-90%), 13 (17,3%) subnutrición moderada (IWp 70-80%) y 1 (1,3%) subnutrición grave (IWp < 70%). En el grupo de RNT, 43 (57,3%) presentaron un IWp patológico: 23 (30,7%) pacientes obtuvieron porcentajes en rango de sobrenutrición, 17 (22,7%) subnutrición leve, 3 (4%) subnutrición moderada y ninguno en rango de grave ($p=0,056$) (Figura 54).

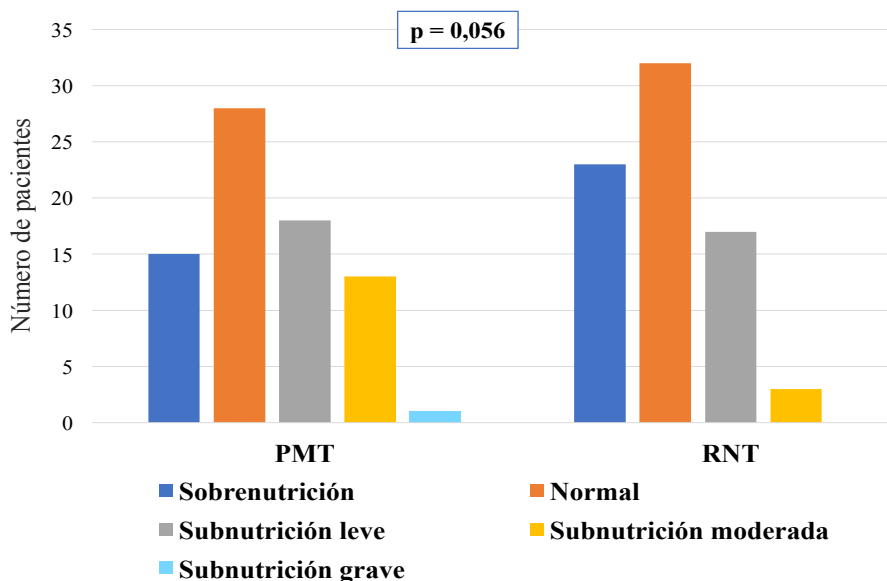


Figura 54. Distribución de los pacientes según el índice de Waterlow de peso en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

Con respecto al IWt, 7 (9,3%) pacientes en ambos grupos obtuvieron porcentajes en rango de subnutrición leve (IWt 90-95%) ($p=1$) (Figura 55).

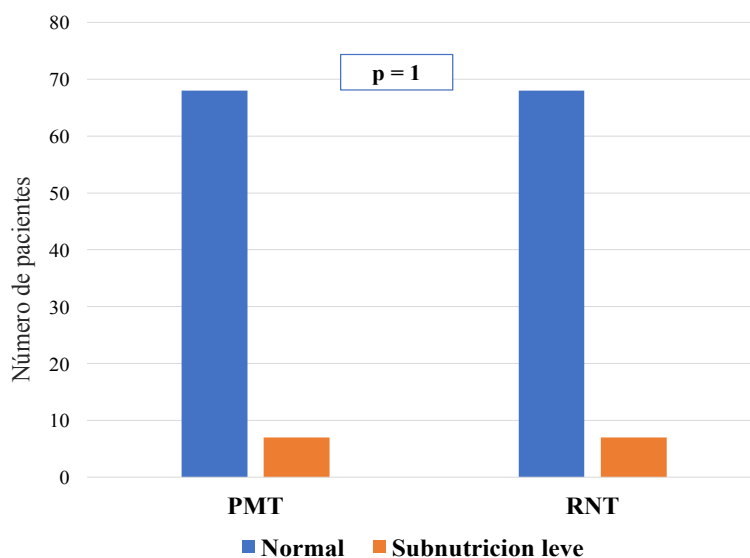


Figura 55. Distribución de los pacientes según el índice de Waterlow de talla en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

5.2. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE SUBNUTRICIÓN

En el análisis bivariado con las variables neonatales y respiratorias, la subnutrición ($IWp \leq 90\%$) se relacionó con las gestaciones múltiples ($p=0,048$), el sexo varón ($p=0,001$) y el diagnóstico actual de asma-respuesta afirmativa a la pregunta número 2 del cuestionario ISAAC de síntomas de asma- ($p=0,029$). En el análisis multivariante, la subnutrición mantuvo su asociación independiente con el sexo varón [$p<0,001$; OR ajustada 4,6 (IC 95% 2,2-9,9)] y con los PMT [$p=0,016$; OR ajustada 2,5 (IC 95% 1,2-5,2)] (Tabla 7).

Tabla 7. Análisis multivariante de la relación entre subnutrición y otras variables.

	Subnutrición ($IWp \leq 90\%$)	
	Valor p	OR ajustada (IC 95%)
Sexo varón	$p < 0,001$	OR ajustada 4,6 (IC 95% 2,2-9,9)
PMT	$p = 0,016$	OR ajustada 2,5 (IC 95% 1,2-5,2)

PMT, prematuros moderados y tardíos; IWp, índice de Waterlow de peso; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza.

5.3. PERÍMETRO ABDOMINAL

La mediana del perímetro abdominal en el grupo de PMT fue 69 cm (RIC 64-79,5) y 72 cm (RIC 66-80) en el grupo de RNT ($p=0,224$), con una mediana de valor z-score de perímetro abdominal 0,1 DE [RIC (-0,5)-1,6] y 0,4 DE [RIC (-0,5)-1,7] ($p=0,645$), respectivamente (Figura 56). Presentaron un valor de perímetro abdominal patológico (z-score ≥ 2 DE) 17 (22,7%) pacientes en cada uno de los grupos ($p=1$) (Figura 57).

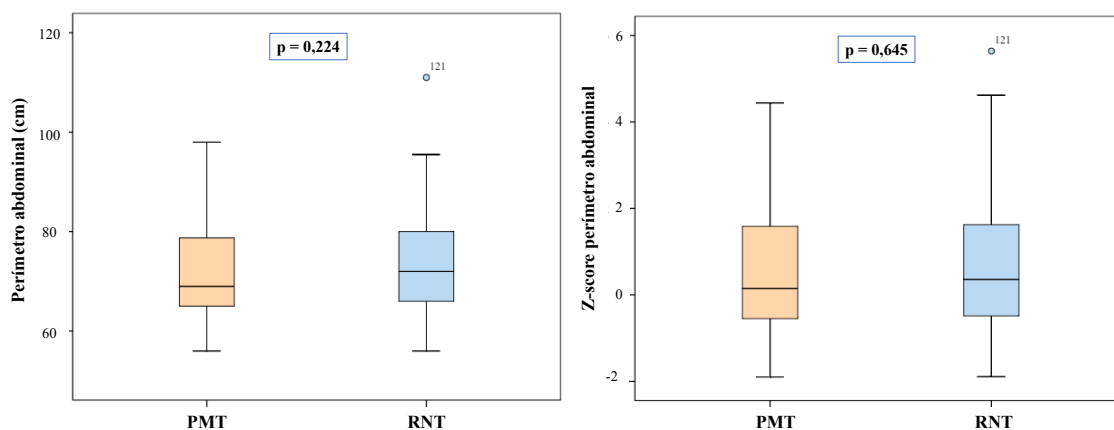


Figura 56. Perímetro abdominal y z-score de perímetro abdominal (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

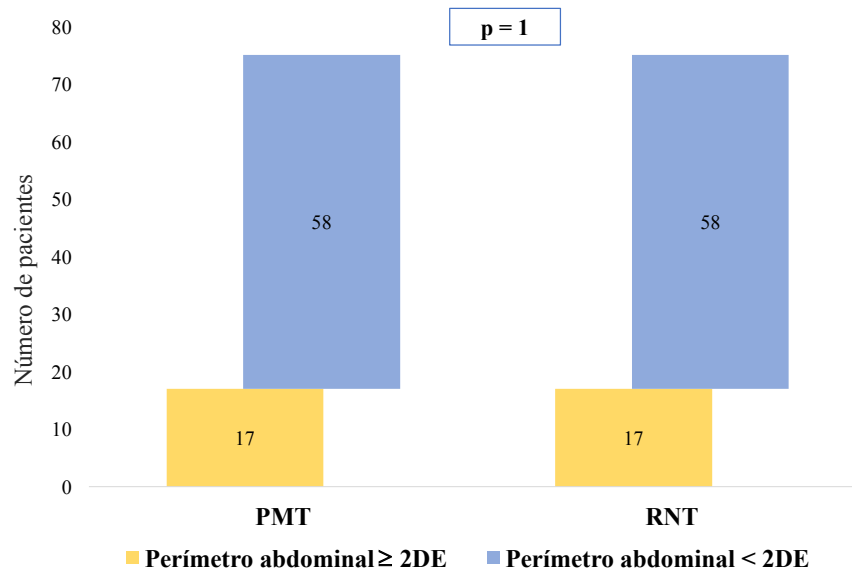


Figura 57. Perímetro abdominal patológico (z-score ≥ 2 desviaciones estándar-DE-) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

6. VALORACIÓN RESPIRATORIA

6.1. CUESTIONARIO DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS

Las respuestas obtenidas en la valoración de los síntomas de asma con el cuestionario ISAAC se resumen en la Tabla 8.

RESULTADOS

Tabla 8. Respuestas del cuestionario ISAAC de síntomas de asma en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

		PMT n=75	RNT n=75	Valor p OR (IC 95%)
1. ¿Alguna vez ha tenido silbidos o pitos en el pecho en el pasado?	SI	52 (69,3%)	48 (64%)	p = 0,488
	NO	23 (30,7%)	27 (36%)	
2. ¿Ha tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?	SI	18 (24%)	6 (8%)	p = 0,008 OR 3 (IC 95% 1,3-7,1)
	NO	57 (76%)	69 (92%)	
		n=18	n=6	
3. ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho ha tenido en los últimos 12 meses?	Ninguno	0	0	p = 0,095
	1-3	14 (17,8%)	2 (33,3%)	
	4-12	2 (11,1%)	3 (50%)	
	>12	2 (11,1%)	1 (16,7%)	
4. ¿Cuántas veces se ha despertado por la noche a causa de los silbidos o pitos en los últimos 12 meses?	Nunca	9 (50%)	4 (66,7%)	p = 0,627
	<1 noche /semana	7 (38,9%)	2 (33,3%)	
	>1 noche /semana	2 (11,1%)	0	
5. ¿Los pitos le han interferido con el habla en los últimos 12 meses?	SI	5 (27,8%)	0	p = 0,28
	NO	13 (72,2%)	6 (100%)	
		n=75	n=75	
6. ¿Alguna vez ha tenido asma?	SI	29 (38,7%)	19 (25,3%)	p = 0,08
	NO	46 (61,3%)	56 (74,7%)	
7. ¿Ha notado pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos 12 meses?	SI	12 (16%)	9 (12%)	p = 0,48
	NO	63 (84%)	66 (88%)	
8. ¿Ha tenido tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección, en los últimos 12 meses?	SI	7 (9,3%)	2 (2,7%)	p = 0,166
	NO	68 (90,7%)	73 (97,3%)	

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza.

El diagnóstico de asma actual (respuesta afirmativa a la pregunta número 2) fue más frecuente en el grupo de PMT (24%) que entre los RNT (8%) [p=0,008; OR 3 (IC 95% 1,3-7,1)] (Figura 58). Sin embargo, no hubo diferencias en la presencia de sibilancias en algún momento de su vida (pregunta número 1) (69,3% PMT vs. 64% RNT; p=0,488) (Figura 59).

RESULTADOS

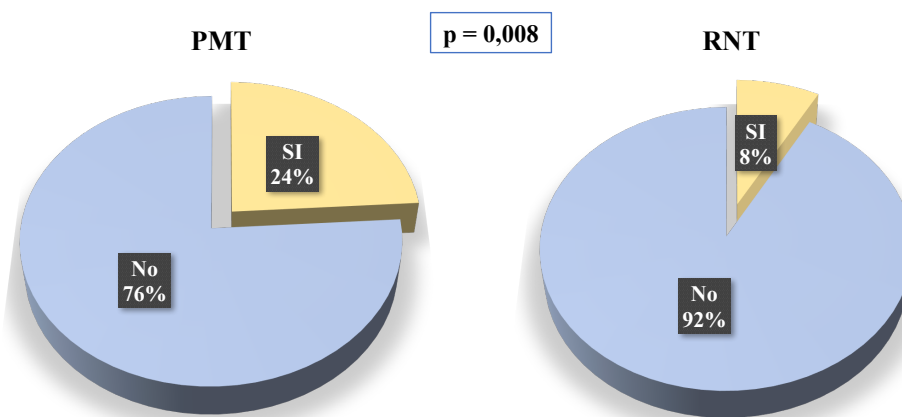


Figura 58. Diagnóstico de asma en la actualidad en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT)

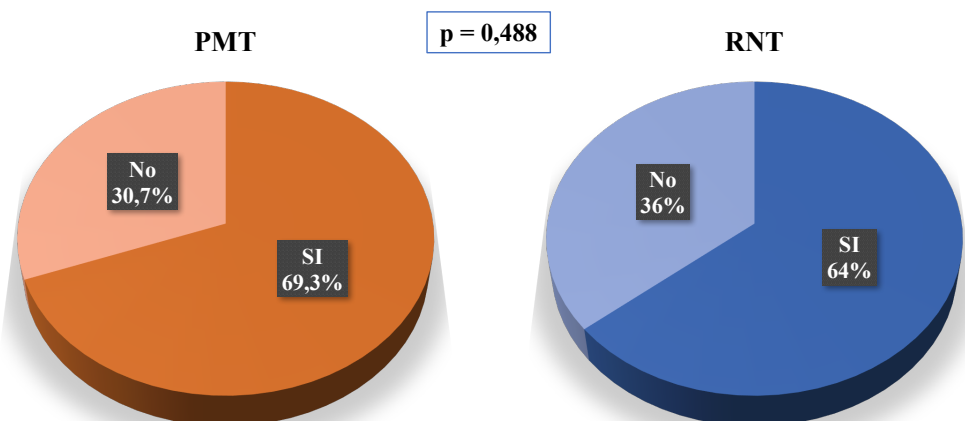


Figura 59. Presencia de sibilancias en algún momento de su vida en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

Con respecto al antecedente de asma con diagnóstico médico (pregunta número 6), la respuesta afirmativa fue más frecuente en los PMT, aunque sin alcanzar significación estadística (38,7% PMT vs. 25,3% RNT; $p=0,08$) (Figura 60).

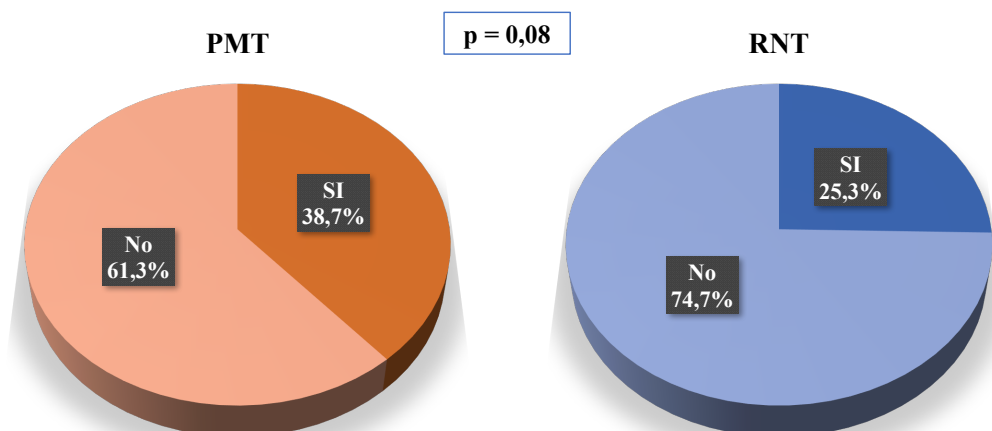


Figura 60. Diagnóstico de asma en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

Refirieron síntomas con el ejercicio físico (pregunta número 7) 16% de los PMT y 12% RNT ($p=0,48$) (Figura 61).

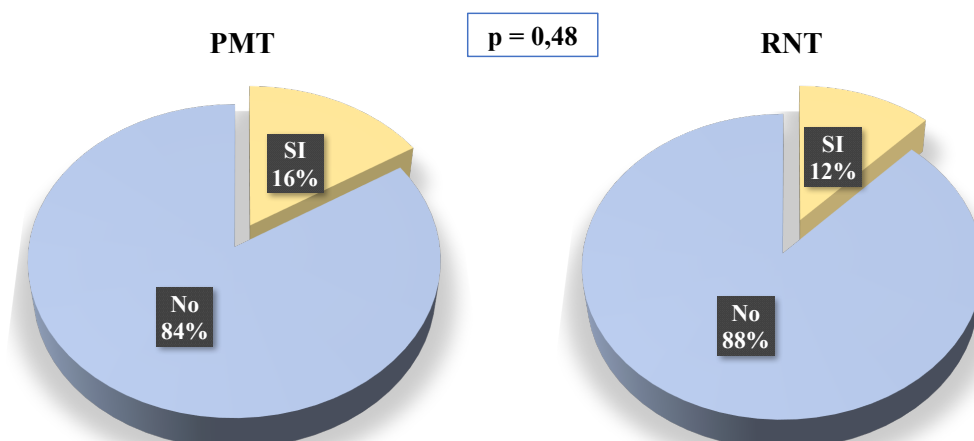


Figura 61. Síntomas asmáticos con el ejercicio físico en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

6.2. ANTECEDENTES RELACIONADOS CON LA EVOLUCIÓN RESPIRATORIA

Acudieron a la guardería 51 (68%) pacientes del grupo de los PMT y 59 (78,7%) pacientes del grupo de RNT ($p=0,14$) (Figura 62).

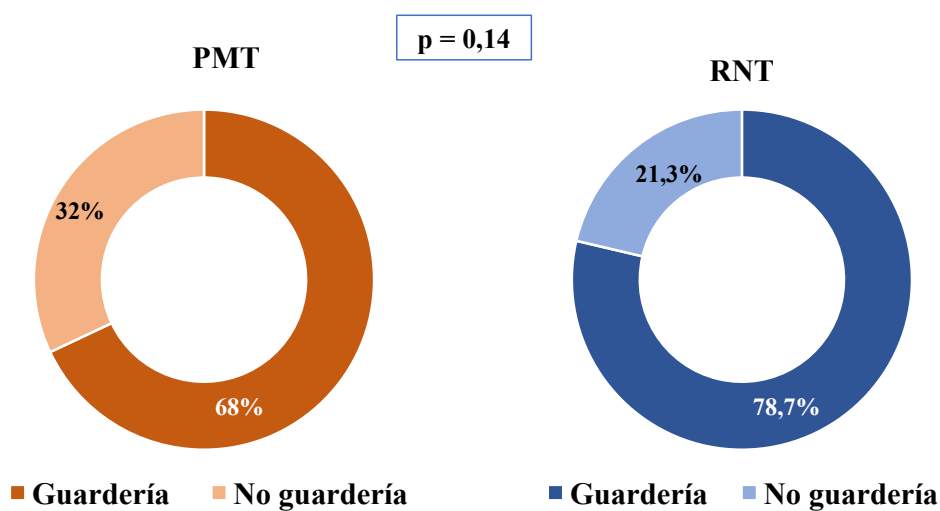


Figura 62. Asistencia a guardería en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

Recibieron alimentación con LM exclusiva o mixta 61 (81,3%) pacientes PMT y 49 (65,3%) pacientes RNT [$p=0,027$; OR 1,2 (IC 95% 1-1,5)] (Figura 63).

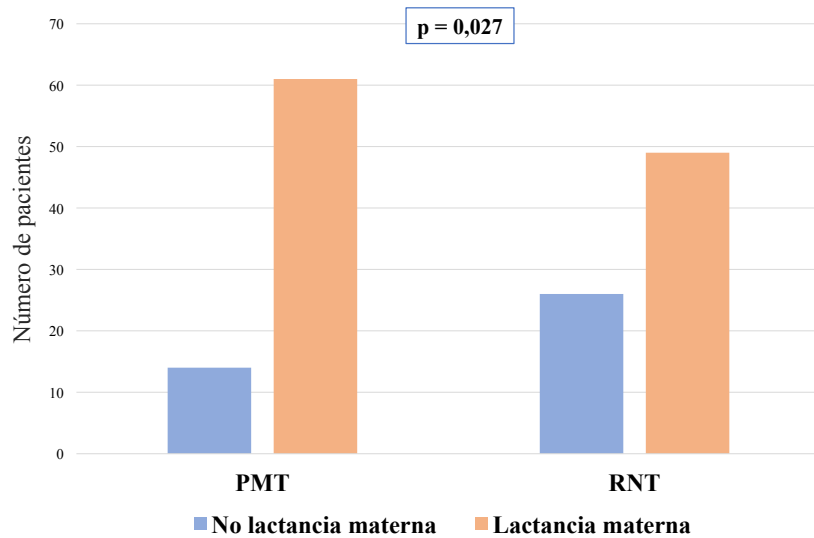


Figura 63. Lactancia materna en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

La mediana de duración de la LM exclusiva o mixta en PMT fue 6,5 meses (RIC 5,2-19,5) y en RNT 6,5 meses (RIC 4-12) ($p=0,786$) (Figura 64).

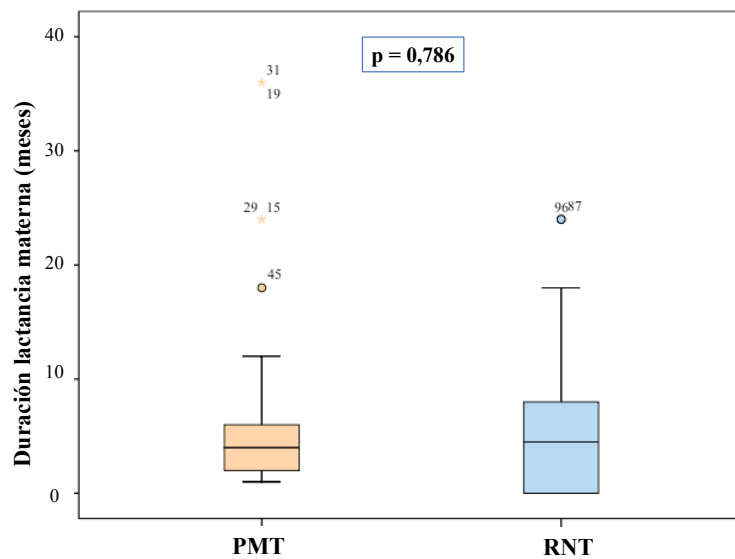


Figura 64. Duración en meses de la lactancia materna (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

6.3. EVOLUCIÓN RESPIRATORIA

Dentro del grupo de PMT, 27 (36%) fueron hospitalizados por motivo respiratorio y 22 (29,3%) del grupo de RNT ($p=0,384$). Dos (2,7%) pacientes PMT requirieron ingreso en la UCI por causa respiratoria, mientras que ningún paciente del grupo de RNT lo precisó ($p=0,155$) (Tabla 9).

Tabla 9. Ingresos hospitalarios por causa respiratoria en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

	PMT n=75	RNT n=75	Valor p
Hospitalizaciones por causa respiratoria	27 (36%)	22 (29,3%)	$p = 0,384$
Ingreso en UCI por causa respiratoria	2 (2,7%)	0	$p = 0,155$

UCI, unidad de cuidados intensivos.

Los diagnósticos de estas hospitalizaciones fueron en el grupo de PMT: 12 (44,4%) bronquiolitis, 5 (18,6%) sibilancias y 10 (37%) neumonías. En el grupo de RNT, los diagnósticos fueron: 11 (50%) bronquiolitis, 8 (36,4%) sibilancias y 3 (13,6%) neumonías ($p=0,133$) (Figura 65).

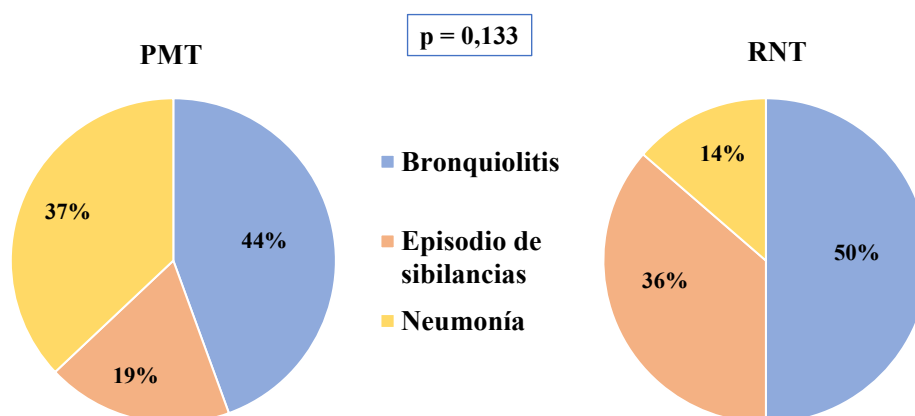


Figura 65. Diagnósticos de las hospitalizaciones por causa respiratoria en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

El número de hospitalizaciones por motivo respiratorio fue 1 (RIC 1-1) en el grupo de PMT y 1 (RIC 1-3) en el grupo de RNT ($p=0,119$) (Figura 66).

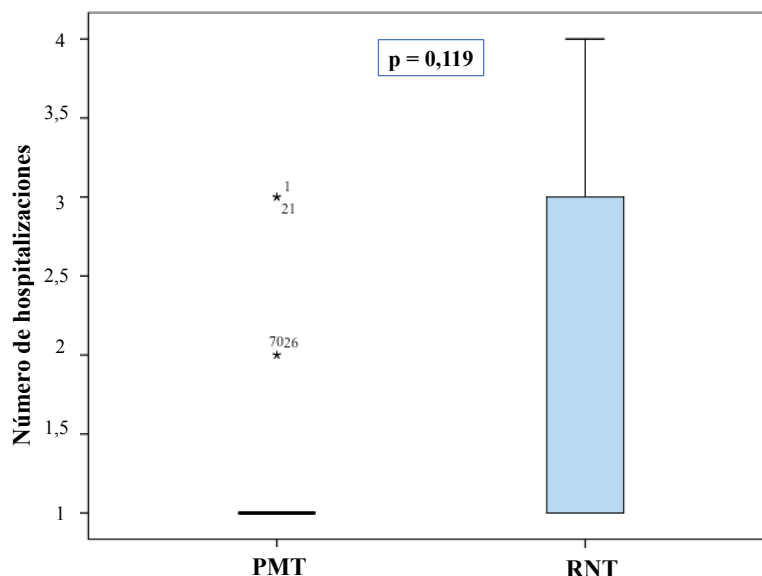


Figura 66. Número de hospitalizaciones por motivo respiratorio (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

En cuanto al tratamiento de mantenimiento para el control del asma, 23 (30,7%) niños en el grupo de PMT habían recibido tratamiento en algún momento de su vida, frente a 24 (32%) en el grupo de RNT ($p=0,86$) (Figura 67).

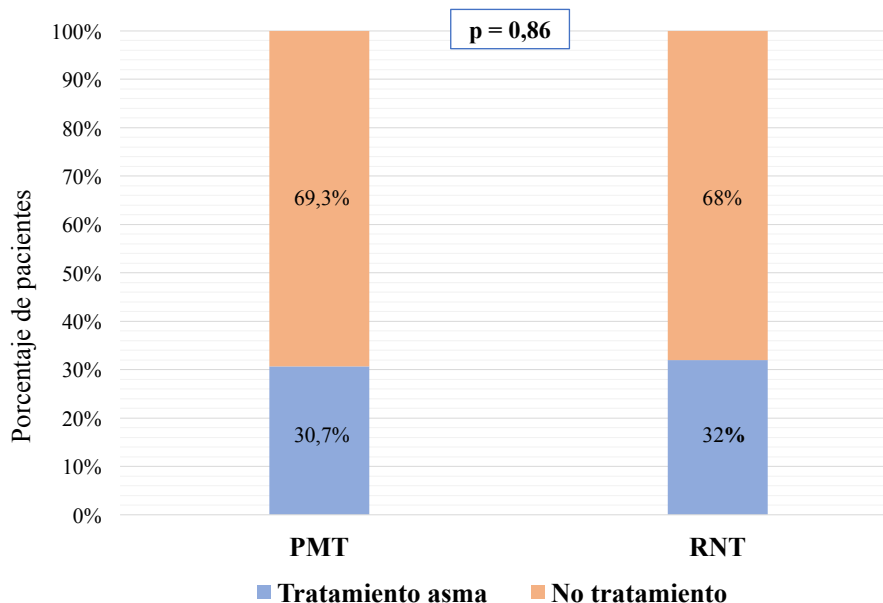


Figura 67. Necesidad de tratamiento de mantenimiento para el control del asma en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

No se encontraron diferencias en cuanto al tipo de tratamiento de mantenimiento recibido. En el grupo de PMT, 13 (17,3%) pacientes recibieron corticoides inhalados, 6 (8%) antileucotrienos y 4 (5,3%) pacientes ambos tratamientos. En el grupo de RNT, 10 (13,3%) pacientes recibieron corticoides inhalados, 9 (12%) pacientes antileucotrienos y 5 (6,7%) pacientes ambos tratamientos ($p=0,657$) (Figura 68).

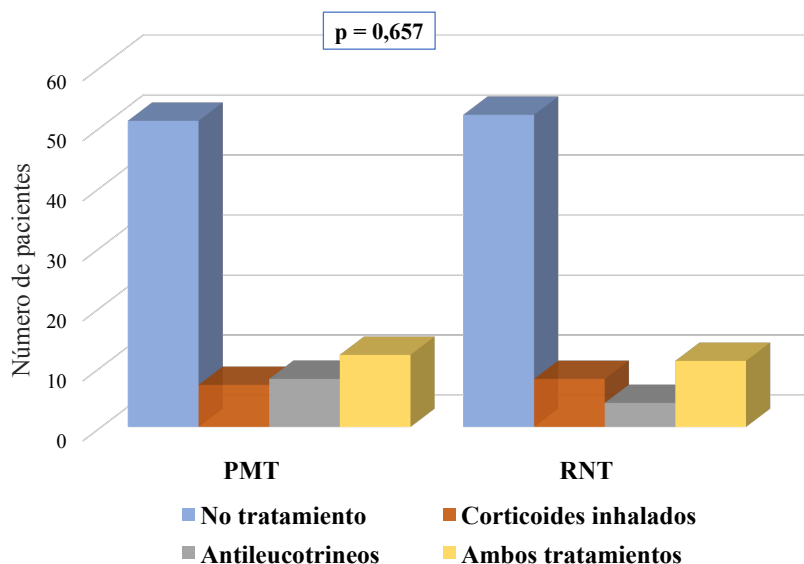


Figura 68. Tipo de tratamiento de mantenimiento para el control del asma recibido en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

La mediana de duración del tratamiento con corticoides inhalados fue 24 meses (RIC 7,5-30) en el grupo de PMT y 48 meses (RIC 12-48) en el grupo de RNT ($p=0,081$). La mediana de duración del tratamiento con antileucotrienos fue 33 meses (RIC 15-46,5) en los PMT y 36 meses (RIC 16,5-48) en el grupo de RNT ($p=0,862$). Por último, la media de duración de ambos tratamientos combinados fue 40 ± 16 meses en el grupo de PMT y 26 ± 14 meses en los RNT ($p=0,048$). La duración de los diferentes tratamientos recibidos queda reflejada en la Tabla 10.

Tabla 10. Duración en meses del tratamiento de mantenimiento para el control del asma en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

Duración del tratamiento (meses)	PMT n=75	RNT n=75	Valor p
Corticoides inhalados **	24 (RIC 7,5-30)	48 (RIC 12-48)	$p = 0,081$
Antileucotrienos **	33 (RIC 15-46,5)	36 (RIC 16,5-48)	$p = 0,862$
Corticoides inhalados y antileucotrienos *	40 ± 16	26 ± 14	$p = 0,048$

*Media \pm desviación estándar; ** Mediana (rango intercuartílico-RIC-).

RESULTADOS

6.4. ESTUDIO DE SENSIBILIZACIÓN A NEUMOALÉRGENOS

Se realizaron pruebas alérgicas a neumoalérgenos mediante *prick test* a 149 pacientes (75 PMT y 74 RNT), con resultado positivo en 33 (44%) de ellos en el grupo de PMT y 34 (45,9%) en el grupo de RNT ($p=0,811$) (Figura 69).

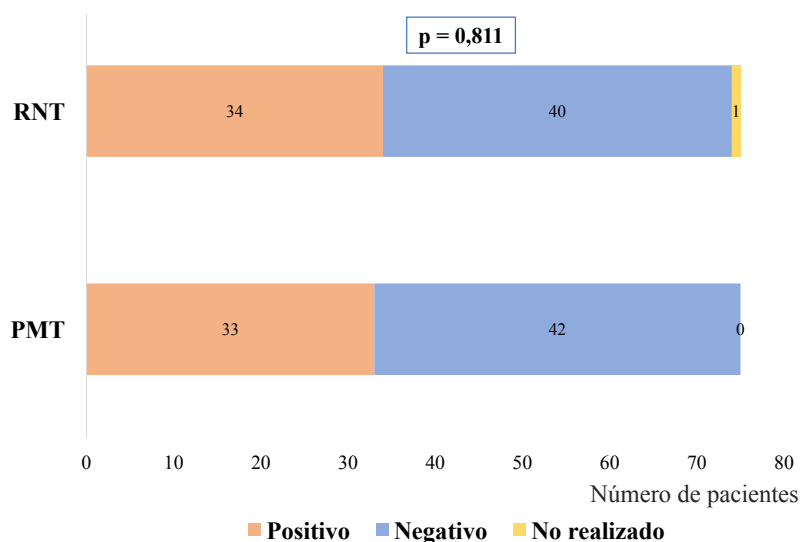


Figura 69. Resultados de las pruebas alérgicas (*prick test*) a neumoalérgenos en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

De los pacientes con pruebas alérgicas positivas, presentaron sensibilización a los ácaros 2 (2,7%) PMT y 3 (4,1%) RNT ($p=0,681$); a los hongos 9 (12%) PMT y 6 (8,1%) RNT ($p=0,43$); a los pólenes 31 (41,3%) PMT y 33 (44,6%) RNT ($p=0,688$) y a los epitelios 15 (20%) PMT y 14 (18,9%) RNT ($p=0,868$) (Figura 70).

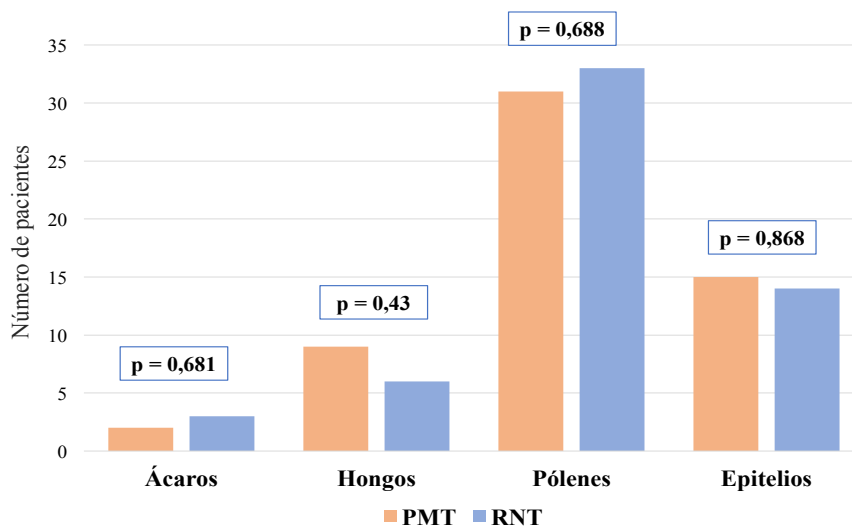


Figura 70. Positividad frente a los distintos neumoalérgenos en las pruebas alérgicas (*prick test*) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

6.5. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ASMA

En el análisis bivariado, el diagnóstico de asma actual (respuesta afirmativa a la pregunta número 2 del cuestionario ISAAC) se relacionó con las gestaciones múltiples ($p=0,021$), la ausencia de maduración pulmonar ($p=0,013$), la necesidad de asistencia respiratoria ($p=0,003$), los antecedentes familiares de asma ($p=0,027$), la hospitalización por causa respiratoria ($p=0,048$), la sensibilización a neuroalérgenos ($p<0,001$), el diagnóstico médico de asma (pregunta número 6 del cuestionario ISAAC) ($p=0,001$), la necesidad de tratamiento de mantenimiento para el control del asma ($p<0,001$) y el valor de $FEV_1 < 80\%$ ($p=0,001$). Por otro lado, el antecedente diagnóstico médico de asma en algún momento (pregunta número 6) se relacionó con la necesidad de asistencia respiratoria ($p=0,019$), los antecedentes familiares de atopia ($p=0,002$) y asma ($p=0,025$), la hospitalización por causa respiratoria ($p=0,001$), la sensibilización a neuroalérgenos ($p=0,001$), la necesidad de tratamiento de mantenimiento para el control del asma ($p<0,001$) y el valor de $FEV_1 < 80\%$ ($p=0,008$).

En el análisis multivariante, el diagnóstico de asma actual y de asma en algún momento mantuvo su asociación de manera independiente con la asistencia respiratoria en el periodo neonatal y la sensibilización alérgica evaluada mediante la positividad del *prick test* a algún neuroalérgeno (Tabla 11).

Tabla 11. Variables asociadas de manera independiente con el asma.

	Asma actual		Diagnóstico de asma	
	Valor p	OR ajustada (IC 95%)	Valor p	OR ajustada (IC 95%)
Asistencia respiratoria en el periodo neonatal	p = 0,009	OR ajustada 4,7 (IC 95% 1,5-15,2)	p = 0,032	OR ajustada 2,9 (IC 95% 1,1-7,7)
Sensibilización alérgica	p = 0,004	OR ajustada 5,6 (IC 95% 1,7-18,3)	p < 0,001	OR ajustada 4,8 (IC 95% 2,2-10,6)
Antecedentes familiares de asma	p = 0,062	OR ajustada 2,7 (IC 95% 0,9-7,9)	p = 0,09	OR ajustada 2,1 (IC 95% 0,9-4,9)

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza.

RESULTADOS

6.6. PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

Los resultados obtenidos en la espirometría basal y en la espirometría tras la administración de 400 mcg de salbutamol se resumen en las Tablas 12 y 13, respectivamente.

Tabla 12. Resultados en la espirometría basal en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

	PMT n=73	RNT n=74	Valor p
FEV₁ (%) predicho **	101,5 (RIC 89,5-110,9)	99,3 (RIC 89,2-107,3)	p = 0,914
FEV₁ z-score **	0,1 [RIC (-0,9)-0,9]	-0,1 [RIC (-0,9)-0,6]	p = 0,955
FEV₁ < 80%	7 (9,5%)	3 (4%)	p = 0,209
CVF (%) predicho **	101,5 (RIC 88,8-108,5)	101,6 (RIC 95,5-109,7)	p = 0,214
CVF z-score **	0,2 [RIC (-0,7)-0,8]	0,1 [RIC (-0,4)-0,8]	p = 0,547
CVF < 80 %	6 (8,2%)	0	p = 0,013 OR ND
FEV₁ (%) / CVF (%) predicho*	99,4 ± 8,9	96,7 ± 10	p = 0,077
FEV₁ / CVF z-score*	-0,1 ± 1,2	-0,3 ± 1,3	p = 0,071
FEV₁ (%) / CVF (%) ≤ 80 %	3 (4,1%)	4 (5,4%)	p = 1
FEF₂₅₋₇₅ (%) predicho**	98,4 (RIC 85,8-119,2)	93,9 (RIC 77,5-112,6)	p = 0,341
FEF₂₅₋₇₅ z-score *	-0,1 ± 1,1	-0,2 ± 1,2	p = 0,579
FEF₂₅₋₇₅ < 65%	7 (9,5%)	6 (8,1%)	p = 0,78

FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF, capacidad vital forzada; FEF₂₅₋₇₅, flujo espiratorio entre el 25-75% de la capacidad vital forzada; OR, *odds ratio*; ND, no disponible. *Media ± desviación estándar; ** Mediana (rango intercuartílico-RIC).

Tabla 13. Resultados en la espirometría tras la prueba broncodilatadora en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

	PMT n=73	RNT n=73	Valor p
FEV₁ (%) postbroncodilatación predicho **	101,4 (RIC 88,1-109,3)	98,5 (RIC 88,8-109,9)	p = 0,977
FEV₁ postbroncodilatación z-score **	0,1 [RIC (-1)-0,8]	-0,1 [RIC (-0,9)-0,8]	p = 0,972
Prueba broncodilatadora positiva	3 (4,1%)	4 (5,4%)	p = 0,628

FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo. ** Mediana (rango intercuartílico-RIC-).

RESULTADOS

6.7. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR PEORES VALORES EN LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

El análisis bivariado de las variables que se asociaron significativamente con peores valores de FEV₁ y CVF se muestra en la Tabla 14.

El z-score de FEV₁ se relacionó con el asma actual (respuesta afirmativa a la pregunta número 2 del cuestionario ISAAC) (p=0,002), la presencia de sibilancias con el ejercicio físico (pregunta número 7) (p=0,003) y la necesidad de tratamiento de mantenimiento en algún momento de su vida (p=0,014). El FEV₁ < 80% se relacionó de forma significativa con el asma actual [p=0,001; OR 7,7 (IC 95% 2,3-25,2)], el antecedente de asma (pregunta número 6) [p=0,012; OR 5 (IC 95% 1,3-18,3)] y con la existencia de sibilancias con el ejercicio [p=0,006; OR 6 (IC 95% 1,9-18,9)]. El z-score de CVF se relacionó con el sexo varón (p=0,011) y el asma actual (p=0,023). Y la CVF < 80% con los PMT (p=0,013). Sin embargo, en el análisis multivariante, ninguna de ellas mantuvo su asociación independiente con una peor función pulmonar.

Tabla 14. Análisis bivariado del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (CVF).

	Valor p OR (IC 95%)			
	FEV ₁ z-score	FEV ₁ < 80 %	CVF z-score	CVF < 80 %
PMT				p = 0,013 OR ND
Sexo varón	p = 0,062		p = 0,011	
Asma actual	p = 0,002	p = 0,001 OR 7,7 (IC 95% 2,3-25,2)	p = 0,023	
Diagnóstico de asma		p = 0,012 OR 5 (IC 95% 1,3-18,3)		p = 0,073 OR 4,2 (IC 95% 0,9-22,4)
Sibilancias con el ejercicio	p = 0,03	p = 0,006 OR 6 (IC 95% 1,9-18,9)		
Tratamiento de mantenimiento en algún momento	p = 0,014			p = 0,077 OR 4,4 (IC 95% 0,8-23,1)

PMT, prematuridad moderada y tardía; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza.

7. VALORACIÓN CARDIOVASCULAR

7.1. PRESIÓN ARTERIAL

No se encontraron diferencias significativas en las cifras de PA entre ambos grupos. La mediana de PAS en el grupo de PMT fue 113 mmHg (RIC 105-118) y en el de RNT 115 mmHg (RIC 108-121) ($p=0,064$). La mediana del valor z-score de PAS fue 0,4 DE [RIC (-0.3) - 1] en los PMT y 0,4 DE [RIC (-0.2) - 1] en los RNT ($p=0,434$) (Figura 71).

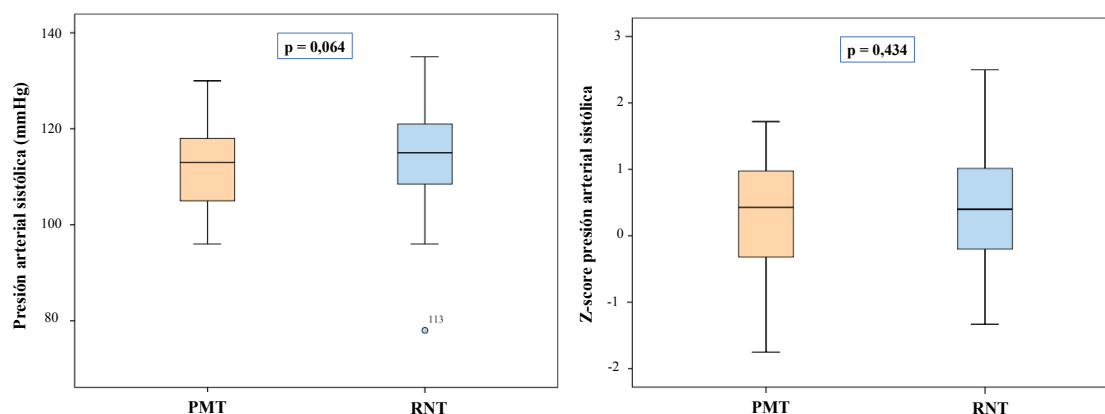


Figura 71. Presión arterial sistólica y su z-score (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

La mediana de PAD fue 68 mmHg (RIC 64-74) en el grupo de los PMT y 68 mmHg (RIC 66-72) en el de RNT ($p=0,614$), siendo el z-score de PAD $0,5 \pm 0,6$ DE en los pacientes PMT y $0,4 \pm 0,5$ DE en los RNT ($p=0,426$) (Figura 72).

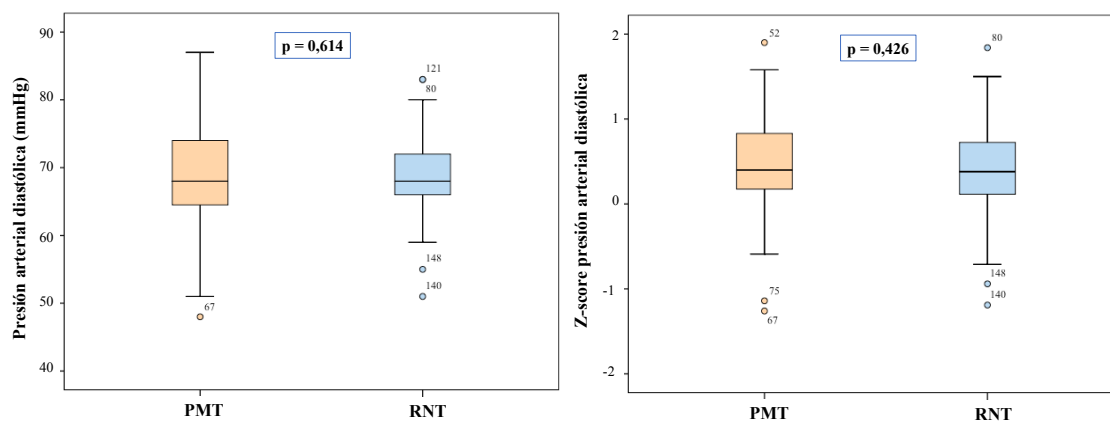


Figura 72. Presión arterial diastólica (mediana y rango intercuartílico) y su z-score (media y desviación estándar) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

Tres (4%) pacientes con antecedente de prematuridad moderada y tardía y 4 (5,3%) pacientes RNT presentaron hipertensión arterial, definido como cifras de PAS y/o PAD \geq percentil 95 ($p=1$) (Figura 73).

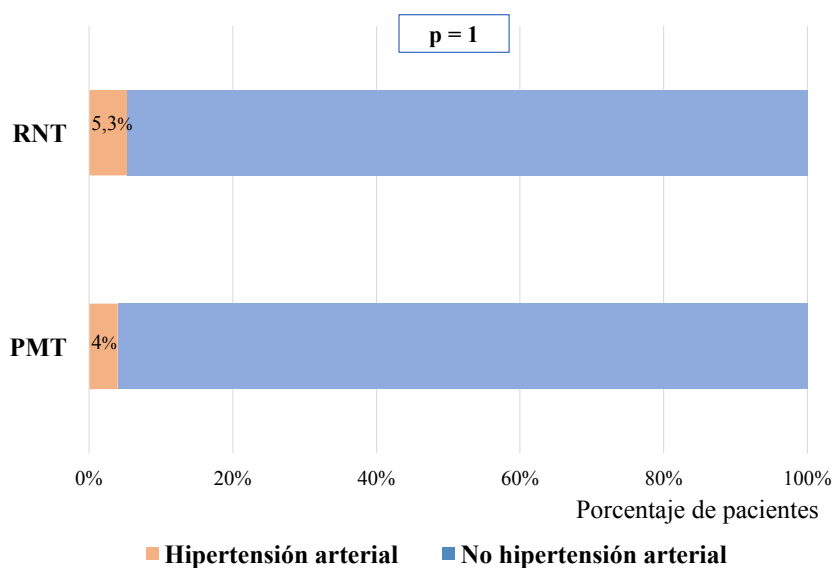


Figura 73. Hipertensión arterial (cifras \geq percentil 95) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

7.2. EJERCICIO FÍSICO

En cuanto a la realización de ejercicio físico, el grupo de adolescentes PMT refería realizar ejercicio físico 3 días a la semana (RIC 3) y los RNT 2 días a la semana (RIC 1) ($p=0,017$) (Figura 74).

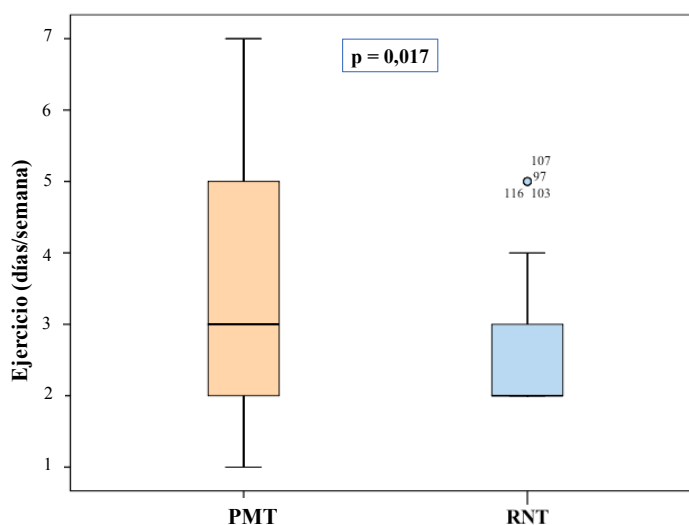


Figura 74. Número de días a la semana (mediana y rango intercuartílico) que realizan ejercicio físico los pacientes prematuros moderados y tardíos (PMT) y los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

7.3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE MENOR REALIZACIÓN DE EJERCICIO FÍSICO

En el análisis bivariado, las variables que se relacionaron con la menor realización de ejercicio físico fueron las gestaciones múltiples ($p=0,018$), el sexo varón ($p<0,001$), el diagnóstico de asma actual (respuesta afirmativa a la pregunta 2 del cuestionario ISAAC), el antecedente de diagnóstico médico de asma (pregunta número 6) y la necesidad de tratamiento de mantenimiento para el control del asma ($p=0,024$). En el análisis multivariante, se mantuvo la asociación con el sexo varón [$p=0,001$; OR ajustada 3,7 (IC 95% 1,7-8)], el diagnóstico de asma actual [$p=0,01$; OR ajustada 3,8 (IC 95% 1,4-10,6)] y los PMT [$p=0,011$; OR ajustada 2,8 (IC 95% 1,3-6,1)] (Tabla 15).

Tabla 15. Análisis multivariante de la relación entre el ejercicio físico y otras variables.

	Ejercicio físico	
	Valor p	OR ajustada (IC 95%)
Sexo varón	$p = 0,001$	OR ajustada 3,7 (IC 95% 1,7-8)
Asma actual	$p = 0,01$	OR ajustada 3,8 (IC 95% 1,4-10,6)
PMT	$p = 0,011$	OR ajustada 2,8 (IC 95% 1,3-6,1)

PMT, prematuros moderados y tardíos; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza.

7.4. MORFOLOGÍA Y FUNCIÓN CARDIACA

7.4.1. Morfología del ventrículo derecho

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en los datos obtenidos en la valoración de la morfología del VD que se recogen en la Tabla 16.

Tabla 16. Morfología del ventrículo derecho en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

	PMT n=75	RNT n=74	Valor p
DDVD (mm) **	19,3 (RIC 17,9-21,4)	19,9 (RIC 18,3-22)	$p = 0,239$
Z-score DDVD *	$0,2 \pm 0,5$	$- 0,3 \pm 0,5$	$p = 0,601$

DDVD, diámetro diastólico del ventrículo derecho. *Media \pm desviación estándar; ** Mediana (rango intercuartílico-RIC-).

RESULTADOS

7.4.2. Función del ventrículo derecho

En la Tabla 17 se resumen los datos obtenidos en el estudio de la función del VD. Los PMT presentaron mayor valor de TAPSE ($23,2 \pm 2,8$ mm PMT vs. $22,3 \pm 2,3$ mm RNT; $p=0,025$) y su z-score ($0,6 \pm 1,6$ DE PMT vs. $-0,1 \pm 1,1$ DE RNT; $p=0,003$). Asimismo, la fracción de acortamiento resultó mayor en los PMT (37,8%, RIC 32,7-42,9) que en los RNT (30%, RIC 27-32) ($p<0,001$). No se encontraron diferencias entre ambos grupos en la valoración de la función diastólica del VD, salvo en el valor z-score de la relación E/A, que resultó mayor en los PMT (0,5 DE, RIC 0,1-1) en comparación con los RNT [0,1 DE, RIC (-1) - (-0,3)] ($p=0,002$).

Tabla 17. Función del ventrículo derecho (VD) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

	PMT n=75	RNT n=74	Valor p
TAPSE (mm) *	23,2 ± 2,8	22,3 ± 2,3	p = 0,025
Z-score TAPSE *	0,6 ± 1,6	-0,1 ± 1,1	p = 0,003
	n=69	n=67	
Fracción de acortamiento (%) **	37,8 (RIC 32,7-42,9)	30 (RIC 27-32)	p < 0,001
	n=74	n=74	
Onda S' (cm/s) **	14 (RIC 13-16)	14 (RIC 13-15)	p = 0,208
Z-score Onda S' *	0,1 ± 0,8	-0,1 ± 0,9	p = 0,074
Relación E/A **	1,9 (RIC 1,7-2,2)	1,8 (RIC 1,6-2,1)	p = 0,199
Z-score relación E/A **	0,5 (RIC 0,1-1)	0,1 [RIC (-0,3) - 0,8]	p = 0,002
	n=73	n=74	
Relación E/E' **	3,2 (RIC 2,7-4)	3,2 (RIC 2,8-3,8)	p = 0,937
Z-score relación E/E' *	-0,2 ± 0,6	-0,1 ± 0,7	p = 0,341
	n=74	n=74	
Índice MPI VD **	0,3 (RIC 0,3-0,4)	0,3 (RIC 0,3-0,3)	p = 0,763
Z-score índice MPI **	-0,7 [RIC (-1,1) - (-0,2)]	-0,7 [RIC (-1) - (-0,3)]	p = 0,957

TAPSE, movimiento anteroposterior del velo septal de la tricúspide; MPI, *myocardial performance index*.

*Media ± desviación estándar; ** Mediana (rango intercuartílico-RIC-).

RESULTADOS

7.4.3. Presión sistólica pulmonar estimada

Fue posible estimar la PSAP mediante el gradiente de insuficiencia tricuspídea en 36 pacientes, sin encontrarse diferencias significativas entre ellos (Tabla 18).

Tabla 18. Presión sistólica pulmonar (PSAP) estimada en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

	PMT n=19	RNT n=17	Valor p
PSAP (mmHg) *	23,8 ± 4	22,8 ± 4	p = 0,452

*Media ± desviación estándar.

7.4.4. Morfología del ventrículo izquierdo

Los datos obtenidos en la valoración de la morfología del VI se resumen en la Tabla 19. El valor del DDVI fue menor en los PMT (44,1 mm, RIC 42,2-46,5) que en los RNT (46 mm, RIC 43,6-48,9)(p=0,04), sin encontrarse diferencias en su z-score (-0,2 ± 0,8 DE PMT vs. -0,1 ± 0,8 DE RNT; p=0,624). El valor z-score de PPVId resultó mayor en los PMT (0,4 ± 0,7 DE) en comparación con los RNT (0,1 ± 0,9 DE) (p=0,037).

Tabla 19. Morfología del ventrículo izquierdo (VI) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

	PMT n=75	RNT n=75	Valor p
DDVI (mm) **	44,1 (RIC 42,2-46,5)	46 (RIC 43,6-48,9)	p = 0,04
Z-score DDVI *	-0,2 ± 0,8	-0,1 ± 0,8	p = 0,624
SIVd (mm) **	6,7 (RIC 5,8-7,6)	6,7 (RIC 6,1-7,6)	p = 0,334
Z-score SIVd *	-0,3 ± 0,7	-0,4 ± 1,1	p = 0,343
PPVId (mm) **	7 (RIC 6,6-7,8)	7,3 (RIC 6,3-7,9)	p = 0,664
Z-score PPVId*	0,4 ± 0,7	0,1 ± 0,9	p = 0,037

DDVI, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; SIVd, septo interventricular en diástole; PPVId, pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole. *Media ± desviación estándar; ** Mediana (rango intercuartílico-RIC-).

RESULTADOS

7.4.5. Función del ventrículo izquierdo

Los resultados obtenidos de la valoración de los parámetros de la función sistólica y diastólica del VI entre ambos grupos se recogen en la Tabla 20. El z-score de la onda S' fue mayor en los PMT (0,8 DE, RIC 0,1-1,1) en comparación con el de los RNT [0,4 DE, RIC (-0,1) - 0,9] (p=0,027). El valor z-score de la onda E resultó mayor en el grupo de PMT [0,4 DE, RIC (-0,2) - 1 PMT vs. 0,1 DE, RIC (-0,5) - 0,6 RNT; p=0,005], así como presentó mayor relación E/A [2, RIC 1,6-2,6 PMT vs. 1,7, RIC 1,5-2,2 RNT; p=0,002] y su z-score [0,1 DE, RIC (-0,6) - 1 PMT vs. -0,4 DE, RIC (-0,9) - 0,3 RNT; p=0,003].

Tabla 20. Función del ventrículo izquierdo (VI) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

	PMT n=75	RNT n=75	Valor p
Fracción de acortamiento (%) **	40 (RIC 37-45)	40 (RIC 37-43)	p = 0,529
Fracción de eyección (%) **	70 (RIC 68-75)	71 (RIC 67-75)	p = 0,44
Onda S' (cm/s) **	13 (RIC 12-14)	13 (RIC 12-14)	p = 0,6
Z-score onda S' **	0,8 (RIC 0,1-1,1)	0,4 [RIC (-0,1)-0,9]	p = 0,027
Onda E (cm/s) **	22 (RIC 20-23)	20 (RIC 18-22)	p = 0,054
Z-score onda E **	0,4 [RIC (-0,2) - 1]	0,1 [RIC (-0,5) - 0,6]	p = 0,005
Onda A (cm/s) **	8 (RIC 6-9)	8 (RIC 7-9)	p = 0,159
Z-score onda A **	0,8 [RIC (-0,2) - 1,4]	0,8 (RIC 0,2 - 1,4)	p = 0,524
Relación E/A **	2 (RIC 1,6-2,6)	1,7 (RIC 1,5-2,2)	p = 0,002
Z-score relación E/A **	0,1 [RIC (-0,6) - 1]	-0,4 [RIC (-0,9) - 0,3]	p = 0,003
Relación E/E' *	4 ± 0,7	4,3 ± 1,1	p = 0,079
Z-score relación E/E' **	-0,6 [RIC (-1) - (-0,3)]	-0,4 [RIC (-1,1) - 0,2]	p = 0,118

*Media ± desviación estándar; ** Mediana (rango intercuartílico-RIC-).

La función global del VI presentó un z-score del índice MPI septal mayor en los PMT (-0,8 DE, RIC (-1,2)-(-0,2)) que en los RNT (-1 DE, RIC (-1,5)-(-0,5)) (p=0,025). No se encontraron diferencias significativas en el índice del MPI lateral ni en su z-score entre ambos grupos. Los datos obtenidos de la función global se recogen en la Tabla 21.

RESULTADOS

Tabla 21. Función global (mediana y rango intercuartílico-RIC-) del ventrículo izquierdo en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

	PMT n=74	RNT n=74	Valor p
Índice MPI lateral **	0,2 (RIC 0,2-0,3)	0,2 (RIC 0,2-0,3)	p = 0,258
Z-score índice MPI lateral **	-1,1 [RIC (-1,6) - 0,6]	-1,1 [RIC (-1,4) - 0,6]	p = 0,453
Índice MPI septal **	0,3 (RIC 0,3-0,4)	0,3 (RIC 0,2-0,3)	p = 0,144
Z-score índice MPI septal **	-0,8 [RIC (-1,2) - (-0,2)]	-1 [RIC (-1,5) - (-0,5)]	p = 0,025

MPI, *myocardial performance index*.

7.5. RESULTADOS ANALÍTICOS METABÓLICOS

Los resultados analíticos se sintetizan en la Tabla 22. No se encontraron diferencias en ninguna de las variables estudiadas entre ambos grupos.

Tabla 22. Resultados analíticos en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

	PMT n=43	RNT n=36	Valor p
Colesterol (mg/dl) *	154 ± 26,6	151 ± 23,9	p = 0,588
	n= 24	n=25	
HDL (mg/dl) *	58,2 ± 9,8	56,2 ± 12,9	p = 0,536
LDL (mg/dl) *	80 ± 27,2	80,5 ± 18,4	p = 0,946
	n=36	n=31	
Triglicéridos (mg/dl) **	54,5 (RIC 43,7-86,5)	60 (RIC 51,2-83,2)	p = 0,485
	n=22	n=20	
HbA1c (%) **	5,2 (RIC 5,1-5,4)	5,3 (RIC 5,3-5,4)	p = 0,247

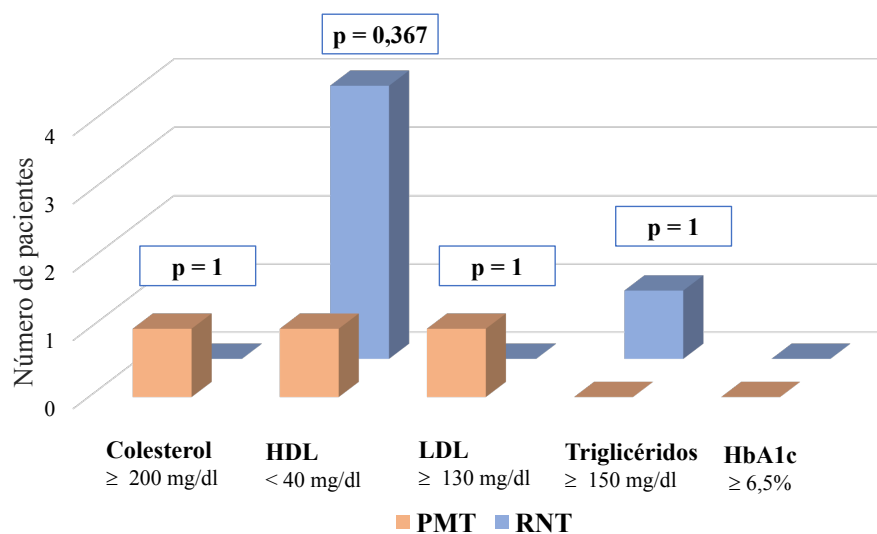
HDL, colesterol de alta densidad; LDL, colesterol de baja densidad; HbA1c, hemoglobina glicosilada.

*Media ± desviación estándar; ** Mediana (rango intercuartílico-RIC-).

En el grupo de PMT se detectó 1 (1,3%) paciente con hipercolesterolemia (colesterol \geq 200 mg/dl) y elevación de los niveles de LDL (\geq 130 mg/dl), que contaba además con antecedentes familiares de hipercolesterolemia, y otro paciente con alteración

RESULTADOS

de los niveles de HDL (< 40 mg/dl). En cuanto al grupo de RNT, 4 (5,3%) pacientes presentaron niveles de HDL alterados y 1 (1,3%) paciente hipertrigliceridemia (triglicéridos \geq 150 mg/dl). Ninguno con HbA1c alterada (\geq 6,5%) (Figura 75).



HDL, colesterol de alta densidad; LDL, colesterol de baja densidad; HbA1c, hemoglobina glicosilada.

Figura 75. Pacientes prematuros moderados y tardíos (PMT) y recién nacidos a término (RNT) con parámetros analíticos alterados.

8. VALORACIÓN DEL NEURODESARROLLO

En la encuesta sobre neurodesarrollo realizada, no se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos en la prevalencia de diagnóstico médico de TDAH que requiriese tratamiento de mantenimiento: 6 (8%) pacientes PMT vs. 2 (3%) pacientes RNT ($p=0,276$) (Figura 76).

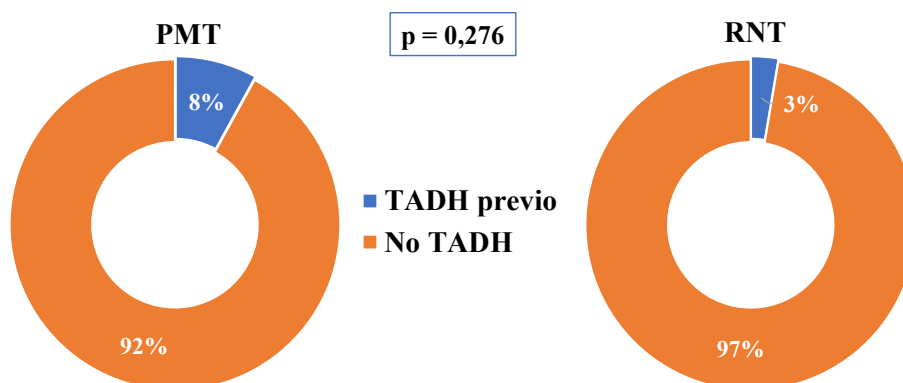


Figura 76. Diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

Referían dificultades del aprendizaje 20 (26,7%) pacientes en el grupo de PMT y 22 (29,3%) pacientes en el grupo de RNT ($p=0,716$) (Figura 77).

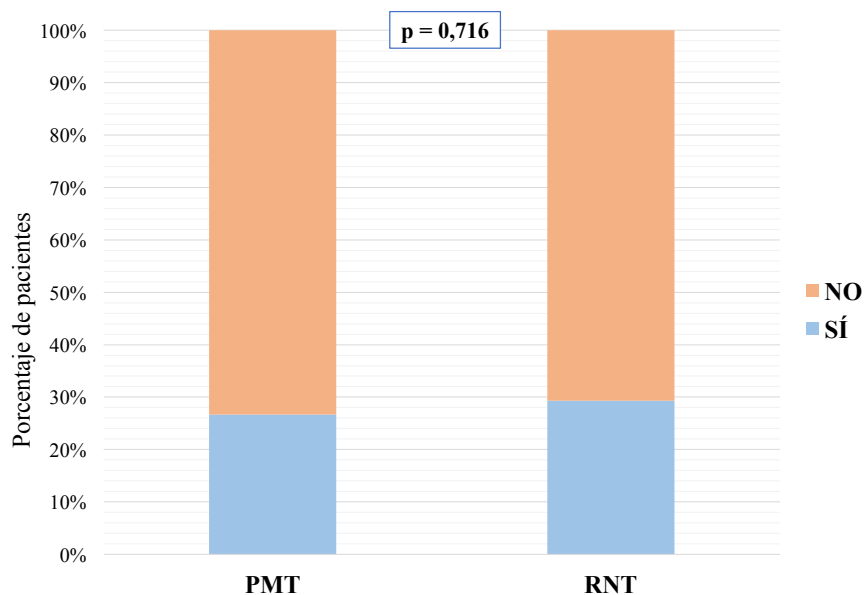


Figura 77. Dificultades del aprendizaje referidas en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

Precisaron apoyo escolar 15 (20%) pacientes del grupo de PMT y 16 (21,3%) pacientes del grupo de RNT ($p=0,84$) (Figura 78), mientras que necesitaron apoyo extraescolar 18 (24%) niños PMT y 23 (30,7%) niños RNT ($p=0,36$) (Figura 79).

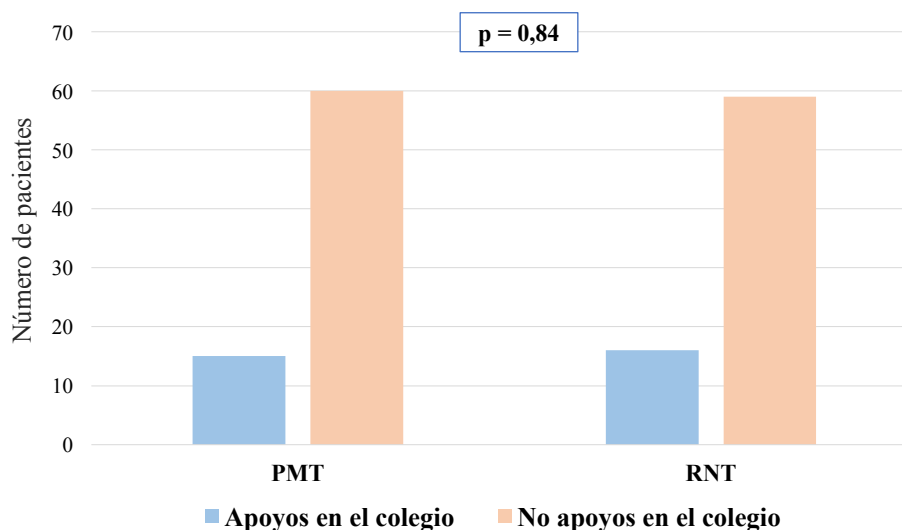


Figura 78. Apoyo escolar en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

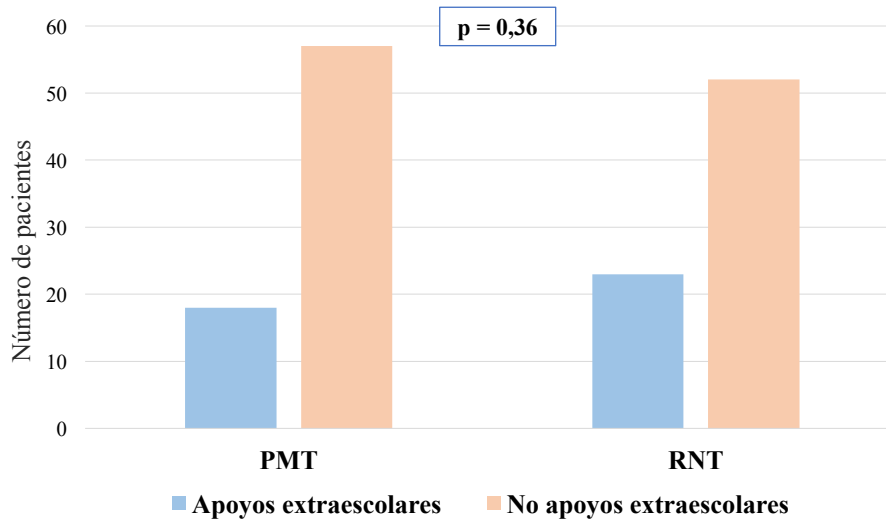


Figura 79. Apoyo extraescolar en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

No se encontraron diferencias con respecto a los problemas en las relaciones sociales: 3 (4%) en el grupo de PMT y ninguno en los RNT ($p=1$) (Figura 80).

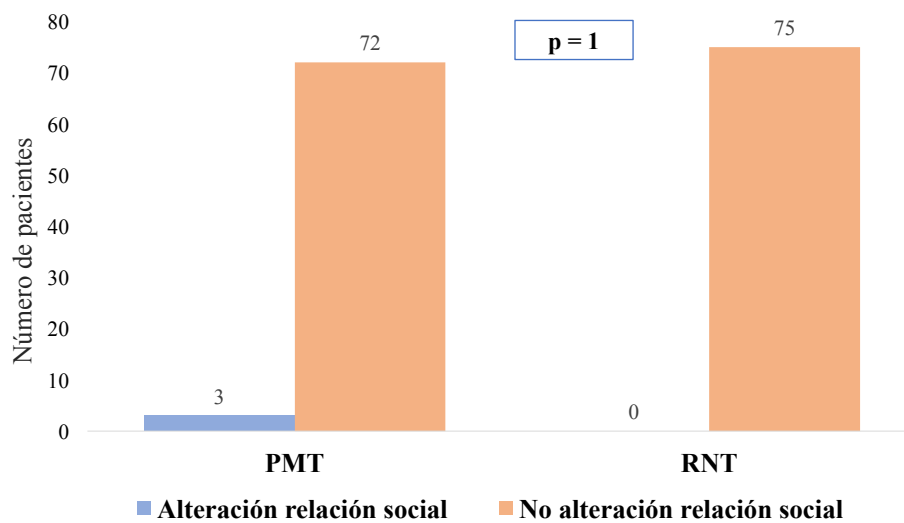


Figura 80. Problemas sociales en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

8.1. CUESTIONARIO DE CRIBADO PARA EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA DE ALTO RENDIMIENTO

Se realizó el cuestionario ASSQ a 74 PMT y 75 RNT, sin que se detectara ningún adolescente con puntuaciones en rango patológico (puntuaciones < 19).

RESULTADOS

La mediana de puntuación en el grupo de PMT fue 2,2 puntos (RIC 0,5-6,1) y en el grupo de RNT 2 puntos (RIC 0,5-4,5) ($p=0,292$) (Figura 81).

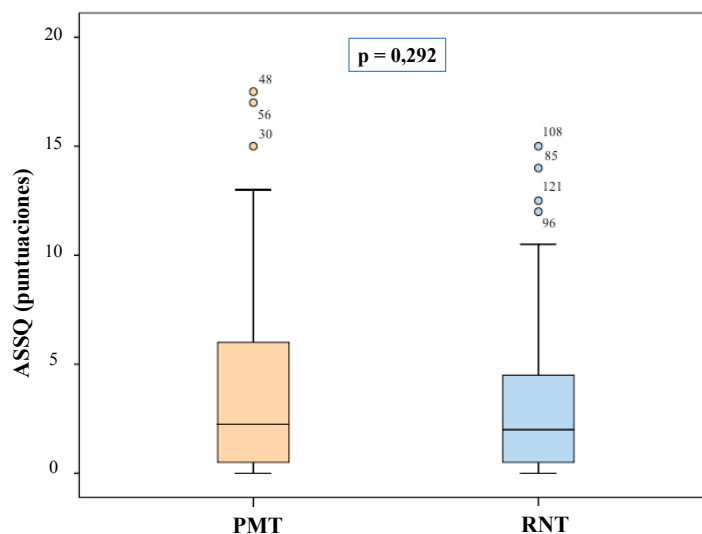


Figura 81. Puntuación (mediana y rango intercuartílico) en el cuestionario de cribado para el trastorno del espectro autista de alto rendimiento (ASSQ) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

8.2. TEST DE EVALUACIÓN DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

El test EDAH se realizó a 74 PMT y 75 RNT. Presentaron una puntuación global alterada (puntuaciones > 30) 3 (4,1%) pacientes del grupo de PMT y 3 (4%) pacientes del grupo de RNT ($p=1$) (Figura 82).

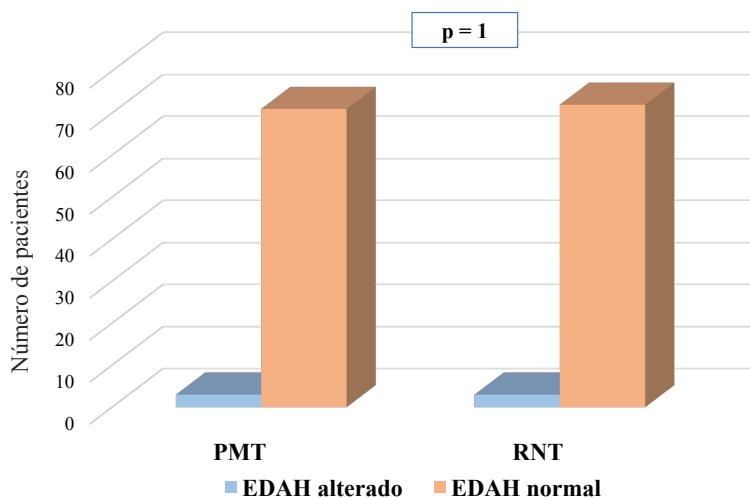


Figura 82. Puntuación global alterada (> 30 puntos) en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (EDAH) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

La mediana de puntuación fue similar en ambos grupos [5 puntos (RIC 1-11) PMT vs. 5 puntos (RIC 1-10) RNT; $p=0,933$] (Figura 83).

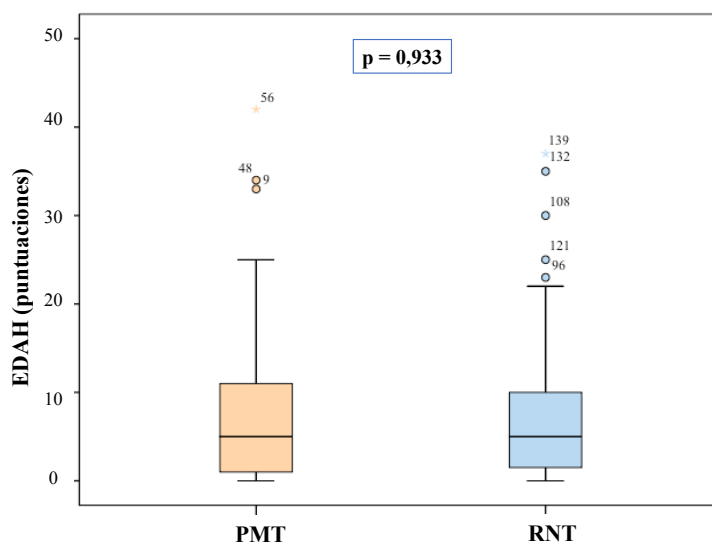
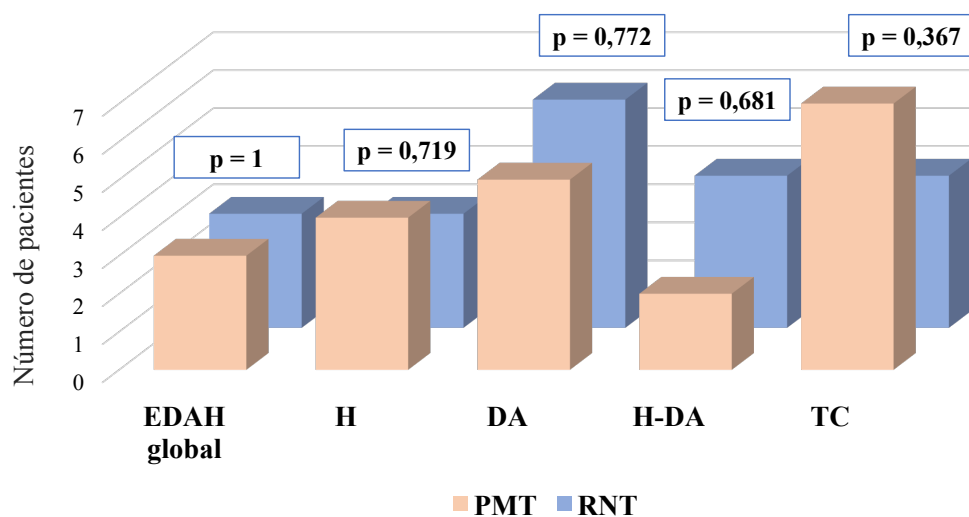


Figura 83. Puntuación (mediana y rango intercuartílico) en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (EDAHA) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

Atendiendo a las subescalas (Figura 84), se detectó una alteración en el subtipo de H (puntuaciones > 10) en 4 (5,4%) pacientes del grupo de PMT y 3 (4%) pacientes del grupo de RNT ($p=0,719$). La mediana de puntuación en la subescala de H resultó similar en ambos grupos, 1 punto (RIC 0-3) en los PMT y 1 punto (RIC 0-3) en los RNT ($p=0,858$) (Figura 85).



H, hiperactividad; DA, déficit de atención; TC, trastorno de conducta.

Figura 84. Alteración en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (EDAHA) global y por subtipos en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

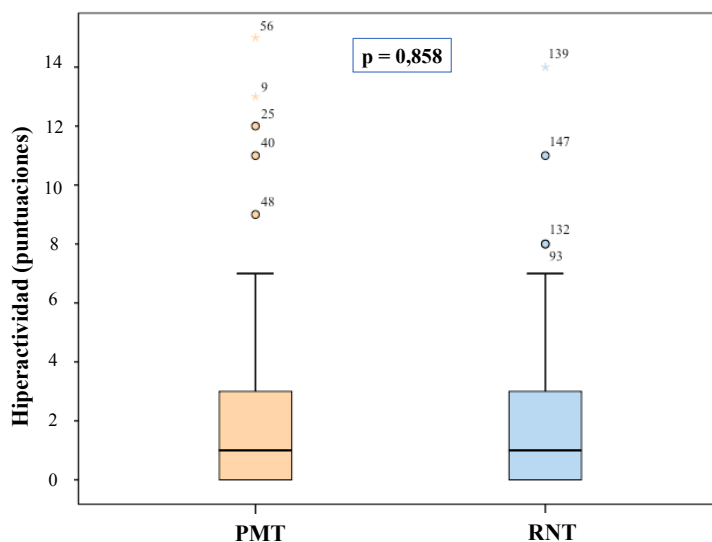


Figura 85. Puntuación (mediana y rango intercuartílico) en la subescala de hiperactividad en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

En la subescala de DA, 5 (6,8%) pacientes del grupo de PMT obtuvieron puntuaciones alteradas (puntuaciones > 10) y 6 (8%) pacientes del grupo de RNT ($p=0,772$) (Figura 84). La mediana de puntuación del subtipo DA fue 1 punto (RIC 0-4) en los PMT y 2 puntos (RIC 0-4) en los RNT ($p=0,57$) (Figura 86).

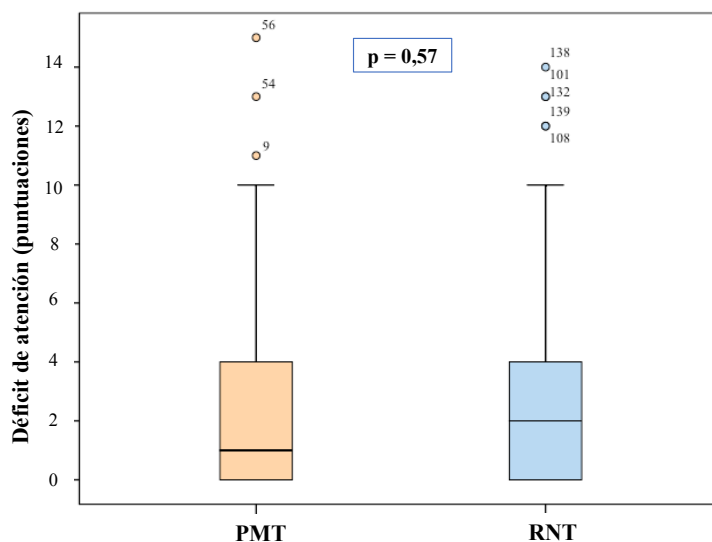


Figura 86. Puntuación (mediana y rango intercuartílico) en la subescala de déficit de atención en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

En el combinado H-DA, presentaron puntuaciones consideradas como alteradas (puntuaciones > 18) 2 (2,7%) niños PMT y 4 (5,3%) niños RNT ($p=0,681$) (Figura 84). La mediana de puntuación en esta subescala fue 3,5 puntos (RIC 1-7) en los PMT y 3 puntos (RIC 0-7) en los RNT ($p=0,998$) (Figura 87).

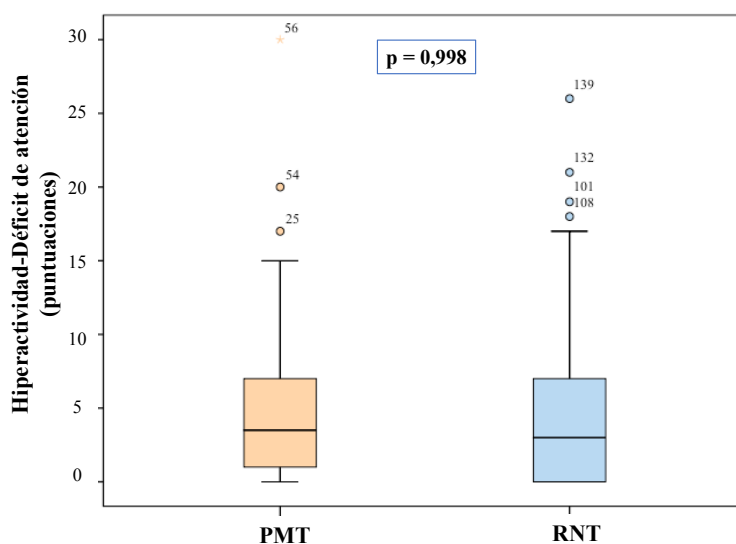


Figura 87. Puntuación (mediana y rango intercuartílico) en el subtipo combinado hiperactividad-déficit de atención en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

Por último, en la subescala de TC obtuvieron resultado alterado (puntuaciones > 11) 7 (9,5%) de los pacientes del grupo de PMT y 4 (5,3%) de los pacientes del grupo de RNT ($p=0,367$) (Figura 84). La mediana de puntuación en esta subescala TC fue 1 punto (RIC 0-4) en los PMT y 1 punto (RIC 0-3) en los RNT ($p=0,649$) (Figura 88).

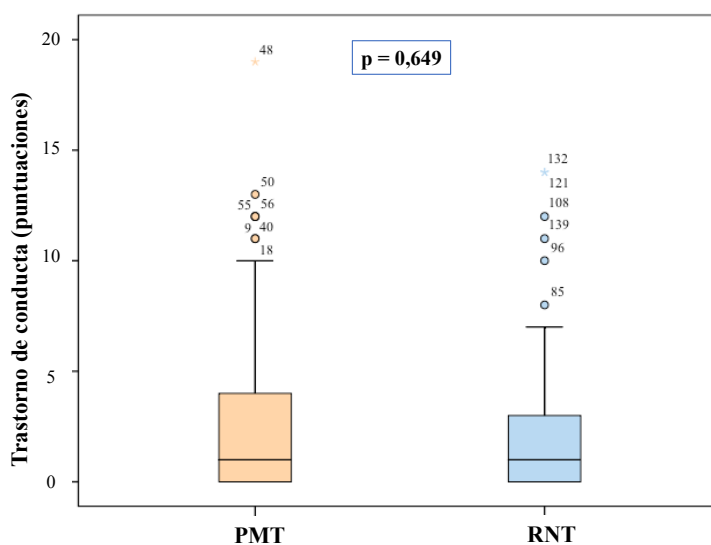


Figura 88. Puntuación (mediana y rango intercuartílico) obtenida en la subescala de trastorno de conducta en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT).

RESULTADOS

Excluyendo a los pacientes con diagnóstico previo de TADH (68 PMT y 73 RNT), obtuvieron una puntuación global alterada (puntuaciones > 30) en el test de EDAH 3 (4,4%) pacientes en el grupo de PMT y 1 (1,3%) pacientes en el grupo de RNT ($p=0,352$) (Figura 89), con una mediana de puntuación en el grupo de PMT de 4,5 puntos (RIC 1-8,7) y 5 puntos (RIC 1-10) en los RNT ($p=0,745$) (Figura 90).

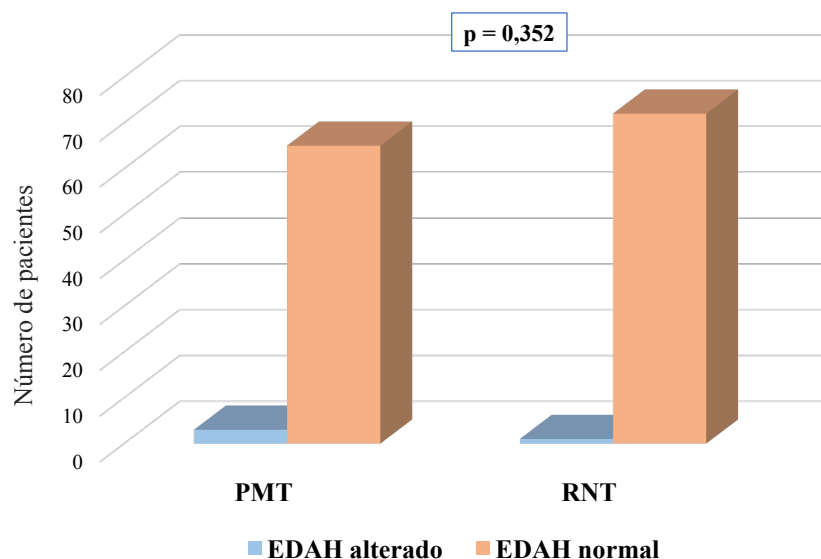


Figura 89. Test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (EDAH) global alterado (> 30 puntos) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT) sin diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

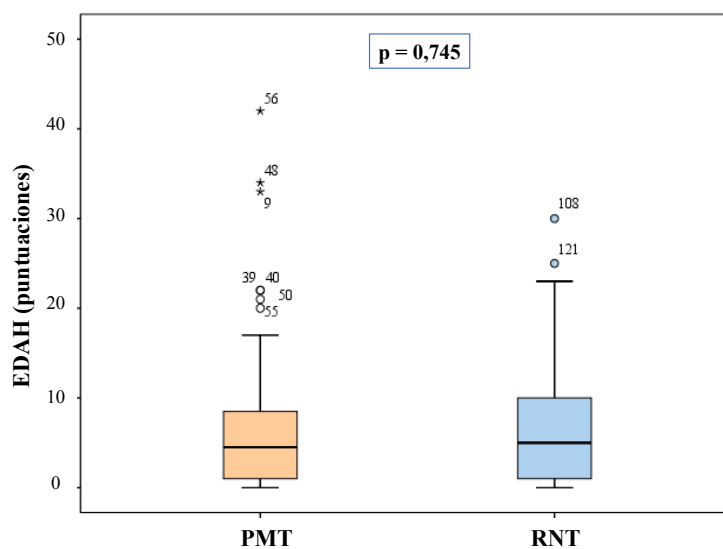
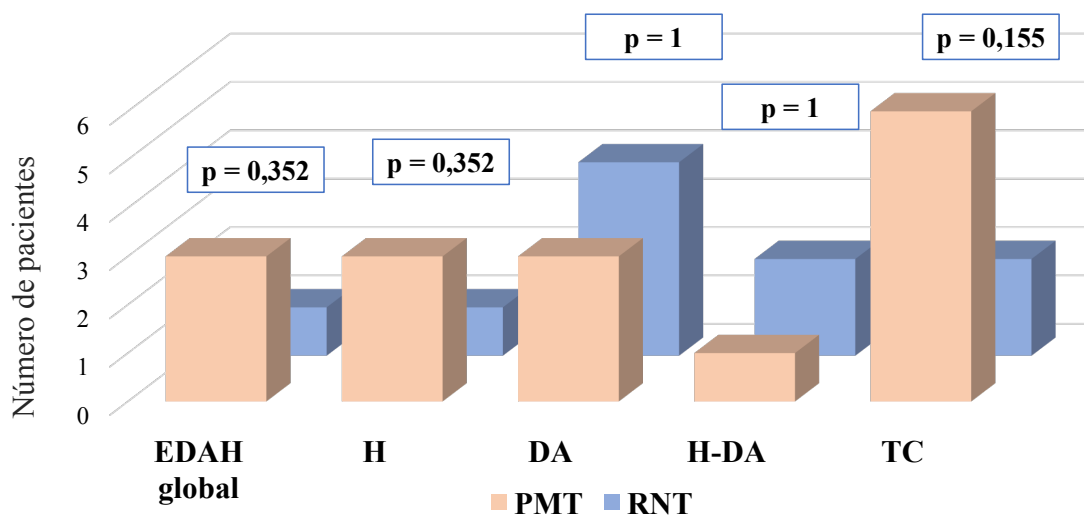


Figura 90. Puntuación (mediana y rango intercuartílico) en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (EDAH) en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT) sin diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

RESULTADOS

Atendiendo a las subescalas (Figura 91), presentaron alteración en el subtipo de H (puntuaciones > 10) en 3 (4,4%) pacientes del grupo de PMT y 1 (1,3%) paciente RNT ($p=0,352$). En la subescala de DA (puntuaciones > 10), 3 (4,4%) pacientes PMT y 4 (5,5%) pacientes RNT ($p=1$). En el combinado H-DA (puntuaciones > 18) 1 (1,4%) paciente PMT y 2 (2,7%) RNT ($p=1$). Por último, en el subtipo de TC (puntuaciones >11) 6 (8,8%) de los pacientes PMT y 2 (2,7%) de los pacientes del grupo de RNT ($p=0,155$).



H, hiperactividad; DA, déficit de atención; TC, trastorno de conducta.

Figura 91. Test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (EDAH) global alterado y por subtipos en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT) sin diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

La mediana de puntuación en la subescala de H resultó similar en ambos grupos, 1 punto (RIC 0-3) en los PMT y en los RNT ($p=0,921$), en la subescala DA fue 1 punto (RIC 0-3) en los PMT y 2 puntos (RIC 0-4) en los RNT ($p=0,309$), subescala H-DA fue 3 puntos (RIC 0,2-5,7) en los PMT y 3 puntos (RIC 0-7) en los RNT ($p=0,667$) y en la subescala TC fue 1 punto (RIC 0-3) en PMT y en RNT ($p=0,846$) (Figura 92).

RESULTADOS

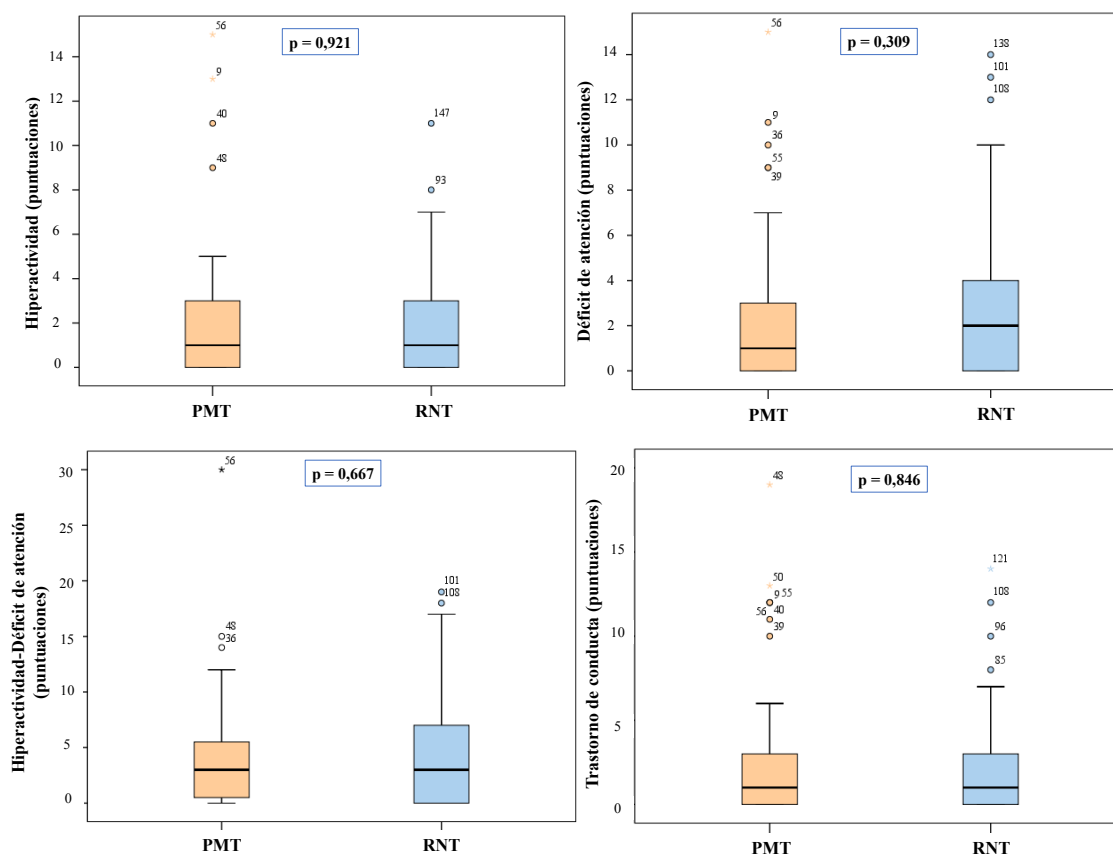


Figura 92. Puntuaciones (mediana y rango intercuartílico) en las subescalas en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en los prematuros moderados y tardíos (PMT) y en los recién nacidos a término (RNT) sin diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

8.3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL NEURODESARROLLO

En el análisis bivariado con las variables del periodo neonatal y neurológicas, la subescala TC del EDAH se relacionó con el sexo varón [$p=0,05$; OR 4,2 (IC 95% 1,1-18,8)], la presencia de dificultades en el aprendizaje [$p=0,007$; OR 4,4 (IC 95% 1,3-14,4)], la necesidad de apoyos en el colegio [$p=0,004$; OR 4,6 (IC 95% 1,5-14)], la relación social alterada [$p=0,014$; OR 10,8 (IC 95% 3,9-30)], el test de EDAH global alterado ($p<0,001$; OR ND) y la subescala DA alterada [$p=0,001$; OR 15 (IC 95% 5,4-41,6)]. En el análisis multivariante, la subescala TC del EDAH mantuvo su asociación con la presencia de dificultades en el aprendizaje con un valor cercano a la significación estadística [$p=0,06$; OR ajustada 6,3 (IC 95% 0,9-44,5)].

RESULTADOS

IVb. COMPARACIÓN DE LOS PREMATUROS MODERADOS CON LOS PREMATUROS TARDÍOS Y LOS RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO

En este apartado se comparan los pacientes menores de 34 semanas-PM-(n=17) y los mayores e iguales a 34 semanas de EG-PT-RNT-(n=133) (Figura 93).

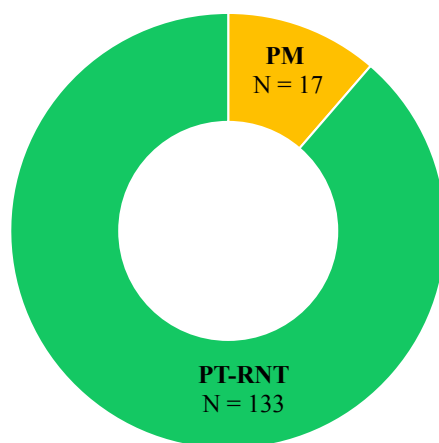


Figura 93. Distribución de los pacientes según la comparación de los prematuros moderados (PM) y de los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

No se observaron diferencias en cuanto al sexo entre ambos grupos. En el grupo de PM hubo 9 (52,9%) varones, mientras que en el grupo de PT-RNT 68 (51,1%) ($p=0,888$) (Figura 94).

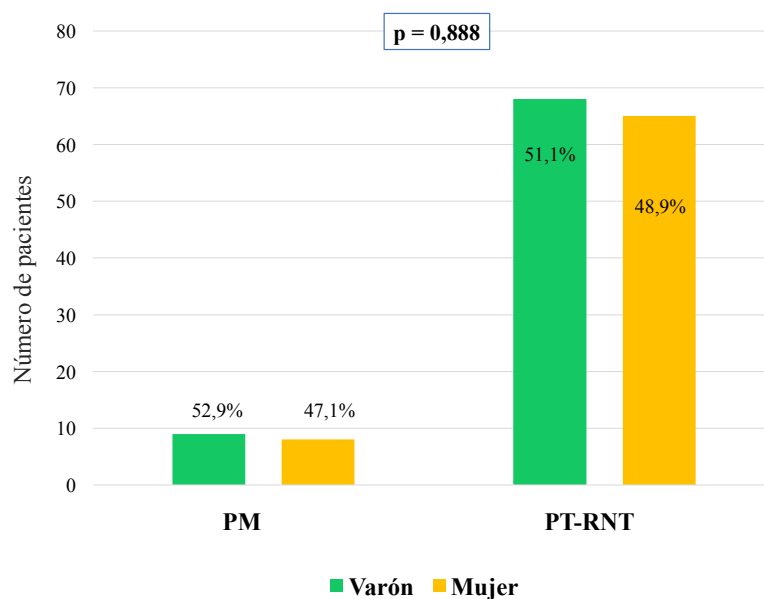


Figura 94. Distribución por sexo en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

La mediana de edad en el momento del estudio de los pacientes en el grupo de PM fue 13 años (RIC 12,5-14) y en el grupo de PT-RNT 13 años (RIC 13-14) ($p=0,997$) (Figura 95).

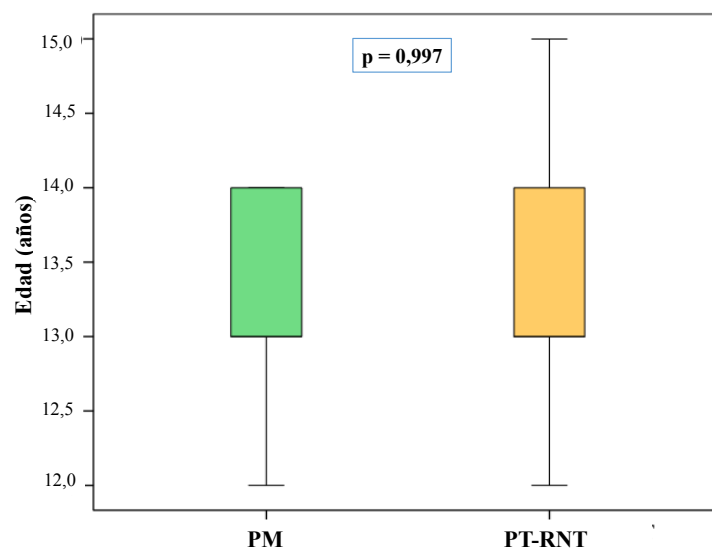


Figura 95. Edad de los pacientes (mediana y rango intercuartílico) en el estudio entre los prematuros moderados (PM) y los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

9. ETAPA GESTACIONAL

Los antecedentes gestacionales quedan resumidos en la Tabla 23.

En el grupo de PM 10 (58,8%) fueron gestaciones múltiples y 25 (18,8%) en el grupo de PT-RNT [$p<0,001$; OR 4,7 (IC 95% 1,9-11,4)] (Figura 96).

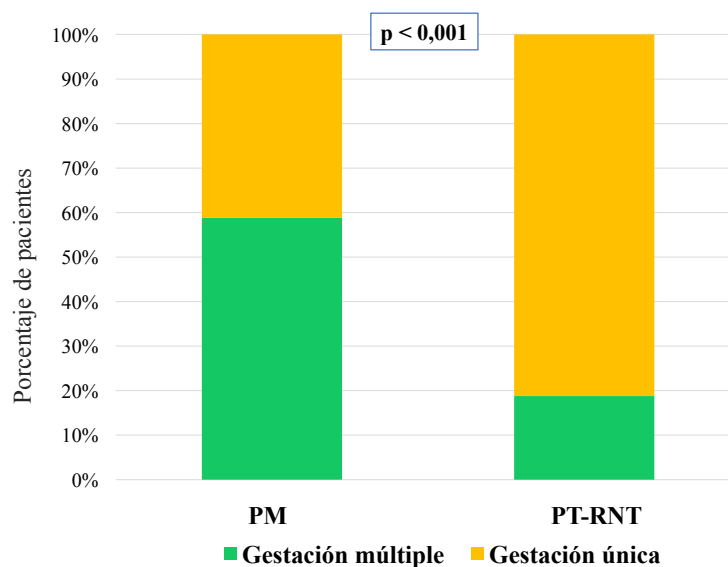


Figura 96. Incidencia de gestaciones múltiples entre los prematuros moderados (PM) y los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

Ningún paciente del grupo de PM presentó diagnóstico prenatal de CIR, mientras que 2 (1,5%) pacientes del grupo de PT-RNT presentaron diagnóstico de CIR ($p=1$). Tuvieron preeclampsia 2 (11,8%) gestantes en el grupo de PM y 11 (8,3%) gestantes en el grupo de PT-RNT ($p=0,644$).

Presentaron antecedente de corioamnionitis 3 (2,3%) pacientes PT-RNT y ninguno del grupo de PM, así como antecedente de diabetes gestacional 2 (11,8%) pacientes PM y 11 (8,3%) del grupo de PT-RNT ($p=0,644$).

En cuanto al tabaquismo materno en el embarazo, se reconoció en 4 (23,4%) gestantes del grupo de PM y 23 (17,3%) del grupo de PT-RNT ($p=0,511$).

Tabla 23. Antecedentes prenatales de los prematuros moderados (PM) en comparación con los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

	PM n=17	PT-RNT n=133	Valor p OR (IC 95%)
Gestaciones múltiples	10 (58,8%)	25 (18,8%)	$p < 0,001$ OR 4,7 (IC 95% 1,9-11,4)
CIR	0	2 (1,5%)	$p = 1$
Preeclampsia	2 (11,8%)	11 (8,3%)	$p = 0,644$
Corioamnionitis	0	3 (2,3%)	$p = 1$
Diabetes gestacional	2 (11,8%)	11 (8,3%)	$p = 0,644$
Tabaquismo materno	4 (23,4%)	23 (17,3%)	$p = 0,511$

CIR, crecimiento intrauterino retardado; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza.

La mediana de edad materna durante la gestación fue 33 años (RIC 31,5-34,5) en PM y 32 años (RIC 29-35) en PT-RNT ($p=0,327$) (Figura 97). No se detectaron diferencias según el riesgo de edad materno (≥ 40 y < 25 años), 1 (5,9%) en el grupo de PM y 1 (9%) en PT-RNT ($p=1$).

RESULTADOS

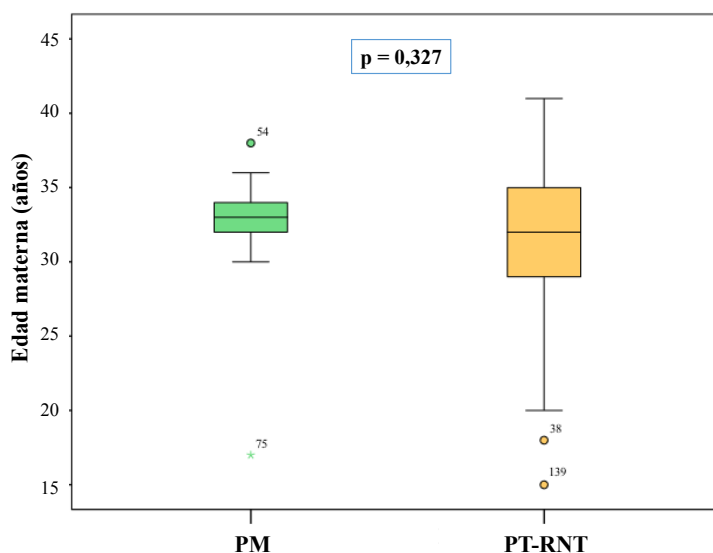


Figura 97. Edad materna al nacimiento (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

Se administró ciclo de corticoides antenatales en 14 (82,4%) pacientes PM y 6 (4,5%) pacientes PT-RNT [$p < 0,001$; OR 30,3 (IC 95% 9,6-96,2)], recibiendo maduración pulmonar completa 5 (29,4%) PM y 2 (1,5%) PT-RNT (Figura 98).

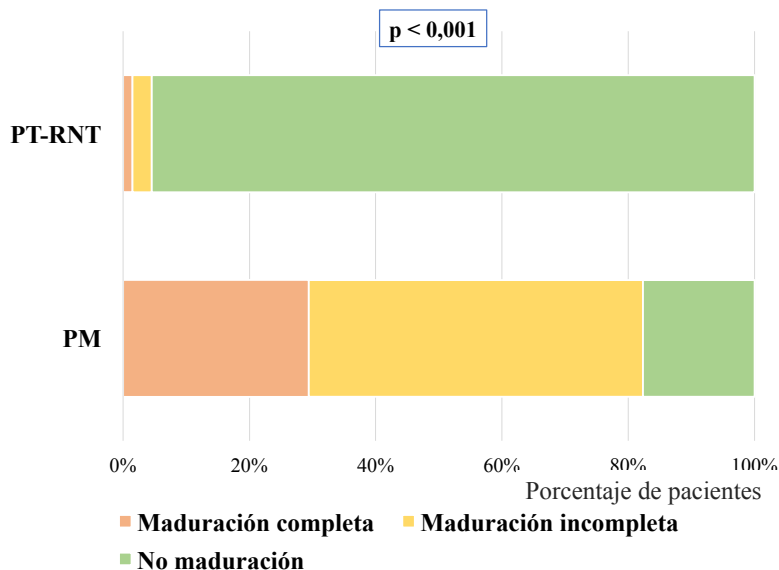


Figura 98. Maduración pulmonar con corticoides antes del parto en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

10. ETAPA NEONATAL

La mediana de EG al nacimiento en el grupo de PM fue 32 semanas (RIC 32-33) menor que en el grupo de PT-RNT 37semanas (RIC 35,5-39) ($p < 0,001$) (Figura 99).

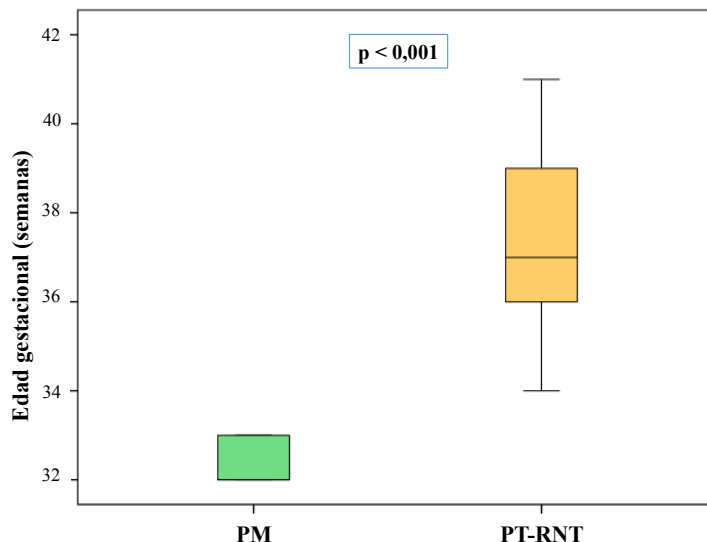


Figura 99. Edad gestacional (mediana y rango intercuartílico) de los prematuros moderados (PM) y de los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

En el grupo de PM, nacieron por parto eutócico 6 (35,3%) pacientes, 2 (11,8%) por parto instrumental y 9 (52,9%) por cesárea. En el grupo de PT-RNT, 79 (59,4%) pacientes nacieron por parto eutócico, 10 (7,5%) por parto instrumental y 44 (33,1%) por cesárea ($p = 0,168$) (Figura 100).

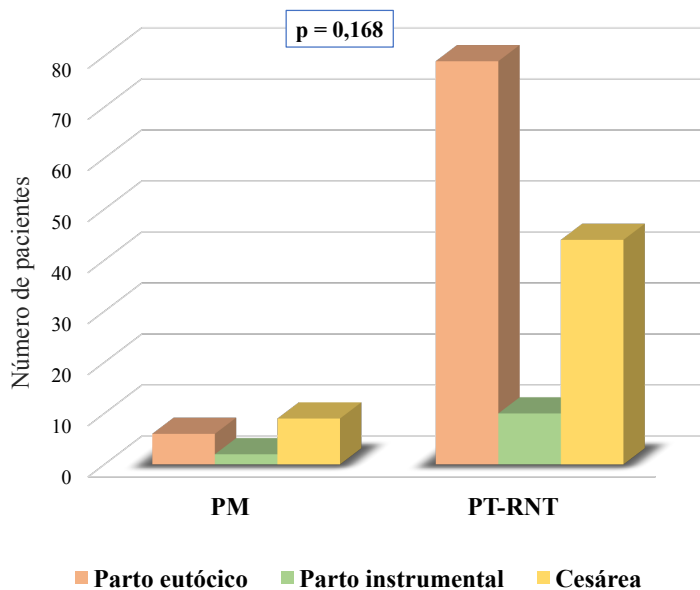


Figura 100. Tipo de parto en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

Se encontraron diferencias significativas en la puntuación del test de Apgar al minuto de vida ($p=0,005$) y a los 5 minutos ($p=0,003$), siendo en el grupo de los PM de 9 puntos (RIC 7-9) al minuto y 10 puntos (RIC 9-10) a los 5 minutos y en el grupo de PT-RNT 9 puntos (RIC 9-10) y 10 puntos (RIC 10-10), respectivamente (Figura 101).

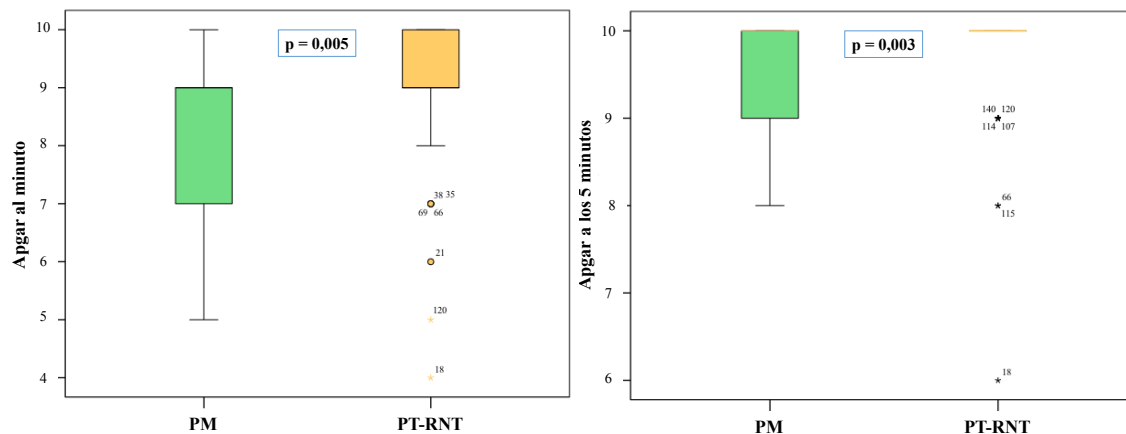


Figura 101. Puntuación Apgar al minuto y a los 5 minutos (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

Precisaron reanimación al nacer 11 (64,7%) pacientes PM y 34 (25,6%) pacientes PT-RNT [$p < 0,001$; OR 2,5 (IC 95% 1,7-4)] (Figura 102).

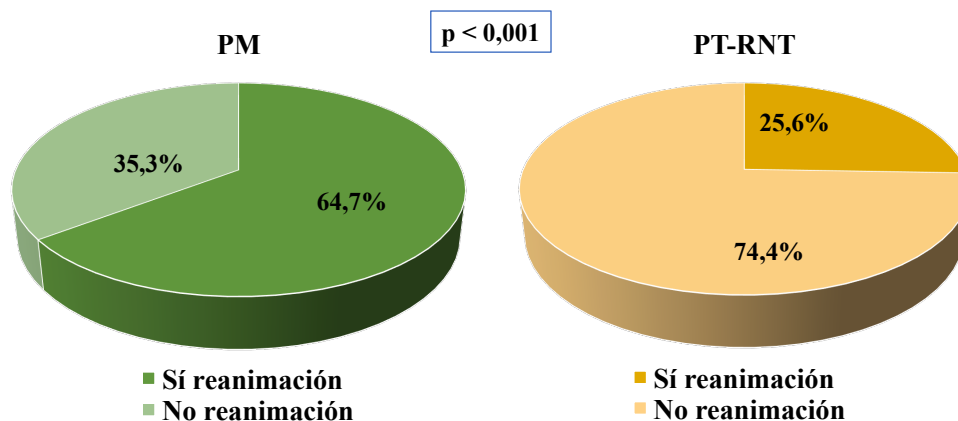


Figura 102. Necesidad de reanimación en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

En cuanto a la reanimación recibida en el grupo de PM, necesitaron aspiración de secreciones 1 (5,9%) paciente PM, oxígeno indirecto 2 (11,8%) pacientes, 5 (29,4%) se administró CPAP y 3 (17,6%) presión positiva intermitente. En el grupo de PT-RNT 9 (6,8%) pacientes necesitaron aspiración de secreciones, en 16 (12%) pacientes se administró oxigenoterapia indirecta, 3 (2,3%) se estabilizó con CPAP, 5 (3,8%) precisó presión positiva intermitente y 1 (0,8%) paciente requirió intubación.

RESULTADOS

Ningún paciente en ambos grupos precisó fármacos durante la reanimación ($p < 0,001$) (Figura 103).

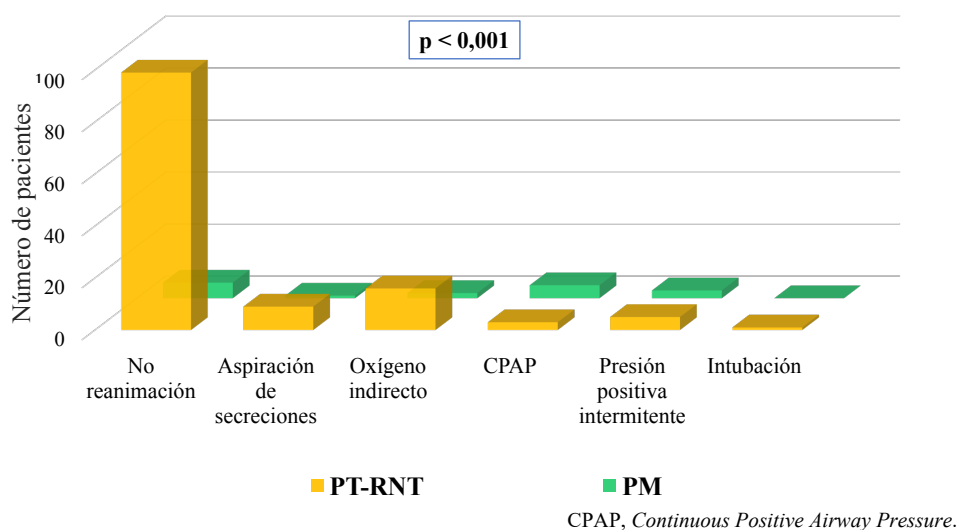


Figura 103. Tipo de reanimación al nacimiento en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

En nuestra muestra se administró surfactante a 2 pacientes, uno del grupo de PM (32^{+4} semanas de EG) y otro del grupo de PT-RNT (36 semanas) ($p = 0,214$).

En el grupo de PM 2 (11,7%) pacientes fueron diagnosticados de EMH, 8 (47,1%) pacientes de TTRN y 7 (41,2%) pacientes sin patología respiratoria. Mientras que en el grupo de PT-RNT, 5 (3,7%) presentaron EMH, 9 (6,8%) TTRN y 119 (89,5%) sin patología respiratoria ($p < 0,001$) (Figura 104).

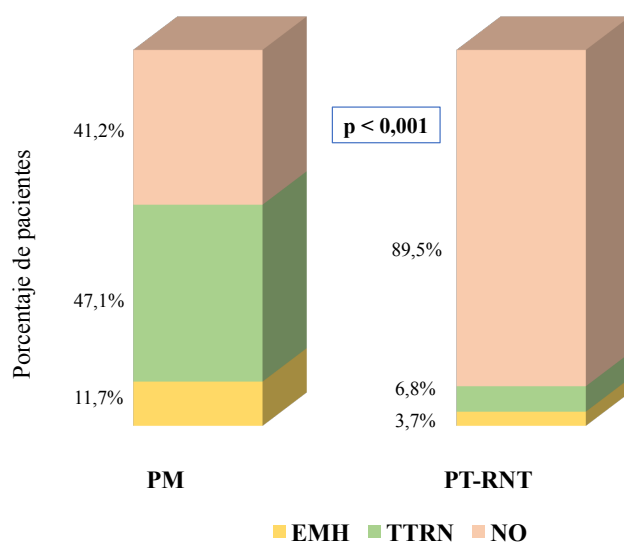


Figura 104. Enfermedad respiratoria en el periodo neonatal en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

Se encontraron diferencias significativas en la necesidad de asistencia respiratoria entre ambos grupos, precisando asistencia 9 (52,9%) pacientes en el grupo de PM y 16 (12%) en el grupo de PT-RNT [$p < 0,001$; OR 4,4 (IC 95% 2,3-8,4)] (Figura 105).

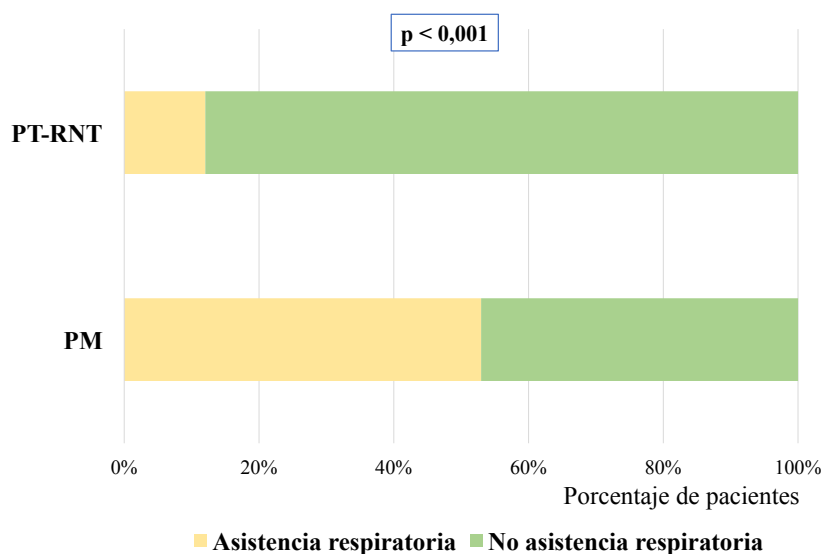


Figura 105. Necesidad de asistencia respiratoria en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

Con respecto al tipo de asistencia respiratoria, 8 (47,1%) pacientes en el grupo de PM y 7 (5,3%) en el grupo de PT-RNT requirieron VMNI [$p < 0,001$; OR 8,9 (IC 95% 3,7-21,5)] (Figura 106).

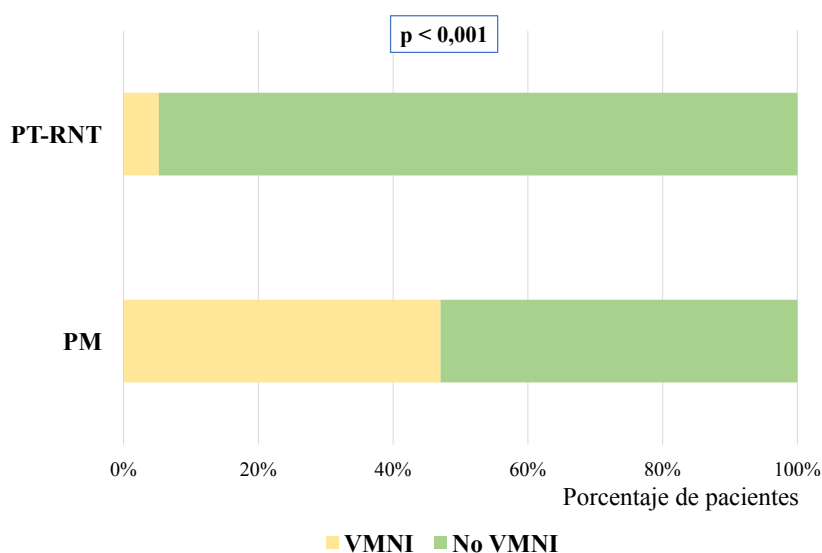


Figura 106. Asistencia respiratoria con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

La mediana de duración de la VMNI en el grupo de PM fue 18 horas (RIC 6,25-39) y en el grupo de PT-RNT 6 horas (RIC 3-18) ($p=0,199$) (Figura 107).

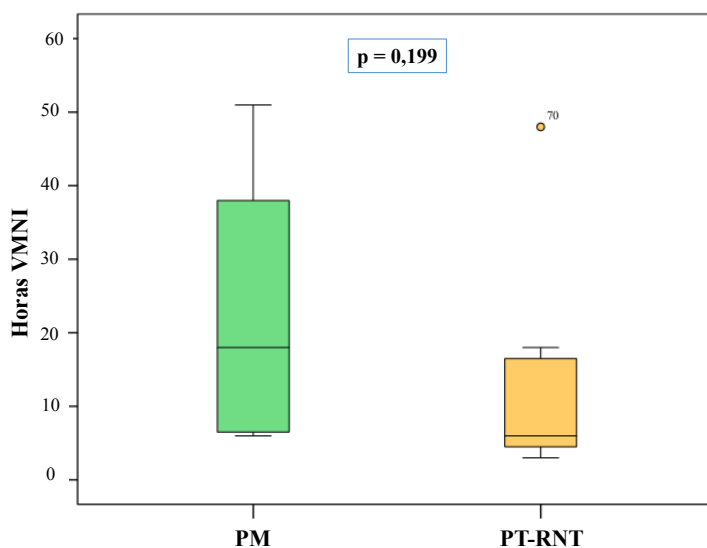


Figura 107. Duración en horas (mediana y rango intercuartílico) de la asistencia respiratoria con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

Dos pacientes precisaron VM en el estudio, 1 de cada grupo PM (5,8%) y PT-RNT (0,7%) ($p=0,214$) (Figura 108), con una duración de 15 horas el paciente PM y 120 horas el paciente PT-RNT ($p=0,317$).

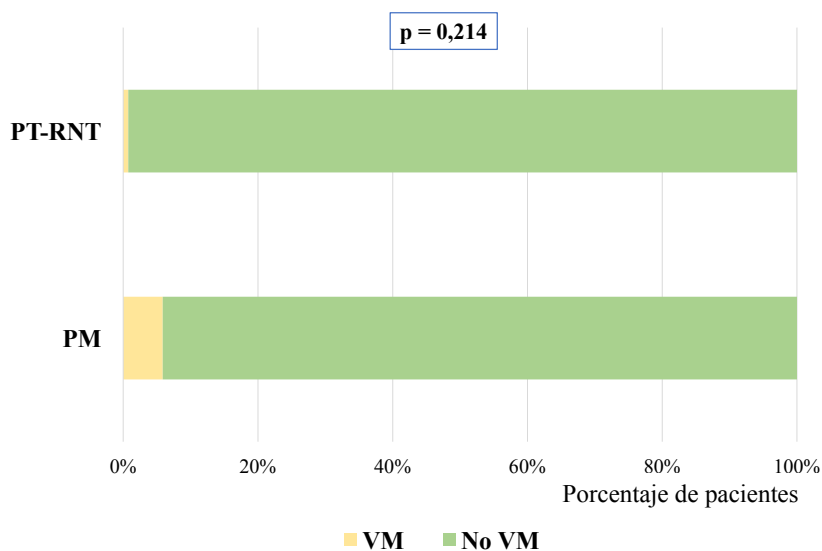


Figura 108. Asistencia respiratoria con ventilación mecánica invasiva (VM) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

Se administró oxigenoterapia con gafas nasales o con carpa a 3 (17,6%) pacientes PM y a 11 (8,3%) pacientes PT-RNT ($p=0,199$) (Figura 109), con una mediana de duración de 10 horas (RIC 6-35) en el grupo de PM y 6 horas (RIC 3-24) en el grupo de PT-RNT ($p=0,481$) (Figura 110).

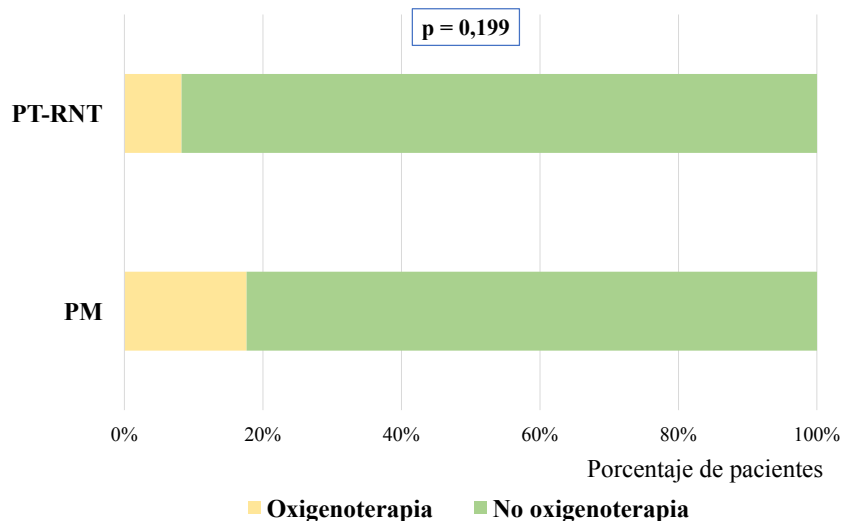


Figura 109. Necesidad de oxigenoterapia en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

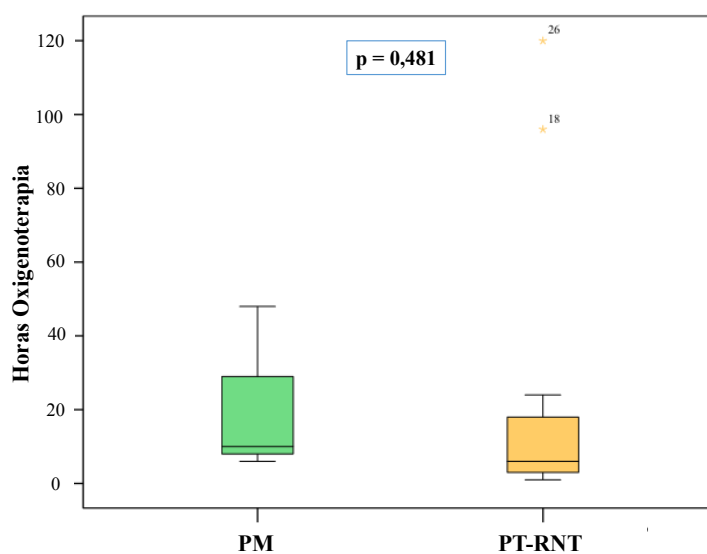


Figura 110. Duración en horas (mediana y rango intercuartílico) de la oxigenoterapia en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

La mediana de duración total de la asistencia respiratoria en el periodo neonatal en el grupo de PM fue 1 día (RIC 0,3-3,1) y en los PT-RNT 0,3 días (RIC 0,1-0,9) ($p=0,094$) (Figura 111), empleando una FiO_2 máxima 0,3 (RIC 0,2-0,5) en el grupo de PM y 0,3 (RIC 0,2-0,3) en el grupo de PT-RNT ($p=0,207$) (Figura 112).

RESULTADOS

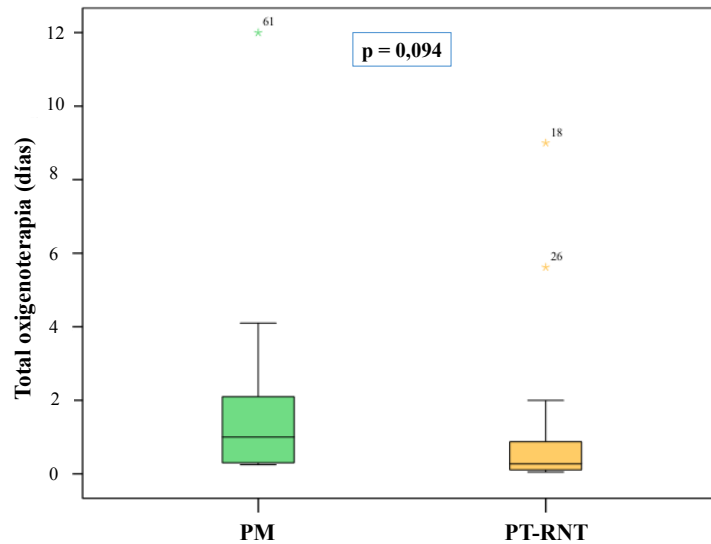


Figura 111. Duración total en días (mediana y rango intercuartílico) de la asistencia respiratoria en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

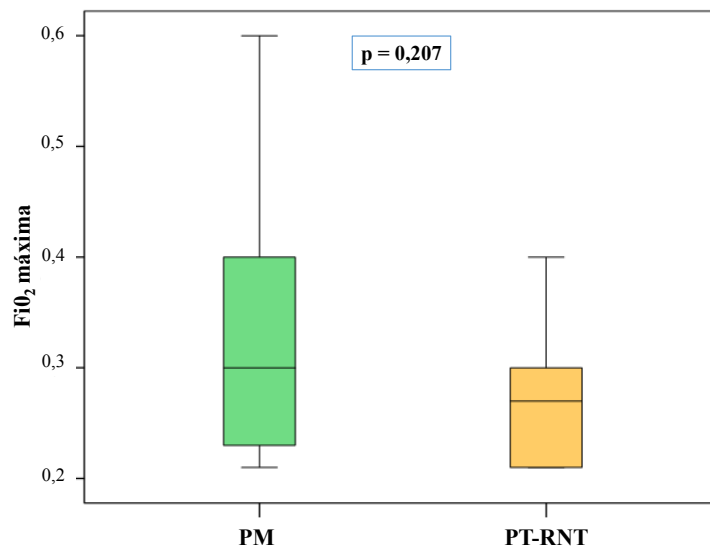


Figura 112. Necesidad de oxígeno (fracción inspirada de oxígeno-FiO₂-máxima) (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término. (PT-RNT)

El diagnóstico de sepsis fue más frecuente en el grupo de PM (5 pacientes, 29,4%) en comparación con los PT-RNT (7 pacientes, 5,3%) [p=0,001; OR 5,6 (IC 95% 2-15,7)] (Figura 113). En todas las sepsis, el diagnóstico fue clínico, sin confirmación microbiológico. Asimismo, todas fueron sepsis precoces.

RESULTADOS

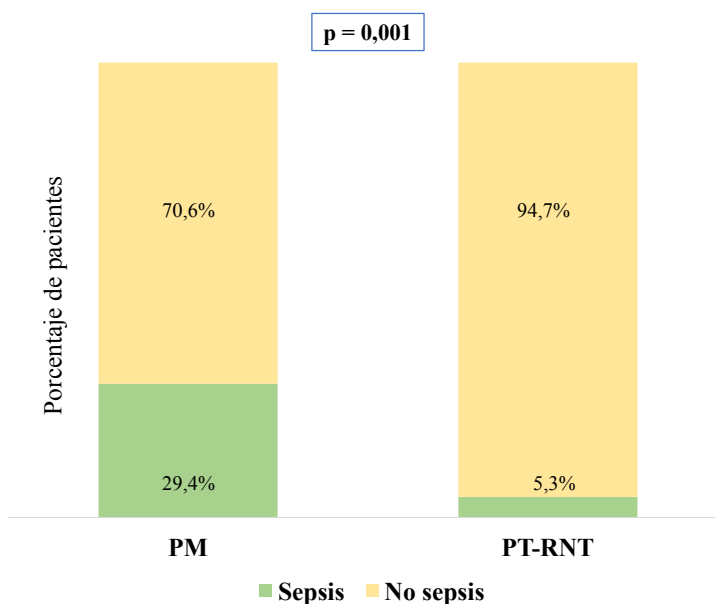


Figura 113. Diagnóstico de sepsis en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

Se objetivó DAP en 2 (11,8%) pacientes en el grupo de PM, uno de ellos tratado con indometacina y 2 (1,5%) en el grupo de PT-RNT ($p=0,064$) (Figura 114).

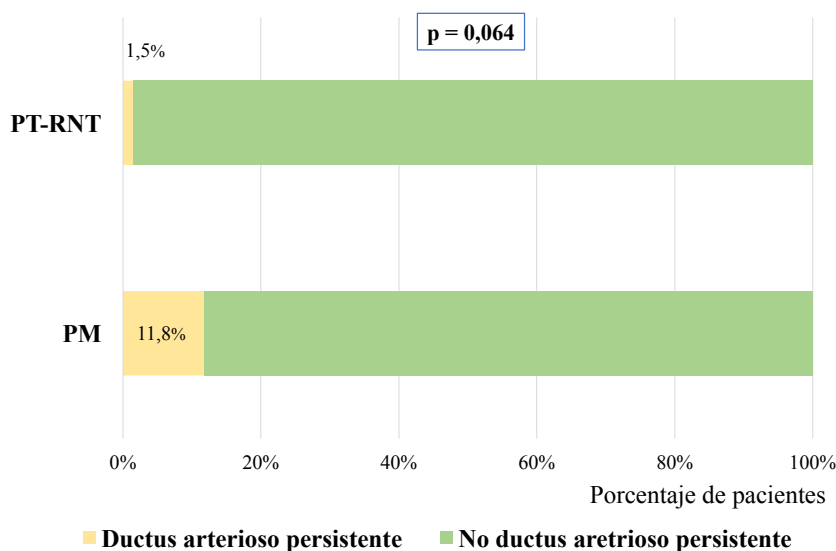


Figura 114. Presencia de ductus arterioso persistente en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la frecuencia de reflujo gastroesofágico. Un (5,9%) paciente del grupo de PM fue diagnosticado de reflujo y 4 (3%) del grupo de PT-RNT ($p=0,457$) (Figura 115).

RESULTADOS

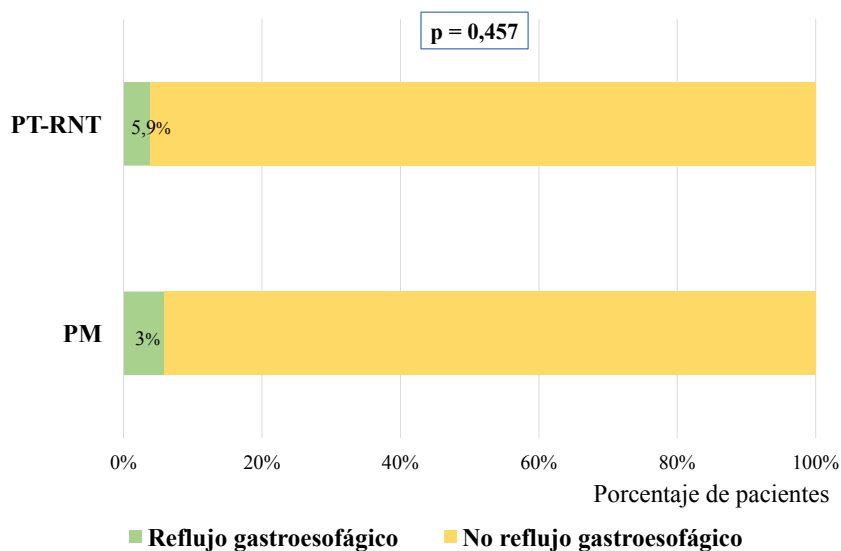


Figura 115. Diagnóstico de reflujo gastroesofágico en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

Recibieron fototerapia para tratamiento de ictericia 12 (70,6%) neonatos PM y 27 (20,3%) del grupo de PT-RNT [$p < 0,001$; OR 3,5 (IC 95% 2,2-5,5)] (Figura 116). También, se encontraron diferencias significativas en la presencia de hipoglucemia en el periodo neonatal: 6 (35,3%) pacientes del grupo de PM vs. 11 (8,3%) pacientes del grupo de PT-RNT [$p = 0,001$; OR 4,3 (IC 95% 1,8-10)] (Figura 117).

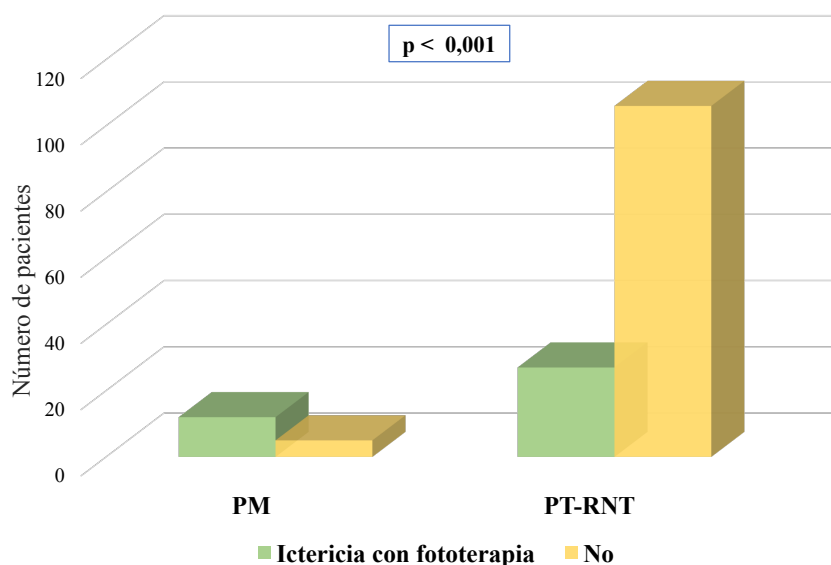


Figura 116. Tratamiento con fototerapia por ictericia en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

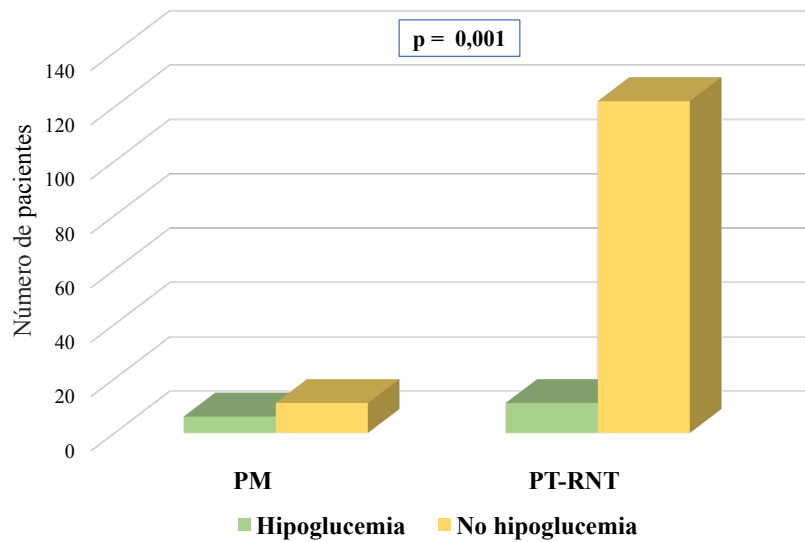


Figura 117. Diagnóstico de hipoglucemia en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

Todos los pacientes PM tuvieron alguna morbilidad neonatal, mientras que solo la presentaron 41 (30,8%) pacientes del grupo de PT-RNT [$p < 0,001$; OR 3,2 (IC 95% 2,5-4,2)] (Figura 118).

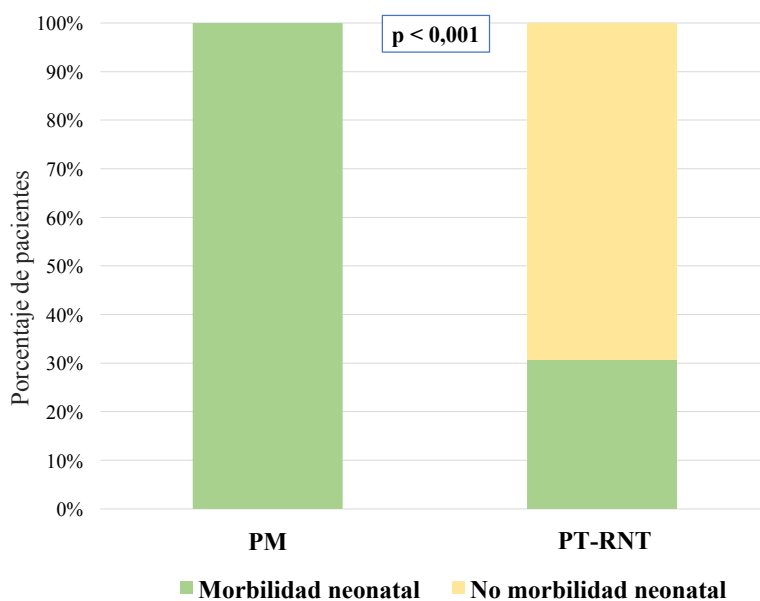


Figura 118. Morbilidad en el periodo neonatal en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

Los datos antropométricos al nacimiento se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24. Somatometría al nacimiento (mediana y rango intercuartílico-RIC-) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

	PM n=17	PT-RNT n=133	Valor p
Peso al nacer (g)	1764 (RIC 500)	2990 (RIC 915)	p < 0,001
Z-score peso	-0,2 (RIC 1,3)	-0,3 (RIC1)	p = 0,948
Talla al nacer (cm)	43 (RIC 3)	49 (RIC 4,5)	p < 0,001
Z-score talla	-0,1 (RIC 1)	0,1 (RIC 0,9)	p = 0,436
Perímetro cefálico al nacer (cm)	30 (RIC 1,5)	34 (RIC 2,5)	p < 0,001
Z-score perímetro cefálico	0,3 (RIC 1,5)	0,2 (RIC 1,1)	p = 0,661

11. ANTECEDENTES FAMILIARES

Los resultados obtenidos de los antecedentes familiares entre ambos grupos se resumen en las Tablas 25 y 26.

Tuvieron padres con diagnóstico médico de atopia 9 (52,9%) pacientes del grupo de PM y 46 (34,6%) del grupo de PT-RNT (p=0,139) y diagnóstico de asma 4 (23,5%) pacientes PM y 32 (24,1%) de los PT-RNT (p=1). En el grupo de PM, 7 (43,8%) pacientes presentaron hermanos con atopia frente a 41 (32%) en el grupo de PT-RNT (p=0,349). El antecedente de algún hermano con asma fue significativamente más frecuente en los niños PM, 9 (56,3%), que en los PT-RNT, 29 (22,7%) [p=0,004; OR 2,5 (IC 95% 1,4-4,2)].

Reconocieron tabaquismo 3 (17,6%) progenitores de pacientes PM y 70 (52,6%) progenitores de PT-RNT [p=0,009; OR 0,3 (IC 95% 0,1-0,9)].

En cuanto al diagnóstico o tratamiento para hipertensión arterial, lo presentaron 6 (35,3%) padres en el grupo de PM y 21 (15,8%) en el grupo de PT-RNT [p=0,049; OR 2,2 (IC 95% 1-4,7)].

RESULTADOS

Tuvieron diagnóstico o tratamiento de diabetes 2 (11,8%) padres del grupo de PM y 9 (6,8%) del grupo de PT-RNT ($p=0,36$) e hipercolesterolemia 4 (23,5%) del grupo de PM y 17 (12,8%) del grupo de PT-RNT ($p=0,262$).

Tabla 25. Antecedentes médicos de los padres de pacientes prematuros moderados (PM) y de prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

	PM n=17	PT-RNT n=133	Valor p OR (IC 95%)
Atopia padre/madre	9 (52,9%)	46 (34,6%)	$p = 0,139$
Asma padre/madre	4 (23,5%)	32 (24,1%)	$p = 1$
Tabaquismo familiar	3 (17,6%)	70 (52,6%)	$p = 0,009$ OR 0,3 (IC 95% 0,1-0,9)
Hipertensión arterial padre/madre	6 (35,3%)	21 (15,8%)	$p = 0,049$ OR 2,2 (IC 95% 1-4,7)
Diabetes mellitus padre/madre	2 (11,8%)	9 (6,8%)	$p = 0,36$
Hipercolesterolemia padre/madre	4 (23,5%)	17 (12,8%)	$p = 0,262$

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza.

Tabla 26. Antecedentes médicos de los hermanos de pacientes prematuros moderados (PM) y de prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

	PM n=17	PT-RNT n=133	Valor p OR (IC 95%)
Atopia hermanos	7 (43,8%)	41 (32%)	$p = 0,349$
Asma hermanos	9 (56,3%)	29 (22,7%)	$p = 0,004$ OR 2,5 (IC 95% 1,4-4,2)

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza.

12. VALORACIÓN PONDEROESTATURAL

12.1. PESO, TALLA, ÍNDICE DE MASA CORPORAL E ÍNDICES NUTRICIONALES

En el grupo de PM la mediana de peso fue 47,2 kg (RIC 42,9-56,6) menor que en el grupo de PT-RNT 55 kg (RIC 46,9-65,2) ($p=0,022$). Al igual que el valor z-score de peso, que resultó menor en el grupo de PM [-0,5 DE, RIC (-0,9) - (-0,1)] que en el grupo de PT-RNT [-0,1 DE, RIC (-0,6) - 1] ($p=0,017$) (Figura 119).

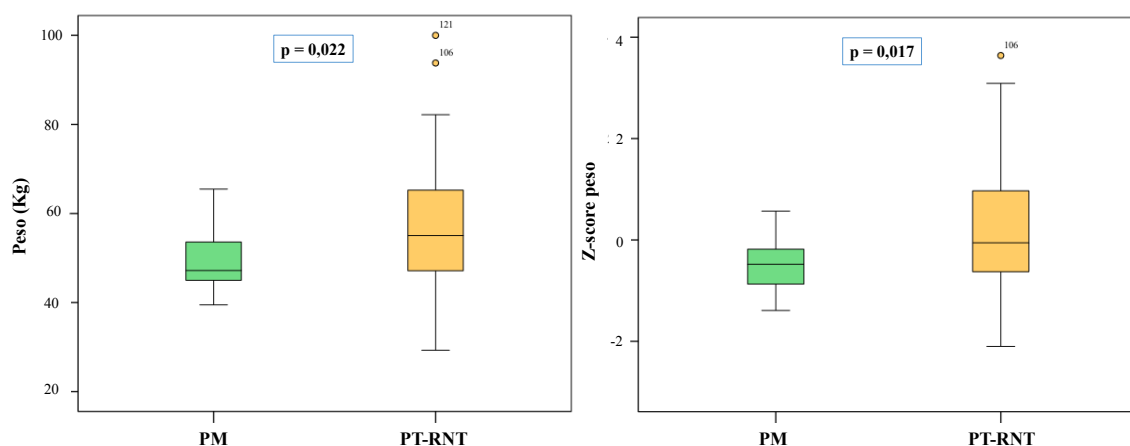


Figura 119. Peso y z-score de peso (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

La mediana de talla fue 162 cm (RIC 154-568,5) en el grupo de PM y 161,5 cm (RIC 155,5-166,3) en el grupo de PT-RNT ($p=0,922$), con un valor z-score de talla en el grupo de PM 0,1 DE [RIC (-0,7) - 0,8] y en el grupo de RNT -0,1 DE [RIC (-0,6) - 0,7] ($p=0,887$) (Figura 120).

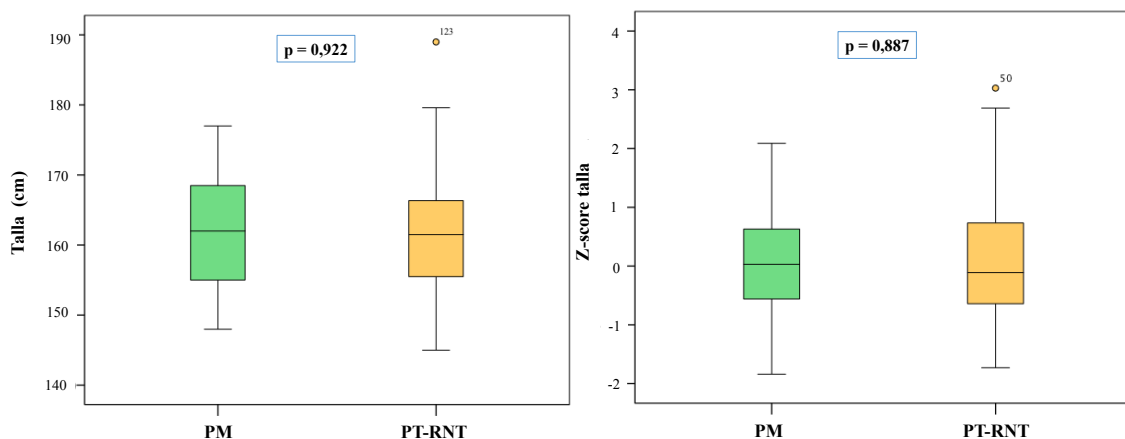


Figura 120. Talla y z-score de talla (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

En cuanto al IMC, el grupo de PM presentó una mediana de IMC 18,13 kg/m² (RIC 17-21) menor que en el grupo de PT-RNT 20,4 kg/m² (RIC 18-25) (p=0,011). También, el z-score de IMC fue menor en los pacientes PM [-0,6 DE, RIC (-1) - (-0,1)] que en los pacientes PT-RNT [-0,1 DE, RIC (-0,7) - 1,1] (p=0,011) (Figura 121). Nueve (6,7%) pacientes del grupo de PT-RNT presentaron obesidad (z-score IMC \geq 2 DE), mientras que ningún paciente del grupo de PM (p=0,598) (Figura 122).

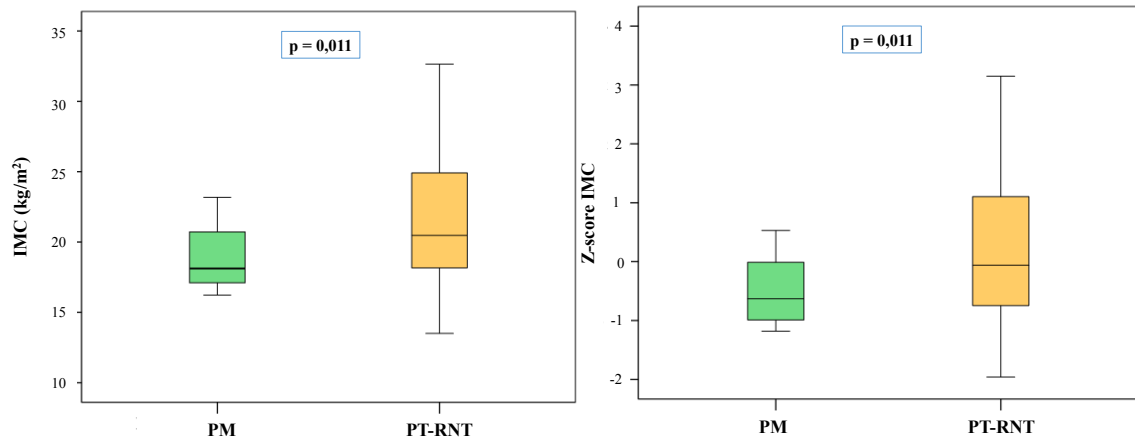


Figura 121. Índice de masa corporal (IMC) y su z-score (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

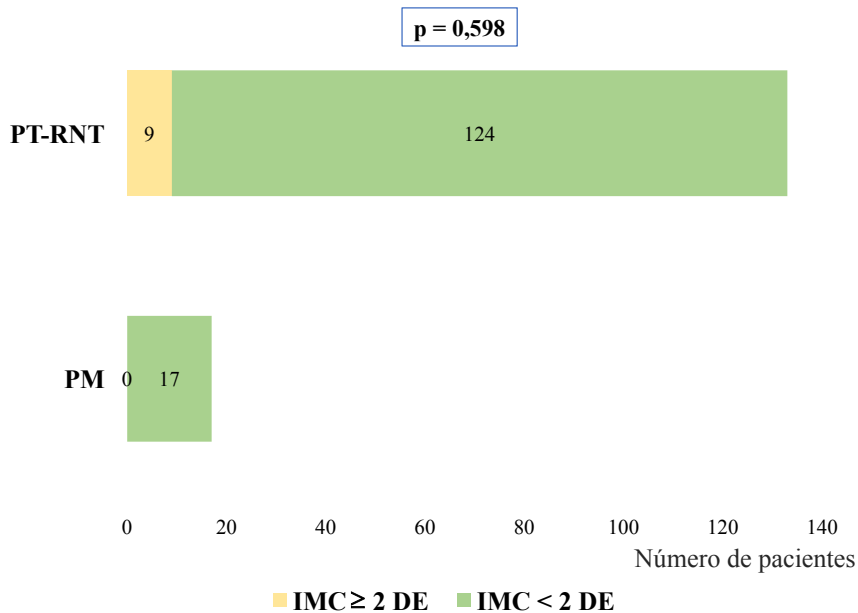


Figura 122. Diagnóstico de obesidad (z-score de índice de masa corporal-IMC \geq 2 desviaciones estándar-DE-) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

El IWp en el grupo de PM fue 92,3% (RIC 81,7-102,3) y en el grupo de PT-RNT 98,7% (RIC 86,5-120,6) ($p=0,039$). El IWt fue 99,8% (RIC 96,3-103,1) en el grupo de PM y 99,4% (RIC 97,3-103,3) en el grupo de PT-RNT ($p=0,87$) (Figura 123).

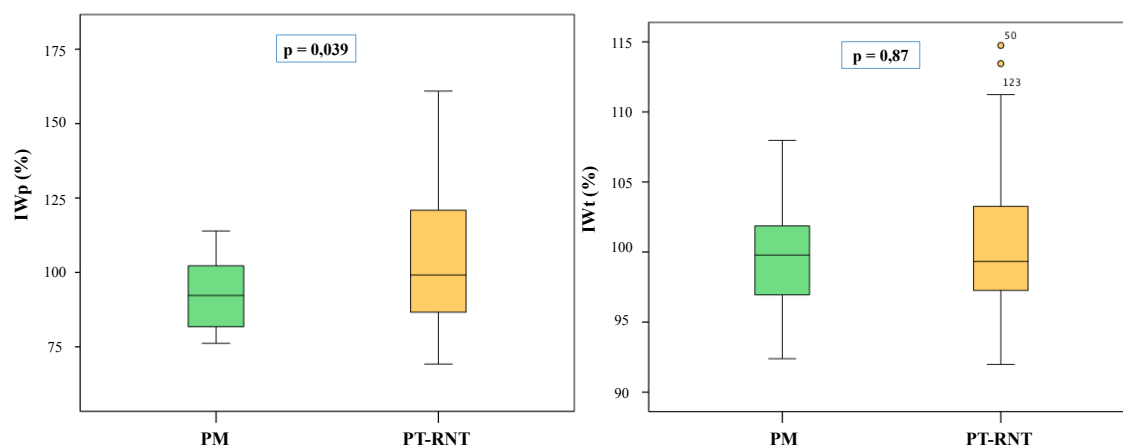


Figura 123. Índice de Waterlow de peso (IWp) y de talla (IWt) (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

El valor de IWp resultó alterado en 7 (41,1%) pacientes del grupo de PM y 83 (62%) pacientes del grupo de PT-RNT ($p=0,092$), presentando subnutrición ($IWp \leq 90\%$) 7 (41,1%) de los PM y 45 (33,8%) de los PT-RNT ($p=0,055$). Fueron clasificados de subnutrición leve ($IWp 80-90\%$) 4 niños (23,5%) en el grupo de PM y 31 (23,3%) en el grupo de PT-RNT, subnutrición moderada ($IWp 70-80\%$) 3 (17,6%) en los PM y 13 (9,7%) en los PT-RNT, 1 (0,7%) paciente PT-RNT con subnutrición grave ($IWp < 70\%$) y 38 (28,5%) PT-RNT con sobrenutrición ($IWp > 115\%$) ($p=0,109$) (Figura 124).

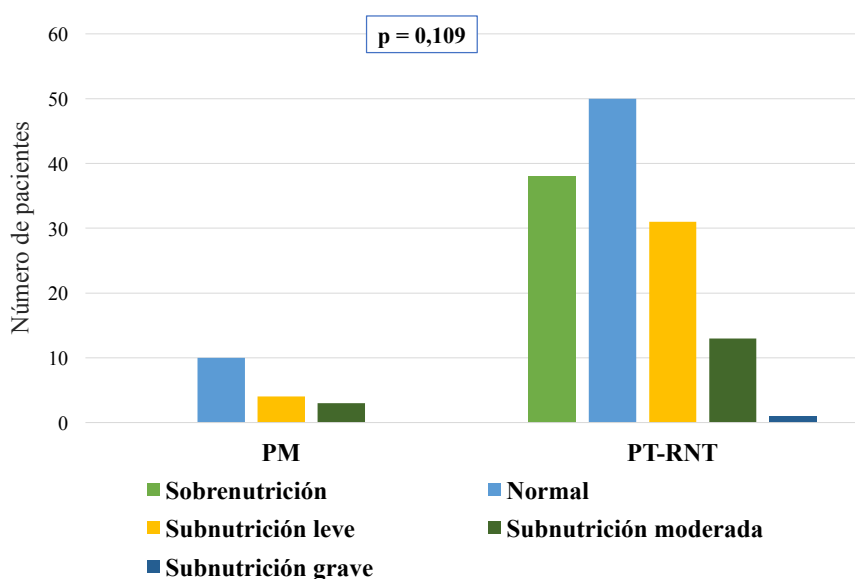


Figura 124. Distribución de los pacientes según el índice de Waterlow de peso en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

Con respecto al IWt, presentaron valores alterados (IWt 90-95%) 2 (11,7%) pacientes en el grupo de PM y 12 (9%) pacientes en el grupo de PT-RNT ($p=0,661$) (Figura 125).

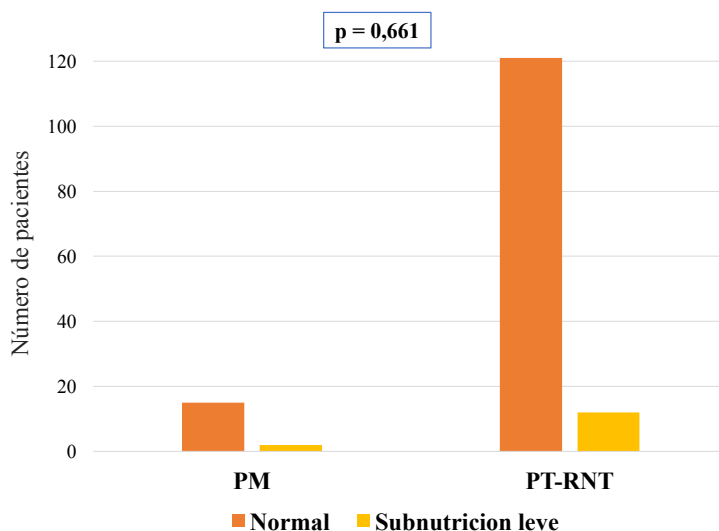


Figura 125. Distribución de los pacientes según el índice de Waterlow de talla en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

12.2. PERÍMETRO ABDOMINAL

En el grupo de PM la mediana de perímetro abdominal fue 67 cm (RIC 64,2-73,2) y 70 cm (RIC 65,7-80,2) en el grupo de PT-RNT ($p=0,098$), con un valor z-score de perímetro abdominal -0,1 DE [RIC (-0,8) - 0,7] y 0,3 DE [RIC (-0,5) - 2], respectivamente ($p=0,113$) (Figura 126).

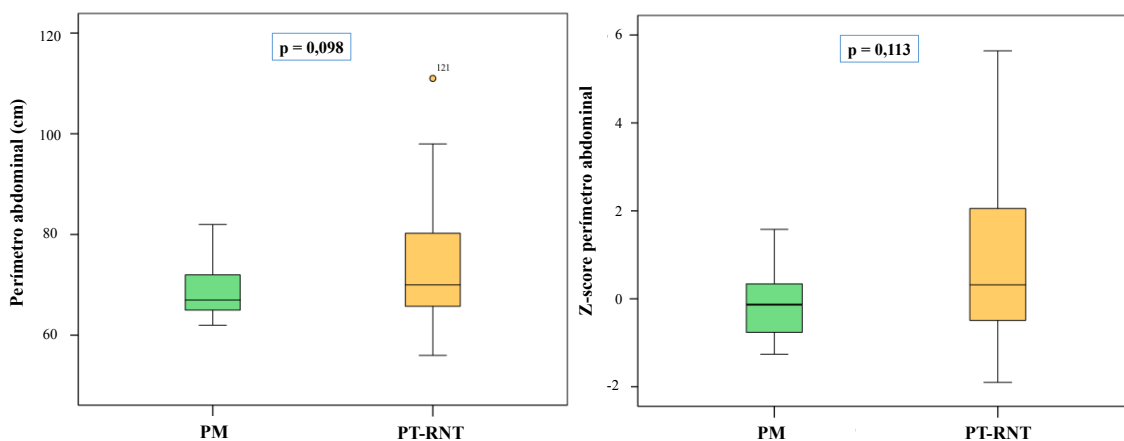


Figura 126. Perímetro abdominal y z-score de perímetro abdominal (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

Solo se detectaron valores patológicos de perímetro abdominal ($z\text{-score} \geq 2\text{ DE}$) en 34 (25,5%) pacientes PT-RNT ($p=0,013$, OR ND) (Figura 127).

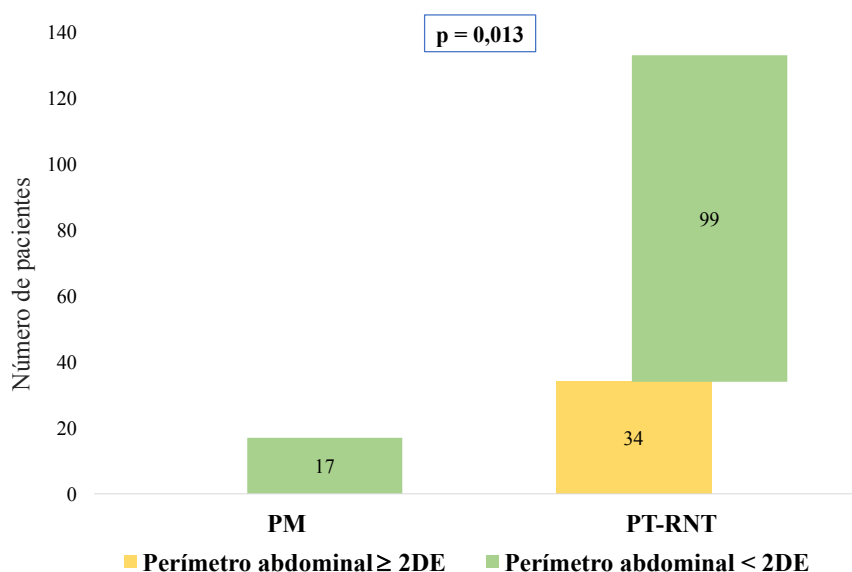


Figura 127. Perímetro abdominal patológico ($z\text{-score} \geq 2$ desviación estándar-DE-) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

13. VALORACIÓN RESPIRATORIA

13.1. CUESTIONARIO DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS

Las respuestas obtenidas de los pacientes de ambos grupos en el cuestionario ISAAC se reflejan en la Tabla 27. En el grupo de PM, hubo más pacientes (7, 41,2%) con diagnóstico de asma actual (pregunta número 2) que en los PT-RNT (17, 12,8%) [$p=0,003$; OR 3,2 (IC 95% 1,6-6,6)] (Figura 128); sin encontrarse diferencias en la presencia de sibilancias en algún momento de su vida (pregunta número 1) 9 (52,9%) pacientes PM y 91 (68,4%) pacientes PT-RNT ($p=0,202$) (Figura 129) ni en el antecedente de asma con diagnóstico médico (pregunta número 6) 8 (47,1%) PM y 40 (30,1%) PT-RNT ($p=0,157$) (Figura 130).

RESULTADOS

Tabla 27. Respuestas del cuestionario de síntomas respiratorios en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

		PM n=17	PT-RNT n=133	Valor p OR (IC 95%)
1. ¿Alguna vez ha tenido silbidos o pitos en el pecho en el pasado?	SI	9 (52,9%)	91 (68,4%)	p = 0,202
	NO	8 (47,1%)	42 (31,6%)	
2. ¿Ha tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?	SI	7 (41,2%)	17 (12,8%)	p = 0,003 OR 3,2 (IC95% 1,6-6,6)
	NO	10 (58,8%)	116 (87,2%)	
		n=7	n=17	
3. ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho ha tenido en los últimos 12 meses?	Ninguno	0	0	p = 0,877
	1-3	5 (71,4%)	11 (64,7%)	
	4-12	1 (14,3%)	4 (23,5%)	
	>12	1 (14,3%)	2 (11,8%)	
4. ¿Cuántas veces se ha despertado por la noche a causa de los silbidos o pitos en los últimos 12 meses?	Nunca	3 (42,9%)	10 (58,8%)	p = 0,355
	<1 noche /semana	4 (57,1%)	5 (29,4%)	
	>1 noche /semana	0	2 (11,8%)	
5. ¿Los pitos le han interferido con el habla en los últimos 12 meses?	SI	5 (27,8%)	0	p = 0,28
	NO	13 (72,2%)	6 (100%)	
		n=17	n=133	
6. ¿Alguna vez ha tenido asma?	SI	8 (47,1%)	40 (30,1%)	p = 0,157
	NO	9 (52,9%)	93 (69,9%)	
7. ¿Ha notado pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos 12 meses?	SI	5 (29,4%)	16 (12%)	p = 0,052
	NO	12 (70,6%)	117 (88%)	
8. ¿Ha tenido tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección, en los últimos 12 meses?	SI	3 (17,6%)	6 (4,5%)	p = 0,066
	NO	14 (82,4%)	127(95%)	

OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza

RESULTADOS

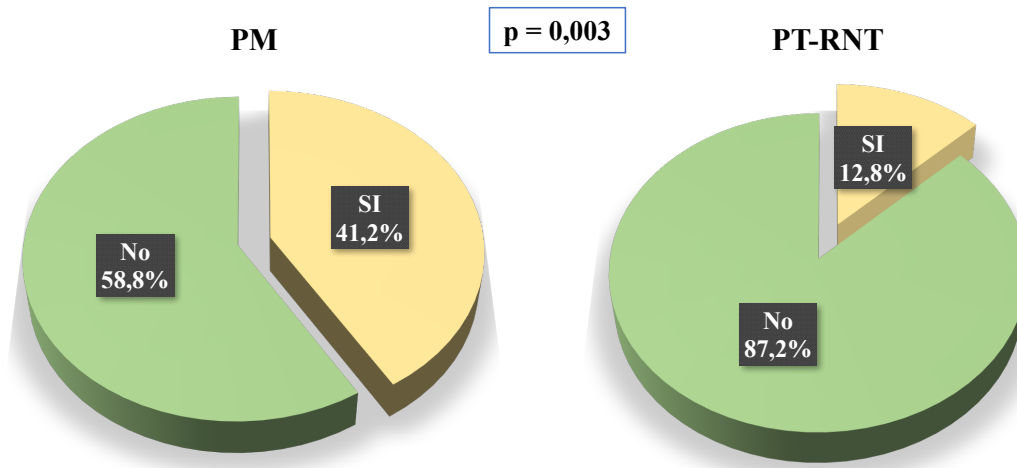


Figura 128. Diagnóstico de asma actual en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

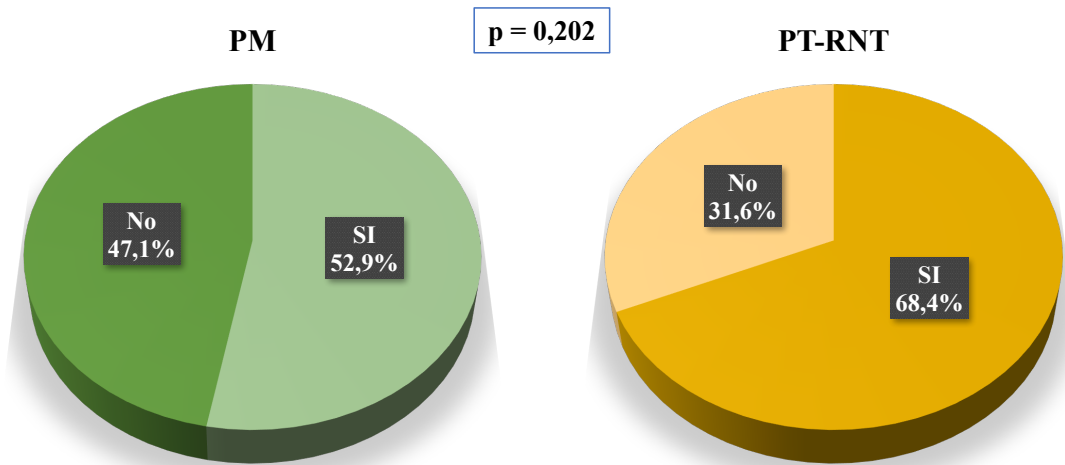


Figura 129. Presencia de sibilancias en algún momento de su vida en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

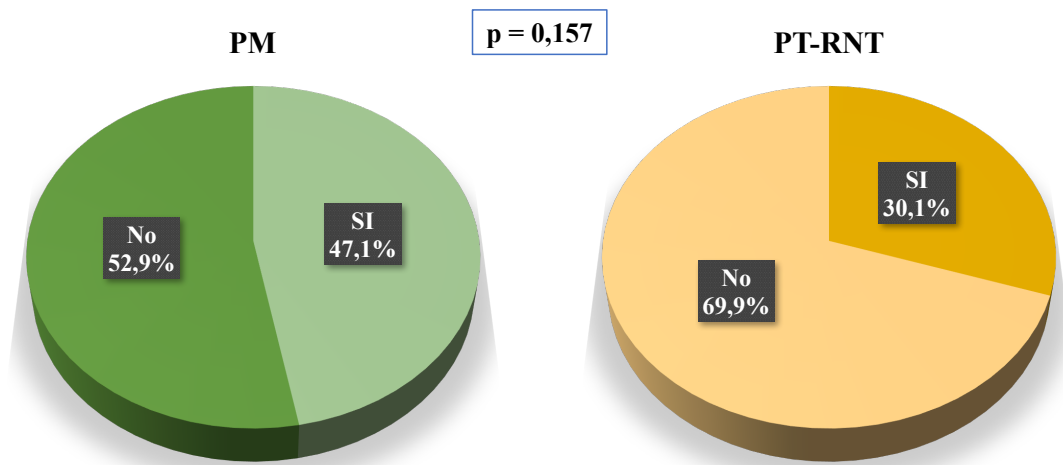


Figura 130. Antecedente de asma con diagnóstico médico en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

Refirieron síntomas con el ejercicio físico en los últimos 12 meses (pregunta número 7) 5 (29,4%) adolescentes PM y 16 (12%) adolescentes PT-RNT ($p=0,052$) (Figura 131).

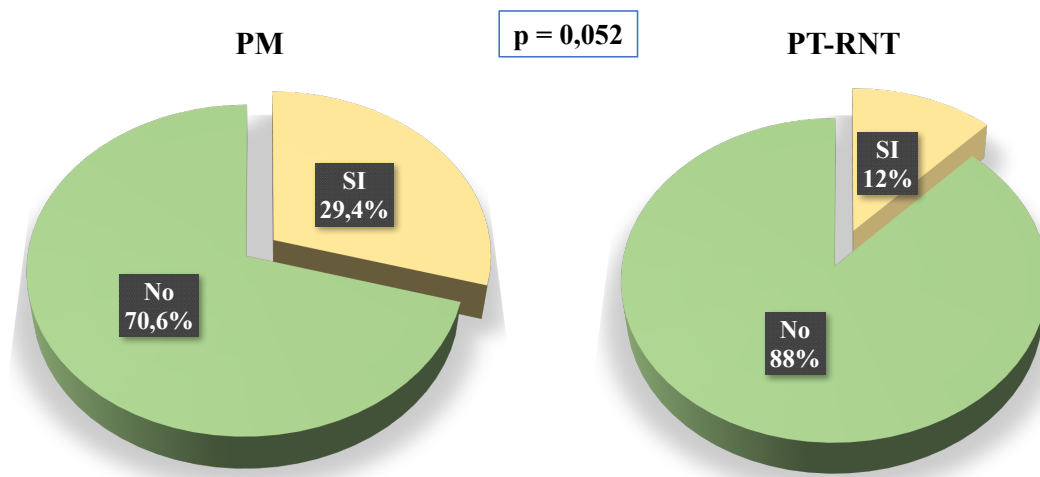


Figura 131. Síntomas asmáticos con el ejercicio físico en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

13.2. ANTECEDENTES RELACIONADOS CON LA EVOLUCIÓN RESPIRATORIA

El 52,9% (9 pacientes) de los PM acudieron a la guardería frente al 75,9% (100 pacientes) de los PT-RNT [$p=0,043$; OR 0,4 (IC 95% 0,2-1)] (Figura 132).

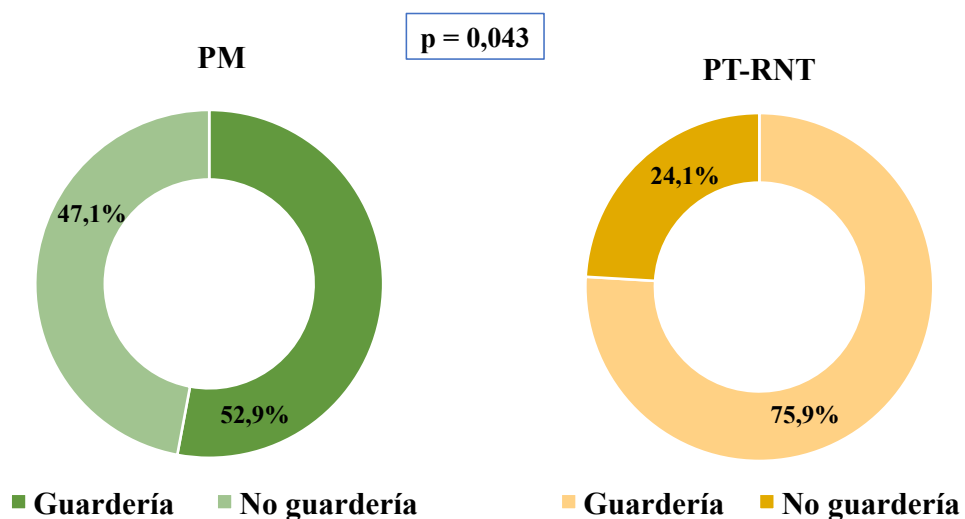


Figura 132. Asistencia a guardería en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

Tuvieron alimentación con LM exclusiva o mixta 13 (76,5%) pacientes en el grupo de PM y 97 (72,9%) en el grupo de PT-RNT ($p=0,756$), con una mediana de duración en PM de 6 meses (RIC 3-9,5) y en PT-RNT 4 meses (RIC 7-12) ($p=0,737$) (Figura 133).

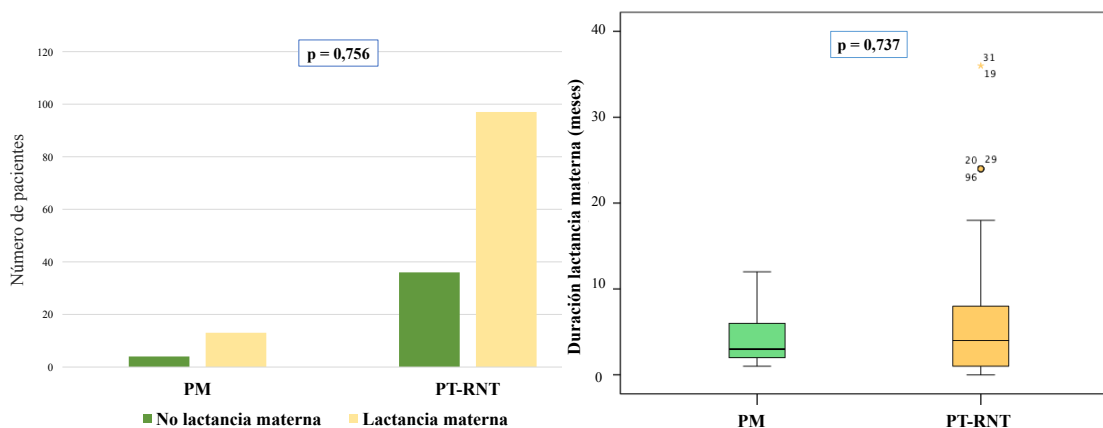


Figura 133. Incidencia (número de pacientes) y duración en meses (mediana y rango intercuartílico) de la lactancia materna en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

13.3. EVOLUCIÓN RESPIRATORIA

Precisaron hospitalizaciones por causa respiratoria 7 (41,2%) niños PM y 42 (31,6%) PT-RNT ($p=0,427$). Un paciente de cada grupo precisó ingreso en UCI ($p=0,214$) (Tabla 28).

Tabla 28. Necesidad de ingreso por motivo respiratorio en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

	PM n=17	PT-RNT n=133	Valor p
Hospitalizaciones por causa respiratoria	7 (41,2%)	42 (31,6%)	$p = 0,427$
Ingreso en UCI por causa respiratoria	1 (5,8%)	1 (0,7%)	$p = 0,214$

UCI, unidad de cuidados intensivos.

RESULTADOS

Los diagnósticos de estas hospitalizaciones en el grupo de PM fueron 4 (57,1%) bronquiolitis, 1 (14,3%) sibilancias y 2 (28,6%) neumonías. En el grupo de PT-RNT los diagnósticos fueron: 19 (45,2%) bronquiolitis, 12 (28,6%) sibilancias y 11 (26,2%) neumonías ($p=0,721$) (Figura 134).

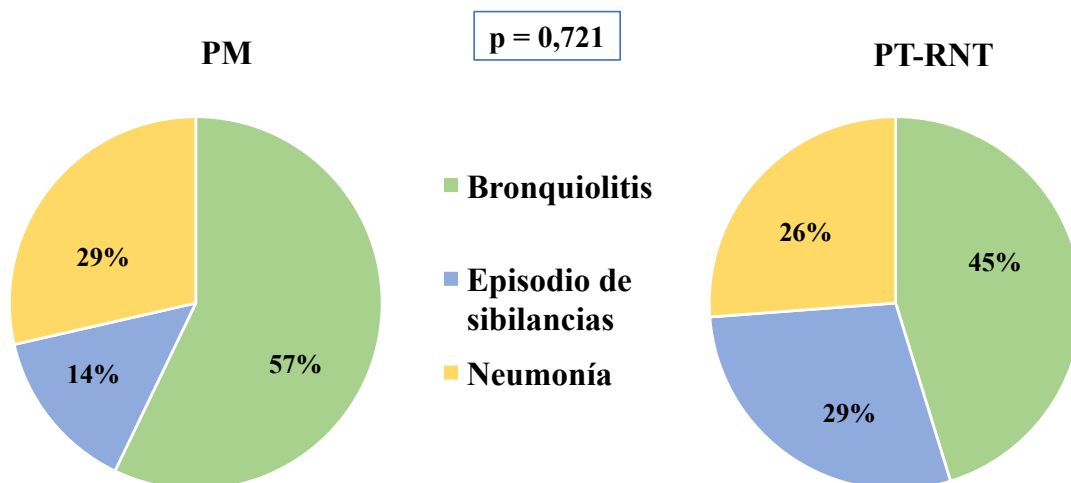


Figura 134. Diagnósticos de las hospitalizaciones por motivo respiratorio en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

El número de hospitalizaciones por motivo respiratorio fue 1 (RIC 1-1) en el grupo de PM y 1 (RIC 1-1,25) en el grupo de PT-RNT ($p=0,727$) (Figura 135).

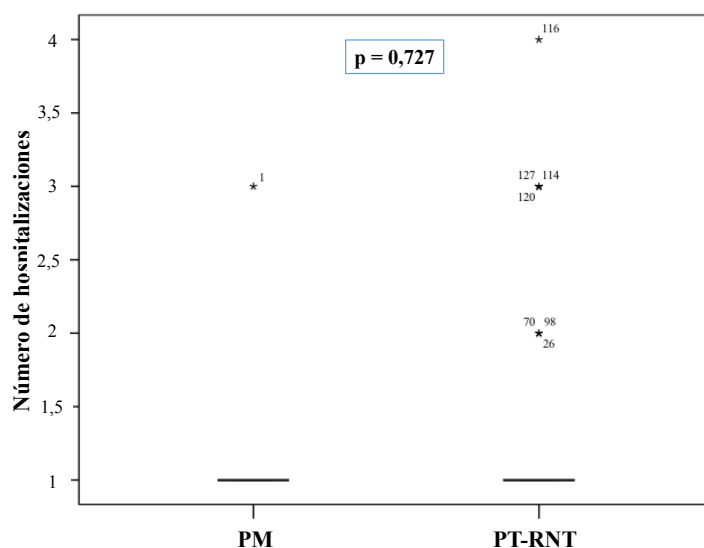


Figura 135. Número de hospitalizaciones (mediana y rango intercuartílico) por patología respiratoria en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

Precisaron tratamiento de mantenimiento para el control del asma 7 (41,2%) niños del grupo de PM y 40 (30,1%) del grupo de PT-RNT ($p=0,353$) (Figura 136).

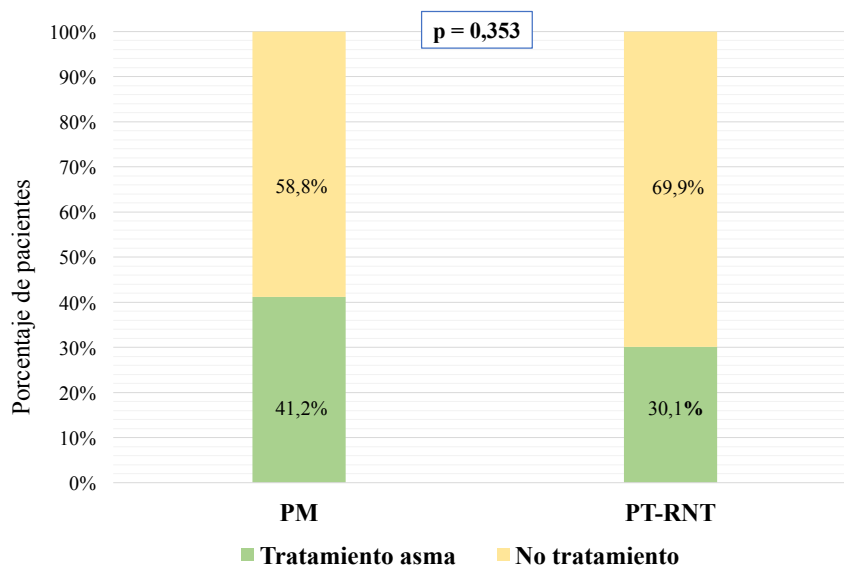


Figura 136. Necesidad de tratamiento mantenimiento para el control del asma en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

En el grupo de PM 1 (5,9%) paciente recibió corticoides inhalados y 6 (35,3%) corticoides inhalados y antileucotrienos. En el grupo de PT-RNT, 14 (10,5%) pacientes recibieron corticoides inhalados, 12 (9,5%) pacientes antileucotrienos y 14 (10,5%) ambos tratamientos ($p=0,028$) (Figura 137). Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la necesidad de tratamiento con ambos fármacos simultáneamente [$p=0,013$; OR 3,3 (IC 95% 1,5-7,5)]

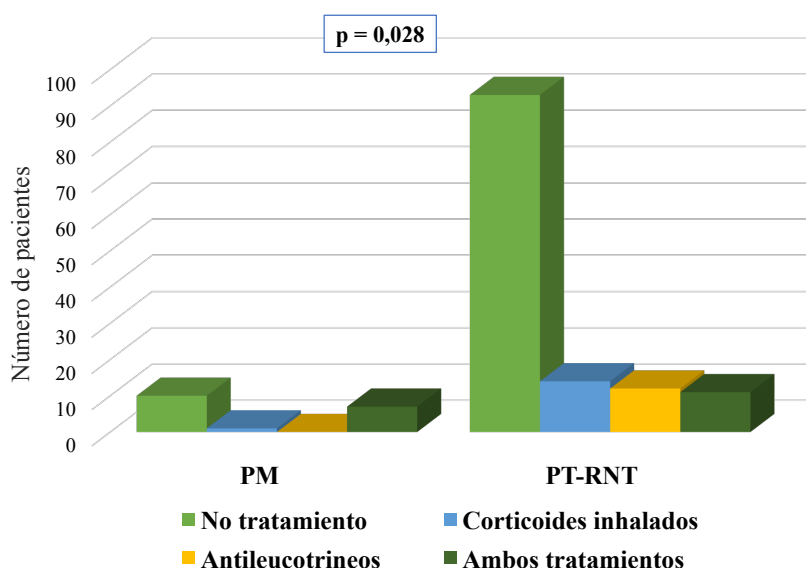


Figura 137. Tipo de tratamiento de mantenimiento para el control del asma recibido en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

La duración de los tratamientos se resume en la Tabla 29. La mediana de duración de tratamiento con corticoides inhalados fue 8 meses (RIC 8-8) en el grupo de PM y 31,5 meses (RIC 15-48) en el grupo de PT-RNT ($p=0,308$). La duración del tratamiento con antileucotrienos fue 36 meses (RIC 15-48) en los PT-RNT. Por último, la duración de ambos tratamientos combinados fue 36 meses (RIC 21-39) en los PM y 24 meses (RIC 12-48) en los PT-RNT ($p=0,251$).

Tabla 29. Duración en meses del tratamiento de mantenimiento para el control del asma (mediana y rango intercuartílico-RIC-) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

Duración del tratamiento (meses)	PM n=17	PT-RNT n=129	Valor p
Corticoides inhalados **	8 (RIC 8-8)	31,5 (RIC 15-48)	$p = 0,308$
Antileucotrienos **	0	36 (RIC 15-48)	ND
Corticoides inhalados y antileucotrienos **	36 (RIC 21-39)	24 (RIC 12-48)	$p = 0,251$

13.4. ESTUDIO DE SENSIBILIZACIÓN A NEUMOALÉRGENOS

Las pruebas cutáneas de sensibilización a neumoalérgenos en el grupo de PM resultaron positivas en 9 (52,9%) pacientes y en el grupo de PT-RNT no se realizaron en un paciente y fueron positivas en 58 (43,9%) pacientes ($p=0,483$) (Figura 138).

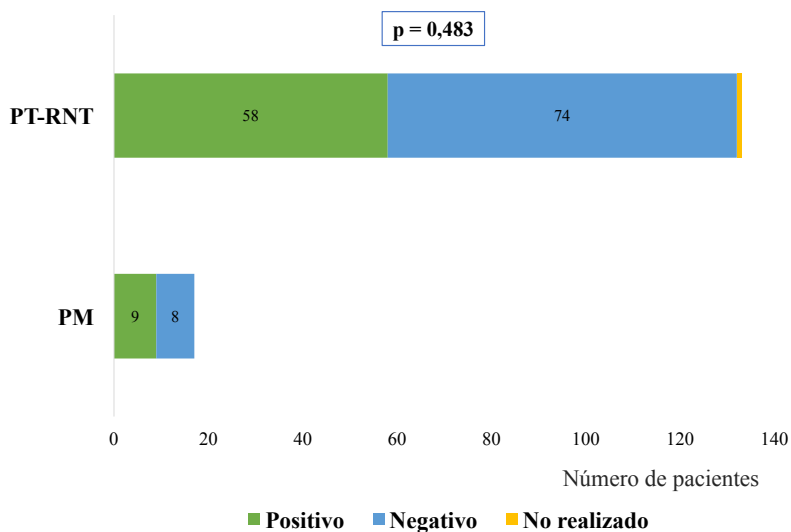


Figura 138. Pruebas alérgicas (*prick test*) a neumoalérgenos en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

No se encontraron diferencias significativas en el alérgeno implicado. Presentaron sensibilización a los ácaros 1 (5,9%) niño de los PM y 4 (3%) de los PT-RNT ($p=0,459$), a hongos 2 (11,8%) PM y 13 (9,8%) de los PT-RNT ($p=0,682$), a pólenes 9 (52,9%) PM y 55 (41,7%) de los PT-RNT ($p=0,377$) y a epitelios 4 (23,5%) de los PM y 25 (18,9%) PT-RNT ($p=0,745$) (Figura 139).

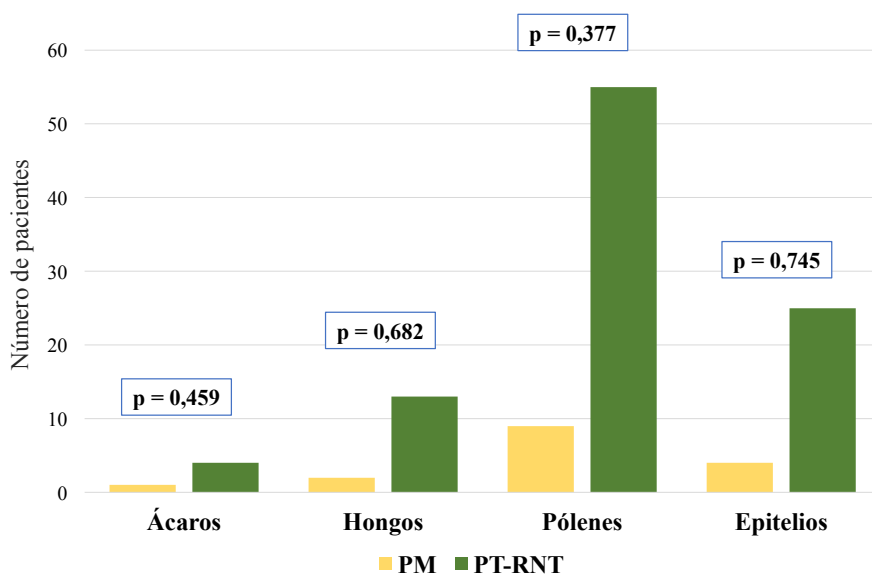


Figura 139. Sensibilizaciones en las pruebas cutáneas en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

13.5. PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

Los valores obtenidos en la espirometría basal con prueba broncodilatadora se resumen en las Tablas 30 y 31. Los valores de función pulmonar de los PM, que fueron significativamente inferiores a los de los PT-RNT, fueron: el z-score de FEV_1 ($p=0,051$), la $CVF < 80\%$ ($p=0,021$), con una probabilidad de presentar $CVF < 80\%$ en los PM 7 veces superior, y el $FEF_{25-75} < 65\%$ ($p=0,046$) con una probabilidad 3 veces superior.

RESULTADOS

Tabla 30. Pruebas de función pulmonar en la espirometría basal en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

	PM n=17	PT-RNT n=130	Valor p OR (IC 95%)
FEV₁ (%) predicho **	90,9 (RIC 22,8)	101,4 (RIC 19,4)	p = 0,133
FEV₁ z-score **	-0,8 (RIC 1,8)	0,1 (RIC 1,6)	p = 0,051
FEV₁ < 80 %	3 (17,6%)	7 (5,4%)	p = 0,093
CVF (%) predicho **	97,8 (RIC 27,7)	101,8 (RIC 15,3)	p = 0,306
CVF z-score **	0,2 (RIC 2,4)	0,2 (RIC 1,3)	p = 0,241
CVF < 80 %	3 (17,6%)	3 (2,3%)	p = 0,021 OR 7,6 (IC 95% 1,7-34,9)
FEV₁ (%) / CVF (%) predicho **	94,1 (RIC 19,2)	99,6 (RIC 10,8)	p = 0,83
FEV₁ / CVF z-score **	-0,9 (RIC 3)	-0,1 (RIC 1,6)	p = 0,767
FEV₁ (%) / CVF (%) ≤ 80 %	2 (11,8%)	5 (3,8%)	p = 0,187
FEF₂₅₋₇₅ (%) predicho **	87,6 (RIC 33,4)	98 (RIC 34,2)	p = 0,089
FEF₂₅₋₇₅ z-score **	-0,6 (RIC 1,2)	-0,1 (RIC 1,6)	p = 0,07
FEF₂₅₋₇₅ < 65 %	4 (23,5%)	9 (6,9%)	p = 0,046 OR 3,4 (IC 95% 1,2-9,8)

FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF, capacidad vital forzada; FEF₂₅₋₇₅, flujo espiratorio entre el 25-75% de la capacidad vital forzada; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza. ** Mediana (rango intercuartílico-RIC-).

Tabla 31. Pruebas de función pulmonar tras la administración de broncodilatador en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

	PM n=17	PT-RNT n=129	Valor p
FEV₁ (%) postbroncodilatación predicho **	91,6 (RIC 27,4)	100,8 (RIC 12,7)	p = 0,103
FEV₁ postbroncodilatación z-score **	-0,7 (RIC 2,3)	0,1 (RIC 1,8)	p = 0,107
Prueba broncodilatadora positiva	0	7 (5,4%)	p = 1

FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo. ** Mediana (rango intercuartílico-RIC-).

14. VALORACIÓN CARDIOVASCULAR

14.1. PRESIÓN ARTERIAL

La mediana de PAS en el grupo de PM fue 112 mmHg (RIC 104,5-119) y en el grupo de PT-RNT 115 mmHg (RIC 107-120) ($p=0,46$). El z-score de PAS fue 0,2 DE [RIC (-0,3) - 1] y 0,4 DE [RIC (-0,2) - 1], respectivamente ($p=0,654$) (Figura 140). La mediana de PAD fue 68 mmHg (RIC 63-76,5) en el grupo de los PM y 68 mmHg (RIC 65-72) en los PT-RNT ($p=0,609$), siendo el z-score de PAD 0,4 DE [RIC (-0,1) - 1] en los pacientes PM y 0,4 DE (RIC 0,1 - 0,8) en los pacientes PT-RNT ($p=0,868$) (Figura 141).

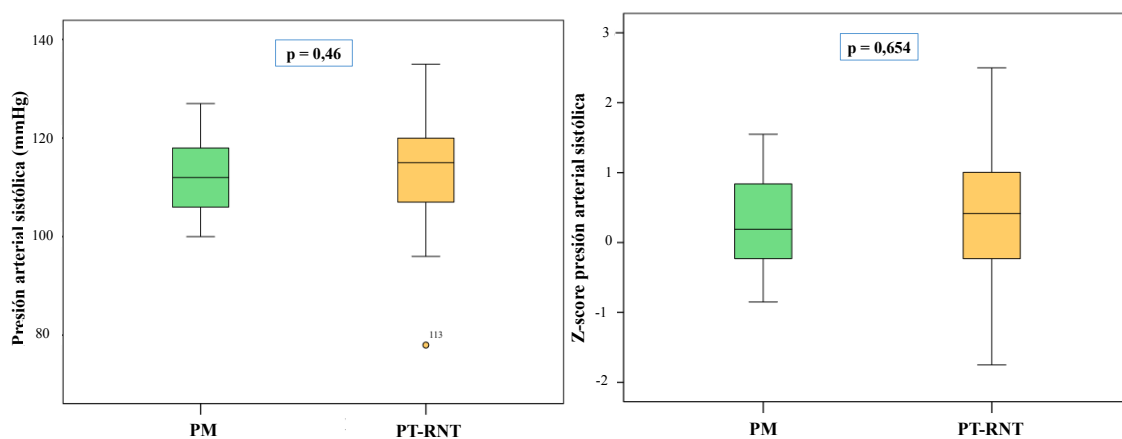


Figura 140. Presión arterial sistólica y z-score de presión arterial sistólica (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

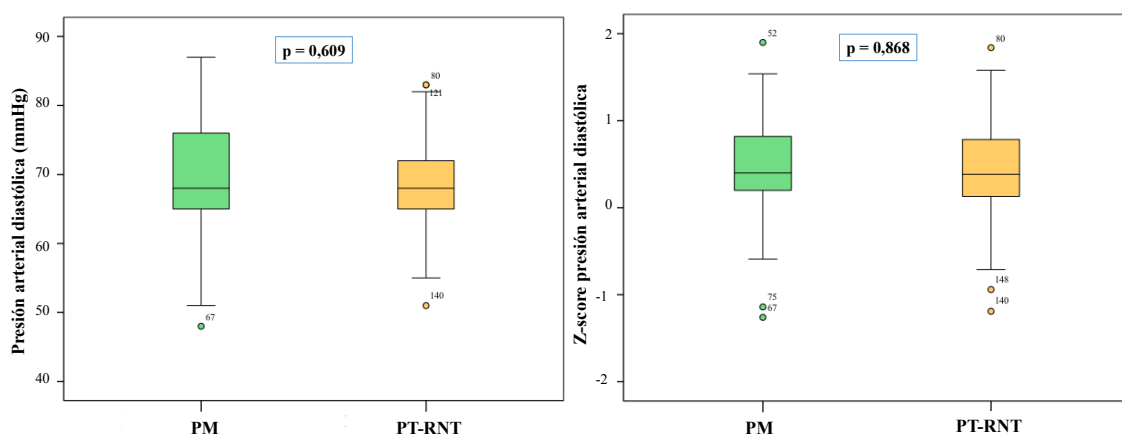


Figura 141. Presión arterial diastólica y su z-score (mediana y rango intercuartílico) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

Presentaron hipertensión arterial, cifras de PAS y/o PAD \geq percentil 95, 1 (5,9%) paciente PM y 6 (4,5%) pacientes PT-RNT ($p=0,577$) (Figura 142).

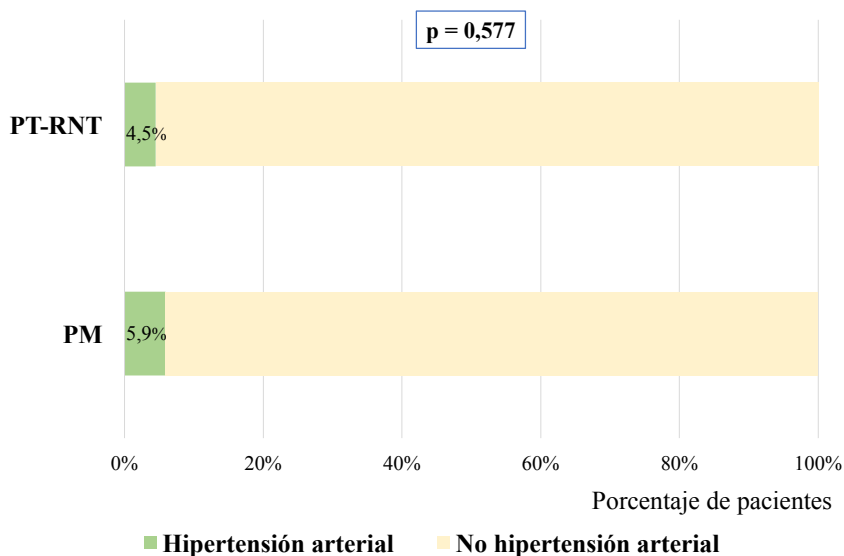


Figura 142. Hipertensión arterial (cifras \geq percentil 95) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

14.2. EJERCICIO FÍSICO

En cuanto al ejercicio físico, la mediana de realización de ejercicio fue 2 días a la semana (RIC 2-4) el grupo de PM y 3 días a la semana (RIC 2-4) el grupo de PT-RNT ($p=0,133$) (Figura 143).

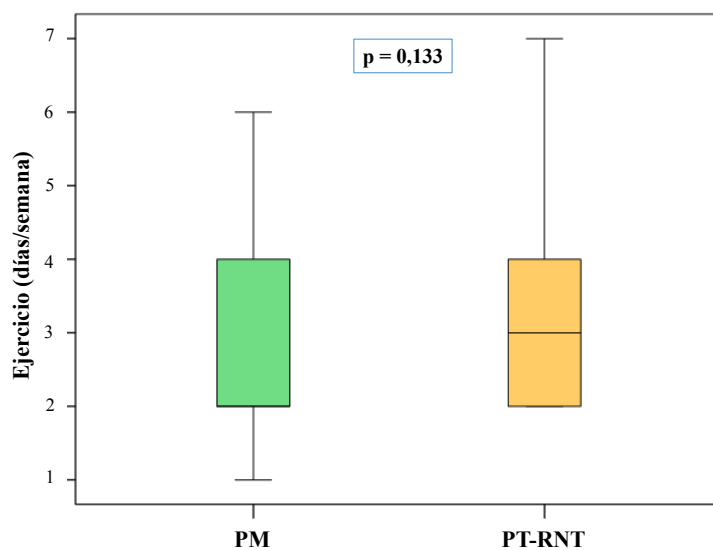


Figura 143. Número de días a la semana (mediana y rango intercuartílico) que realizan ejercicio físico los prematuros moderados (PM) y los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT)

RESULTADOS

14.3. MORFOLOGÍA Y FUNCIÓN CARDIACA

14.3.1. Morfología y función del ventrículo derecho

En cuanto a la valoración de la morfología del VD (Tabla 32), los PM presentaron menores valores de DDVD (18,4 mm, RIC 17,6-19,4) en comparación con los PT-RNT (19,9 mm, RIC 18,3-21,8) ($p=0,006$), así como su z-score [-0,6 mm, RIC (-0,8) - (-0,1) PM vs. -0,2 mm, RIC (-0,6) - 0,1 PT-RNT] ($p=0,046$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la valoración de la función del VD (Tabla 33).

Tabla 32. Morfología (mediana y rango intercuartílico-RIC-) del ventrículo derecho en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

	PM n=17	PT-RNT n=132	Valor p
DDVD (mm)	18,4 (RIC 17,6-19,4)	19,9 (RIC 18,3-21,8)	p = 0,006
Z-score DDVD	-0,6 [RIC (-0,8) - (-0,1)]	-0,2 [RIC (-0,6) - 0,1]	p = 0,046

DDVD, diámetro diastólico del ventrículo derecho.

Tabla 33. Función (mediana y rango intercuartílico-RIC-) del ventrículo derecho (VD) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

	PM n=17	PT-RNT n=132	Valor p
TAPSE (mm)	23,4 (RIC 19,7-26,8)	22,7 (RIC 21-24)	p = 0,429
Z-score TAPSE	0,4 [RIC (-1,1) - 2,3]	0,2 [RIC (-0,6) - 1]	p = 0,758
	n=16	n=120	
Fracción de acortamiento (%)	31,3 (RIC 28,8-35,7)	32,7 (RIC 29-39,5)	p = 0,423
	n=15	n=132	
Onda S' (cm/s)	14 (RIC 13-16)	14 (RIC 13-15)	p = 0,617
Z-score Onda S'	0,1 [RIC (-0,5) - 0,8]	0,1 [RIC (-0,5) - 0,5]	p = 0,719
Relación E/A'	1,8 (RIC 1,5-2,3)	1,9 (RIC 1,7-2,1)	p = 0,754
Z-score relación E/A'	0,4 (RIC 0,1-0,5)	0,4 [RIC (-0,1) - 0,9]	p = 0,819
Relación E/E'	3,2 (RIC 2,9-4)	3,2 (RIC 2,7-3,9)	p = 0,631
Z-score relación E/E'	-0,4 [RIC (-0,6) - (-0,4)]	-0,3 [RIC (-0,7) - 0,3]	p = 0,901
Índice MPI VD	0,3 (RIC 0,3-0,4)	0,3 (RIC 0,3-0,3)	p = 0,12
Z-score índice MPI	-0,3 [RIC (-0,9) - 0,5]	-0,7 [RIC (-1,1) - (-0,2)]	p = 0,085

TAPSE, movimiento anteroposterior del velo septal de la tricúspide; MPI, *myocardial performance index*.

RESULTADOS

14.2.2. Presión sistólica pulmonar estimada

No se encontraron diferencias con significación estadística en la presión sistólica estimada en el territorio pulmonar, determinado mediante el gradiente de insuficiencia tricuspídea (Tabla 34).

Tabla 34. Presión sistólica pulmonar (PSAP) estimada (mediana y rango intercuartílico-RIC-) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

	PM n=8	PT-RNT n=28	Valor p
PSAP (mmHg)	23 (RIC 20,5-25)	23 (RIC 19,5-26,7)	p = 0,985

14.2.3. Morfología y función del ventrículo izquierdo

La valoración de la morfología del VI se resume en la Tabla 35, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 35. Morfología (mediana y rango intercuartílico-RIC-) del ventrículo izquierdo (VI) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

	PM n=17	PT-RNT n=133	Valor p
DDVI (mm)	43,4 (RIC 41,2-46,2)	45,6 (RIC 42,9-47,9)	p = 0,088
Z-score DDVI	-0,1 [RIC (-0,6) - 0,2]	-0,1 [RIC (-0,6) - 0,3]	p = 0,885
SIVd (mm)	7 (RIC 5,5-7,8)	6,7 (RIC 6-7,6)	p = 0,924
Z-score SIVd	-0,1 [RIC (-1) - 0,4]	-0,4 [RIC (-0,9) - 0,1]	p = 0,397
PPVId (mm)	7 (RIC 6,5-7,7)	7,1 (RIC 6,5-7,8)	p = 0,537
Z-score PPVId	0,5 (RIC 0,1 - 0,8)	0,3 [RIC (-0,3) - 0,7]	p = 0,418

DDVI, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; SIVd, septo interventricular en diástole; PPVId, pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole.

RESULTADOS

Los parámetros obtenidos en la valoración de la función sistólica y diastólica del VI se recogen en la Tabla 36, con resultados similares en ambos grupos.

Tabla 36. Función (mediana y rango intercuartílico-RIC-) del ventrículo izquierdo en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

	PM n=17	PT-RNT n=133	Valor p
Fracción de acortamiento (%)	44 (RIC 37,5-45)	40 (RIC 37-43)	p = 0,339
Fracción de eyección (%)	75 (RIC 67,5-76)	70 (RIC 67-75)	p = 0,317
Onda S' (cm/s)	13 (RIC 11,5-14)	13 (RIC 12-14)	p = 0,644
Z-score onda S'	0,4 [RIC (-0,2) - 0,8]	0,6 (RIC 0,1-1,1)	p = 0,324
Onda E (cm/s)	22 (RIC 20-23)	21 (RIC 19-23)	p = 0,206
Z-score onda E	0,4 [RIC (-0,1) - 0,8]	0,4 [RIC (-0,4) - 0,7]	p = 0,429
Onda A (cm/s)	9 (RIC 7-9,5)	8 (RIC 6-9)	p = 0,187
Z-score onda A	1,4 (RIC 0,3-1,7)	0,8 [RIC (-0,2) - 1,4]	p = 0,168
Relación E/A	1,8 (RIC 1,6-2,2)	1,8 (RIC 1,5-2,5)	p = 0,821
Z-score relación E/A	-0,3 [RIC (-0,7) - 0,2]	-0,2 [RIC (-0,8) - 0,8]	p = 0,687
Relación E/E'	4 (RIC 3,1-4,4)	4,2 (RIC 3,5-4,8)	p = 0,129
Z-score relación E/E'	-0,7 [RIC (-1,3) - (-0,3)]	-0,5 [RIC (-1) - (-0,1)]	p = 0,224

No se encontraron diferencias significativas en la función global del VI (Tabla 37).

Tabla 37. Función global (mediana y rango intercuartílico-RIC-) del ventrículo izquierdo en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

	PM n=17	PT-RNT n=131	Valor p
Índice MPI lateral	0,3 (RIC 0,2-0,3)	0,2 (RIC 0,2-0,3)	p = 0,458
Z-score índice MPI lateral	-1 [RIC (-1,3) - (-0,1)]	-1,1 [RIC (-1,5) - (-0,7)]	p = 0,312
Índice MPI septal	0,3 (RIC 0,3-0,4)	0,3 (RIC 0,2-0,3)	p = 0,137
Z-score índice MPI septal	-0,6 [RIC (-1,1) - 0,2]	-0,8 [RIC (-1,4) - (0,3)]	p = 0,054

MPI, myocardial performance index.

RESULTADOS

14.4. RESULTADOS ANALÍTICOS METABÓLICOS

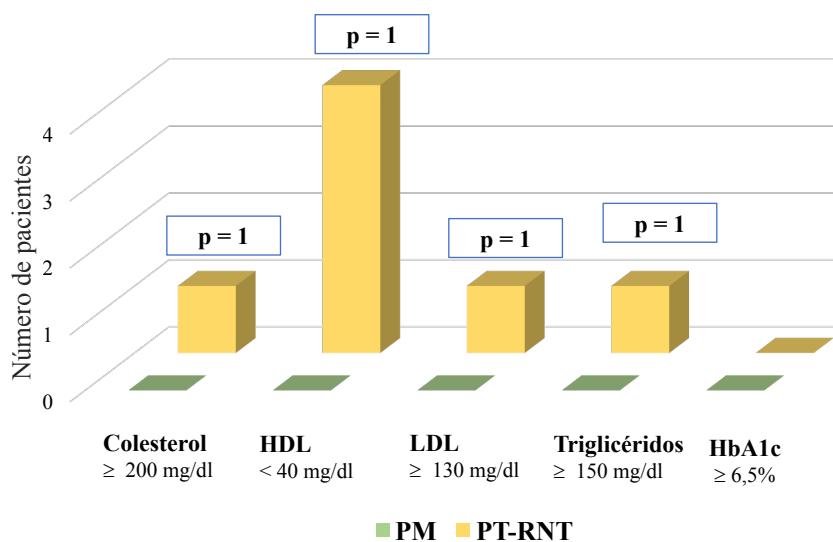
Los resultados analíticos se sintetizan en la Tabla 38. No se encontraron diferencias en ninguna de las variables estudiadas.

Tabla 38. Resultados analíticos (mediana y rango intercuartílico-RIC-) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

	PM	PT-RNT	Valor p
	n=9	n=70	
Colesterol (mg/dl)	155 (RIC 140,5-176,5)	150,5 (RIC 133-168)	p = 0,464
	n= 5	n=44	
HDL (mg/dl)	57 (RIC 53-60)	56,5 (RIC 50,2-65)	p = 0,947
LDL (mg/dl)	95 (RIC 70,5-108)	77,5 (RIC 59,2-93,5)	p = 0,170
	n=6	n=61	
Triglicéridos (mg/dl)	60 (RIC 52,5-93,2)	58 (RIC 49-88,5)	p = 0,629
	n=5	n=37	
HbA1c (%)	5,4 (RIC 5,2-5,4)	5,3 (RIC 5,1-5,4)	p = 0,439

HDL, colesterol de alta densidad; LDL, colesterol de baja densidad; HbA1c, hemoglobina glicosilada.

En el grupo de PT-RNT se detectó 1 (0,8%) paciente con hipercolesterolemia (colesterol ≥ 200 mg/dl) y elevación de los niveles de LDL (LDL ≥ 130 mg/dl) (p=1), 5 (3,8%) pacientes presentaron niveles de HDL alterados (HDL < 40 md/dl) (p=1) y 1 (0,8%) paciente hipertrigliceridemia (triglicéridos ≥ 150 mg/dl) (p=1) (Figura 144).



HDL, colesterol de alta densidad; LDL, colesterol de baja densidad; HbA1c, hemoglobina glicosilada.

Figura 144. Pacientes prematuros moderados (PM) y prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT) con parámetros analíticos alterados.

15. VALORACIÓN DEL NEURODESARROLLO

En la encuesta sobre neurodesarrollo, reconocieron presentar dificultades del aprendizaje 4 (23,5%) pacientes en el grupo de PM y 38 (28,6%) pacientes en el grupo de PT-RNT ($p=0,78$) (Figura 145).

Precisaron apoyo escolar 3 (17,6%) adolescentes PM y 28 (21,1%) PT-RNT ($p=1$) (Figura 146) y apoyo extraescolar 1 (5,9%) PM y 40 (30,1%) PT-RNT [$p=0,046$; OR 0,2 (IC 95% 0,1-1,3)] (Figura 147).

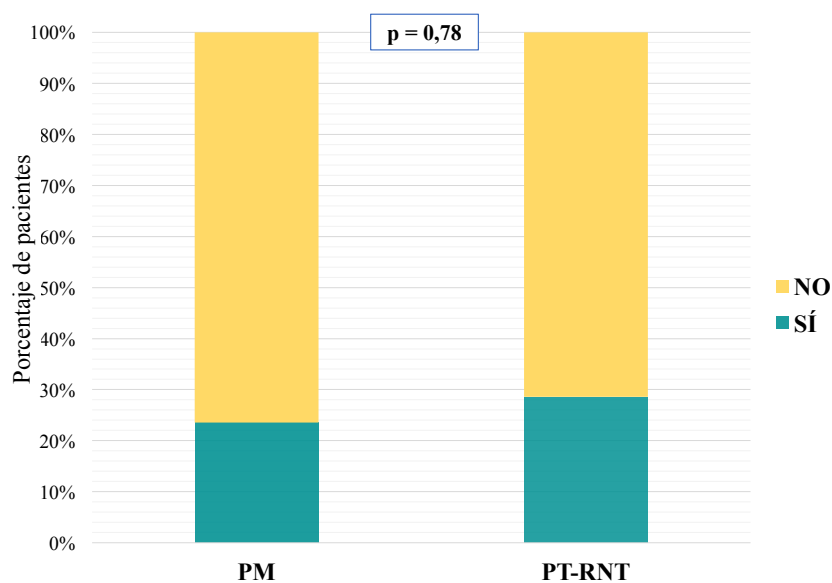


Figura 145. Presencia de dificultades del aprendizaje en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

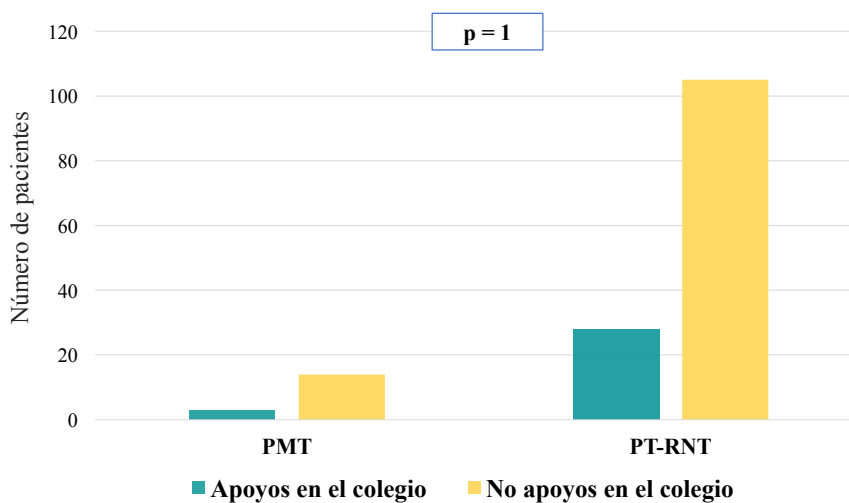


Figura 146. Apoyo escolar en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

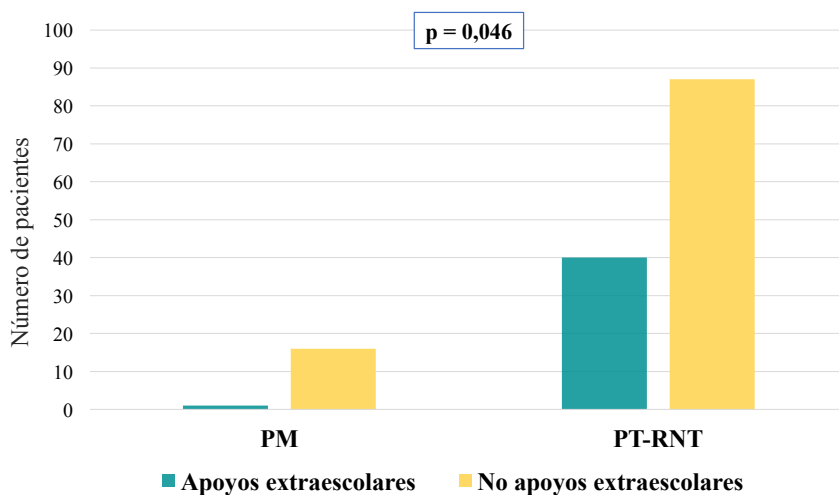


Figura 147. Apoyo extraescolar en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

Tres (17,6%) adolescentes PM refirieron problemas en las relaciones sociales, mientras que ninguno de los adolescentes del grupo PT-RNT ($p < 0,001$, OR ND) (Figura 148).

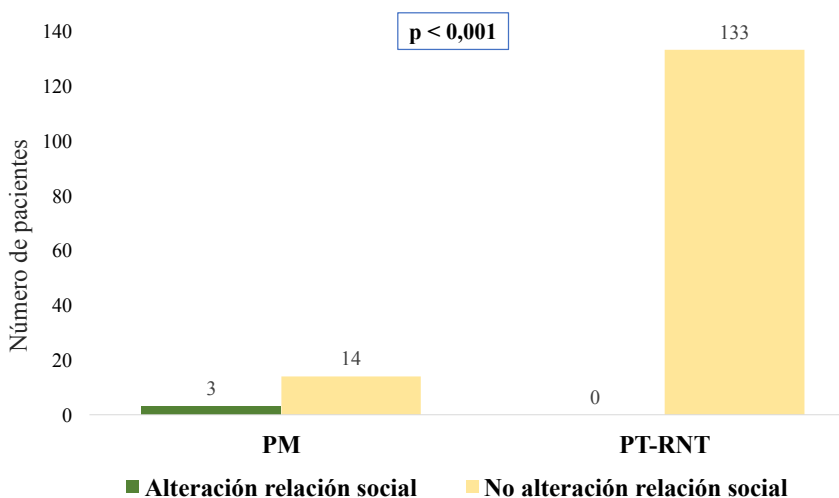


Figura 148. Problemas en las relaciones sociales en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

La prevalencia de diagnóstico médico de TDAH que requiriese tratamiento de mantenimiento fue 1 (5,9%) niño del grupo de PM y 7 (5,3%) del grupo de PT-RNT ($p=1$) (Figura 149).

RESULTADOS

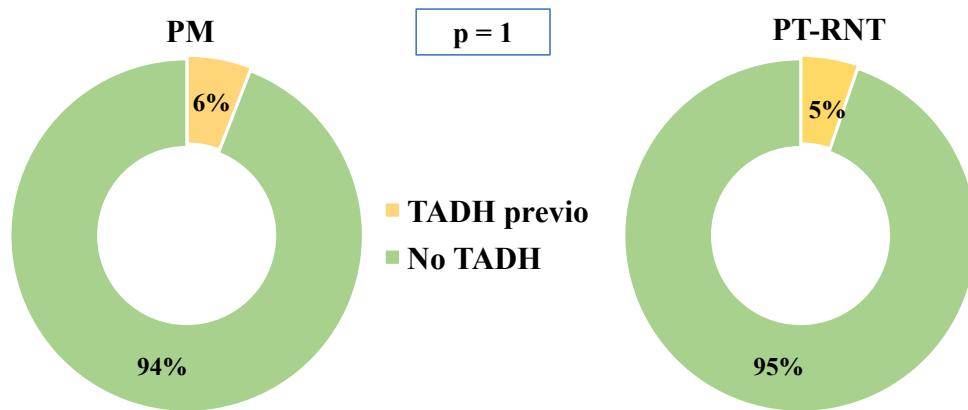


Figura 149. Prevalencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TADH) en tratamiento en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

15.1. CUESTIONARIO DE CRIBADO PARA EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA DE ALTO RENDIMIENTO

Ningún adolescente presentó puntuaciones en rango patológico (puntuaciones < 19) en el cuestionario ASSQ. En el grupo de PM, la puntuación obtenida fue 2 (RIC 0,5-7,2) y en el grupo de RNT 2 (RIC 0,5-5) ($p=0,602$) (Figura 150).

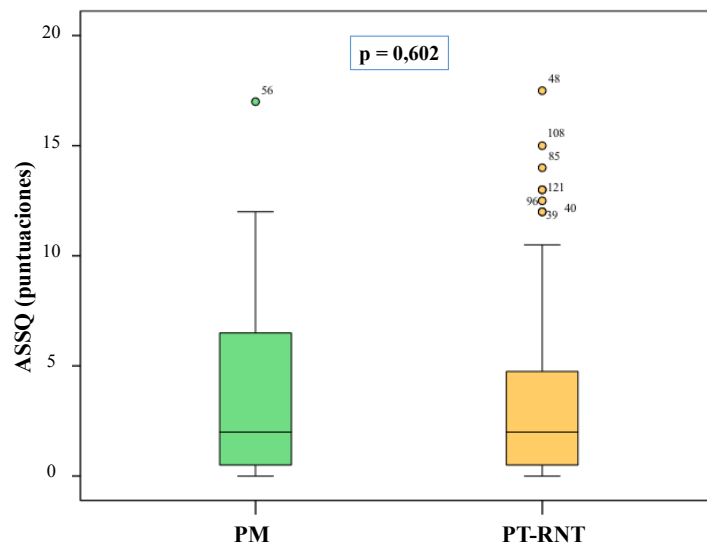


Figura 150. Puntuación obtenida (mediana y rango intercuartílico) en el cuestionario de cribado para el trastorno del espectro autista de alto rendimiento (ASSQ) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

15.2. TEST DE EVALUACIÓN DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

Presentaron una puntuación global alterada (puntuaciones > 30) 6 adolescentes de la muestra [1 (5,9%) PM vs. 5 (3,8%) PT-RNT ($p=0,523$)] (Figura 151).

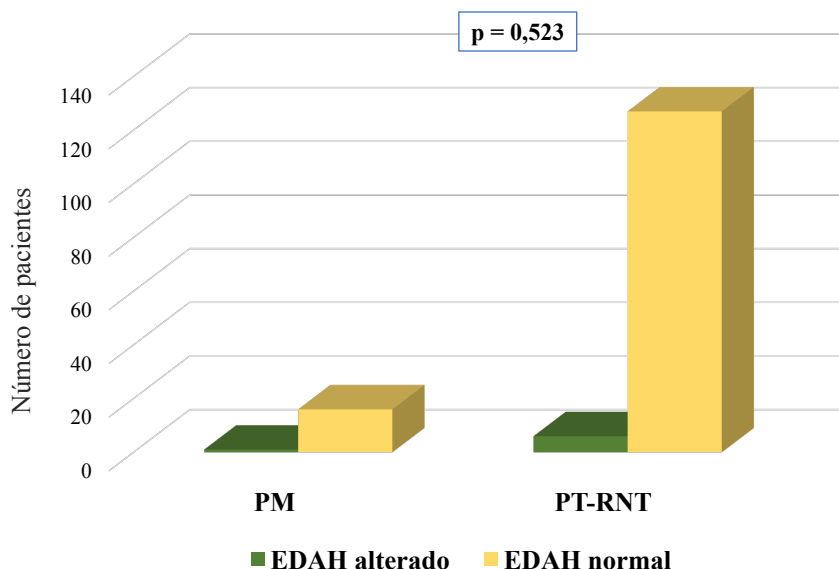


Figura 151. Test Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (EDAH) global alterado (> 30 puntos) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

La mediana de puntuación en el grupo de PM fue 5 puntos (RIC 2,5-10,5) y en el grupo de PT-RNT 5 puntos (RIC 1-10,7) ($p=0,602$) (Figura 152).

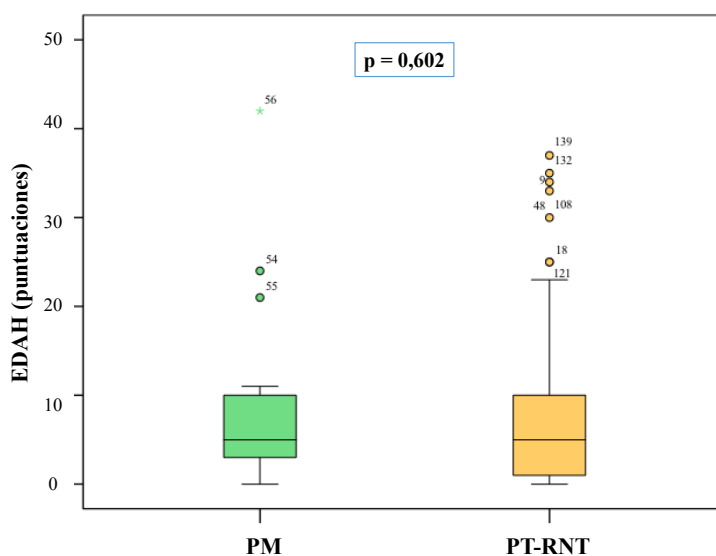
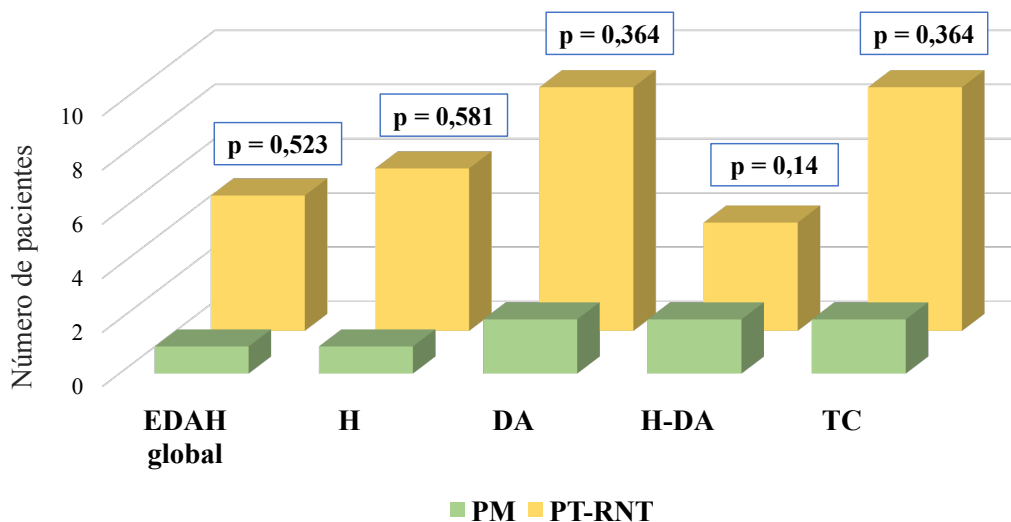


Figura 152. Puntuación obtenida (mediana y rango intercuartílico) en el test Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (EDAH) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

En cuanto al subtipo H, se detectaron puntuaciones patológicas (puntuaciones > 10) en 1 (5,9%) paciente del grupo de PM y 6 (4,5%) pacientes del grupo de PT-RNT ($p=0,581$) (Figura 153). La mediana de puntuación fue 2 puntos (RIC 0-4,5) en los PM y 1 punto (RIC 0-3) en los PT-RNT ($p=0,389$) (Figura 154).



H, hiperactividad; DA, déficit de atención; TC, trastorno de conducta.

Figura 153. Alteración en el test de Evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (EDAH) según subtipos en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

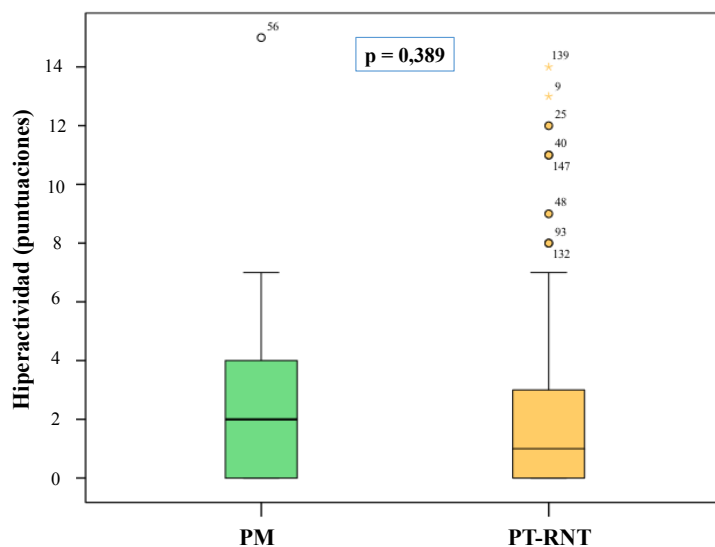


Figura 154. Puntuación (mediana y rango intercuartílico) en la subescala de hiperactividad en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

En la escala DA, obtuvieron puntuaciones alteradas (puntuaciones > 10) 2 (11,8%) pacientes en el grupo de PM y 9 (6,8%) pacientes PT-RNT ($p=0,364$) (Figura 153). La mediana de puntuación de la subescala DA fue 2 puntos (RIC 0-4,5) en los PM y 1 (RIC 0-4) en los PT-RNT ($p=0,549$) (Figura 155).

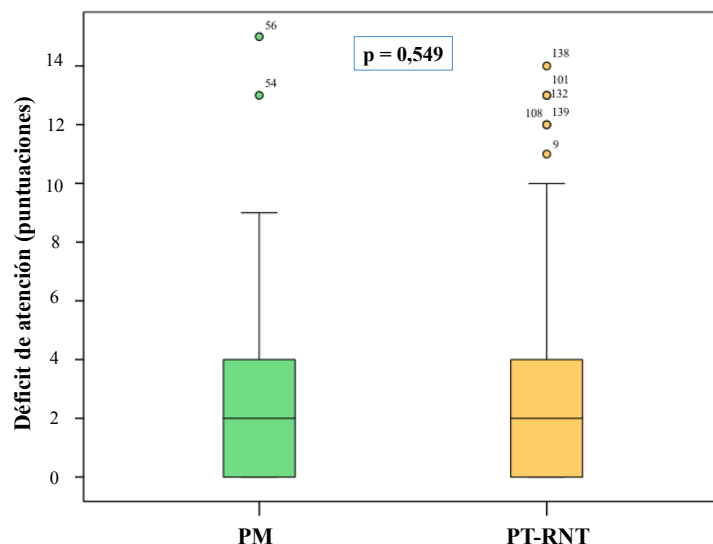


Figura 155. Puntuación (mediana y rango intercuartílico) en la subescala de déficit de atención en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

En el combinado H-DA, presentaron puntuaciones alteradas (puntuaciones > 18) 2 (11,8%) niños PM y 4 (3%) niños PT-RNT ($p=0,14$) (Figura 153). La mediana de puntuación en esta subescala fue 4 puntos (RIC 1-9) en los PM y 3 puntos (RIC 0,2-7) en los PT-RNT ($p=0,464$) (Figura 156).

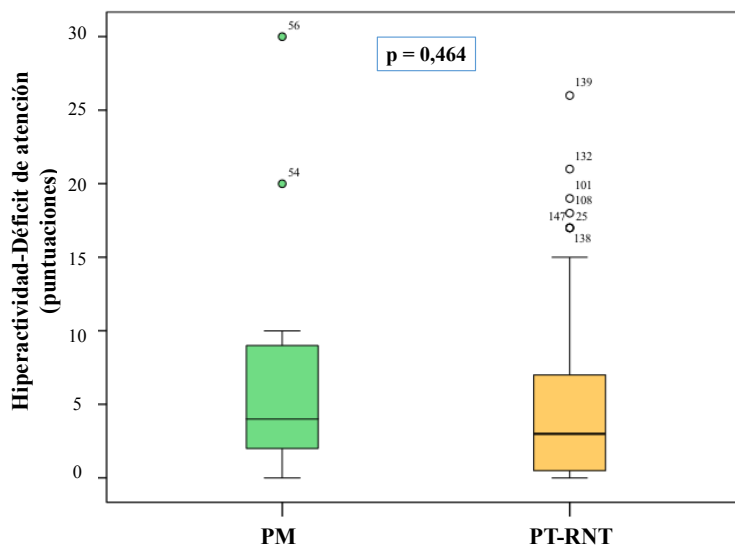


Figura 156. Puntuación (mediana y rango intercuartílico) en la subescala de hiperactividad-déficit de atención en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

RESULTADOS

Por último, en la subescala de TC se objetivó un resultado alterado (puntuaciones > 11) en 2 (11,8%) de los pacientes del grupo de PM y 9 (6,8%) del grupo de PT-RNT ($p=0,364$) (Figura 153). La mediana de puntuación en esta escala TC fue similar en ambos grupos, 1 punto (RIC 0-3,5) en PM y 1 punto (RIC 0-4) en PT-RNT ($p=0,742$) (Figura 157).

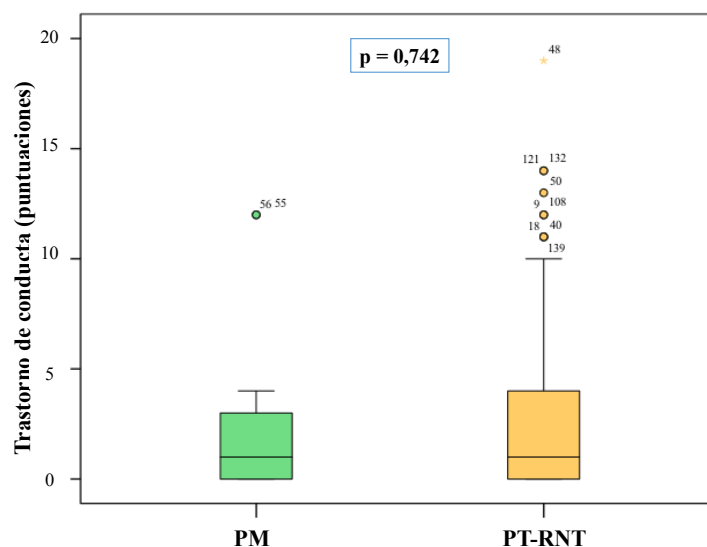
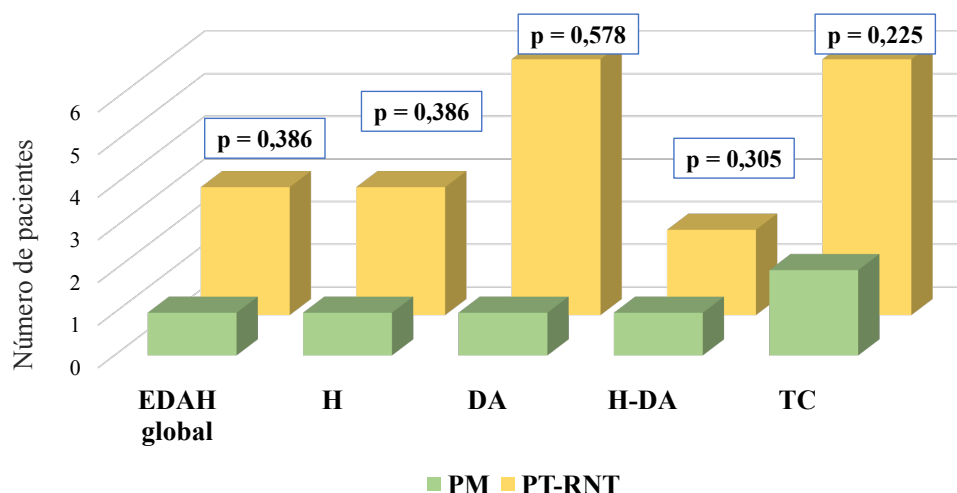


Figura 157. Puntuación (mediana y rango intercuartílico) en la subescala de trastorno de conducta en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT).

Excluyendo a los pacientes con diagnóstico previo de TADH (16 PM y 125 PT-RNT), obtuvieron una puntuación global alterada (puntuaciones > 30) en el test de EDAH 1 (6,2%) PM frente a 3 (2,4%) PT-RNT ($p=0,386$).

Atendiendo a las subescalas, 1 (6,2%) paciente del grupo de PM y 3 (2,4%) pacientes del grupo de PT-RNT ($p=0,386$) presentaron alteración en el subtipo de H (puntuaciones > 10). En la subescala de DA, obtuvieron puntuaciones alteradas (puntuaciones > 10) 1 (6,2%) paciente en el grupo de PM y 6 (4,8%) pacientes PT-RNT ($p=0,578$). En el combinado H-DA (puntuaciones alteradas > 18), 1 (6,2%) niño PM y 2 (1,6%) niños PT-RNT ($p=0,305$) y en el subtipo TC (puntuaciones alteradas > 11) en 2 (12,5%) de los pacientes del grupo de PM y 6 (4,8%) del grupo de PT-RNT ($p=0,225$) (Figura 158).

RESULTADOS



H, hiperactividad; DA, déficit de atención; TC, trastorno de conducta.

Figura 158. Test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (EDAH) global alterado (> 30 puntos) y por subtipos en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT) sin diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Las medianas de puntuación en las subescalas del test de EDAH de los pacientes sin diagnóstico previo de TDAH se recogen en la Tabla 39, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos PM y PT-RNT.

Tabla 39. Puntuaciones (mediana y rango intercuartílico-RIC-) en las subescalas en el test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (EDAH) en los prematuros moderados (PM) y en los prematuros tardíos y recién nacidos a término (PT-RNT) sin diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

	PM n=16	PT-RNT n=125	Valor p
EDAH	5 (RIC 2,2-9,5)	4 (RIC 1-9,5)	p = 0,434
Subescala H	1,5 (RIC 0-3,7)	1 (RIC 0-3)	p = 0,643
Subescala DA	2 (RIC 0-3,7)	1 (RIC 0-4)	p = 0,616
Subescala H-DA	4 (RIC 0,5-8)	3 (RIC 0-6,5)	p = 0,505
Subescala TC	1 (RIC 0-3)	1 (RIC 0-3)	p = 0,734

H, hiperactividad; DA, déficit de atención; TC, trastorno de conducta.

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

La prematuridad constituye uno de los principales problemas sanitarios a nivel mundial^{41,43,45,46}. En los últimos años, se ha producido un aumento de la supervivencia de los niños prematuros gracias a las mejoras en los cuidados obstétricos y neonatales. Dentro de los nacimientos prematuros, los PMT constituyen el grupo mayoritario^{8,19}. Como se ha comentado previamente a lo largo de este trabajo, tradicionalmente los PMT han sido considerados similares a los RNT. Sin embargo, recientemente numerosos estudios^{2,3,18,21,85,137,170} han reflejado una mayor morbilidad en el grupo de PMT en comparación con los RNT. La vulnerabilidad que presentan los PMT debido a su inmadurez puede provocar complicaciones a nivel respiratorio, cardiovascular, ponderoestatural y neurológico tanto en el periodo neonatal como en los primeros años de vida⁵³⁻⁵⁵. Por este motivo, el grupo SEN 34-36 ha establecido unas recomendaciones de seguimiento en este grupo de riesgo hasta los 6 años de edad¹³⁷. Sin embargo, la evolución de esta población de riesgo en etapas posteriores de la vida no ha sido suficientemente estudiada. Se especula que tanto las complicaciones en el periodo neonatal como la propia prematuridad de los PMT podrían contribuir a un aumento de la morbilidad en la adolescencia, así como en la edad adulta⁴. El conocimiento del desarrollo de los PMT y las posibles complicaciones que se pueden producir a lo largo de todas las etapas de su vida es fundamental para el establecimiento de medidas preventivas y tratamientos precoces que permitan mejorar su calidad de vida⁵.

Los pacientes incluidos en el estudio siguieron, antes de su reclutamiento, los controles habituales de salud de Atención Primaria. A algunos de los PMT se les realizaron las revisiones hasta los 2 años en las consultas de Neonatología del hospital, según las recomendaciones existentes en el momento de su nacimiento (2006-2007).

El objetivo de esta tesis fue describir la morbilidad respiratoria, cardiológica, el desarrollo ponderoestatural y la evolución neurológica de los PMT en la adolescencia en comparación con los RNT.

1. CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE Y ANTECEDENTES PERINATALES

La incidencia de prematuridad se encuentra en torno a un 9-11% de los nacimientos a nivel mundial⁸, constituyendo los PMT el 90% del total de prematuros. Según los datos del INE, en nuestro país esta incidencia se situaba en 2019 en un 6%, siendo el 85% de ellos PMT¹⁹. Los resultados de nuestro estudio, que incluye nacimientos de los años 2006 y 2007, mostraron una incidencia similar de prematuridad (10,3%), siendo el 84% de ellos PMT.

Dentro de los factores perinatales implicados en la prematuridad moderada y tardía, los PMT incluidos en nuestro estudio presentaron con más frecuencia antecedente de gestación múltiple (44%), factor del que es bien conocida su relación con el parto prematuro³², así como el aumento de la morbilidad asociado con él^{32,264}. Según nuestros datos, el antecedente de gestación múltiple fue 2,5 veces más frecuente en los PMT comparados con los RNT y hasta casi 5 veces superior en los PM en comparación con los PT-RNT. Este riesgo es acorde al descrito por Shapiro-Mendoza³³, aunque inferior a lo documentado en otros trabajos españoles^{5,35}; esta discrepancia con los estudios de nuestro país puede deberse a una mayor edad materna y a un mayor empleo de TRA en estas publicaciones.

Otro de los factores tradicionalmente relacionados con el nacimiento prematuro es la preeclampsia durante la gestación^{2,38,40-42}, y así lo confirman nuestros datos, con una incidencia casi 2 veces superior en el grupo de PMT en comparación con los RNT. En cambio, no se observó una diferencia estadísticamente significativa al comparar los PM con los PT-RNT, puesto que el mayor número de gestaciones con preeclampsia se localizó dentro del grupo de PT. El diagnóstico de preeclampsia se establece ante la presencia de hipertensión durante la gestación asociada a proteinuria, detectándose en el segundo trimestre y, con más frecuencia, en el tercer trimestre de embarazo. Así, aunque el desarrollo de la enfermedad se inicia en etapas precoces, la confirmación del diagnóstico se produce cuando la insuficiencia placentaria ya se ha instaurado. Este hecho podría explicar la mayor proporción de gestantes con diagnóstico de preeclampsia en el grupo de PT.

DISCUSIÓN

Por este motivo, los estudios recientes focalizan sus investigaciones en biomarcadores y controles *doppler* fetales que permitan el diagnóstico y la aplicación de medidas de la forma más temprana posible²⁶⁵⁻²⁶⁷, para así disminuir la finalización de las gestaciones antes de la edad a término.

La relación entre diabetes gestacional y parto pretérmino resulta controvertida^{35,40}, aunque la mayoría de los estudios publicados apuntan a una mayor incidencia de prematuridad entre las gestantes con diabetes. Nuestros resultados no permitieron confirmar esta asociación, probablemente debido al escaso número de pacientes con antecedente materno de diabetes gestacional, aunque sí parece haber una tendencia a una mayor frecuencia de diabetes durante la gestación en el grupo de PMT.

La edad materna se ha relacionado con un incremento del riesgo de parto prematuro³³. Los grupos de edad considerados de mayor riesgo son los que incluyen madres con edad inferior a 25 años y mayores de 40 años^{18,33,36}. Múltiples factores pueden influir en este aumento de parto prematuro en estos tramos de edad, pero los más implicados parecen ser la propia “inmadurez biológica” en el primer grupo y la mayor morbilidad materna y el empleo de las TRA en el segundo. En nuestro estudio, no se pudo demostrar una asociación entre la edad materna y el nacimiento pretérmino, posiblemente debido a los numerosos factores asociados, así como la menor utilización de TRA en nuestra población en comparación con otras publicaciones^{12,18,36}.

Como se ha comentado anteriormente en la introducción, el CIR es una de las causas que motiva la finalización de la gestación de forma electiva antes de la edad a término y condiciona un aumento de morbilidad en los prematuros¹³³⁻¹³⁶. Con nuestros resultados no se pudo establecer una asociación entre CIR y prematuridad. Es destacable el escaso número de pacientes con diagnóstico de CIR en el grupo de PMT de nuestra muestra (únicamente 2 pacientes pertenecientes al grupo de PT), lo que puede estar en relación con que esta patología estuviese infradiagnosticada en el momento en el que nacieron los pacientes de nuestro estudio, probablemente debido a lo controvertido que resulta su definición aún en la actualidad. Ante esta variabilidad en el diagnóstico y dada la morbilidad que puede conllevar el CIR, en los últimos años se están produciendo modificaciones en sus criterios diagnósticos para unificarlos y poder realizar una detección precoz^{268,269}.

DISCUSIÓN

El empleo de corticoides antenatales ha demostrado su beneficio cuando se administran en la amenaza de parto pretérmino antes de las 34 semanas⁷⁰⁻⁷³. Sin embargo, su administración en etapas posteriores del embarazo resulta muy discutida por sus posibles consecuencias a largo plazo. Según las últimas guías^{72,80,81}, se recomienda la administración de corticoides antenatales en los RNP menores de 34 semanas o en aquellos PT que presenten otros factores de riesgo que puedan conllevar un aumento de la morbilidad neonatal. Nuestros resultados siguieron esta línea, de forma que la mayoría de los pacientes prematuros que recibieron corticoides antenatales pertenecen al grupo de PM, por tanto, menores de 34 semanas de EG.

Se objetivó una tasa de cesáreas en los PMT del 44%, similar a las descritas en estudios previos^{22,35} y a las estadísticas del INE¹⁹. Esta cifra aumentó hasta el 53% en los PM, dato que refleja el alto porcentaje de cesáreas en los nacimientos prematuros. Por este motivo, recientemente se han modificado las indicaciones de inducción al parto y de cesárea electiva en menores de 39 semanas, con el objetivo de disminuir la finalización de la gestación sin una justificación evidente^{30,31}.

En nuestro estudio no se pudo valorar la relación entre prematuridad y RPM²⁴, debido a la ausencia de estos datos en los informes de los recién nacidos. Las publicaciones revisadas^{18,22,25-27} han reportado una gran variabilidad en la incidencia de RPM, lo que probablemente también esté relacionado con la dificultad de acceso a estos datos perinatales. No obstante, es importante el establecimiento de la causa del inicio del parto, así como su registro, para el manejo obstétrico y para el desarrollo de futuras investigaciones y modificaciones en la atención de estas gestaciones.

En cuanto a las características en el periodo neonatal inmediato, los partos PMT obtuvieron puntuaciones en el test de Apgar significativamente menores al minuto y a los 5 minutos en comparación con las obtenidas por los RNT, resultado que concuerda con los datos publicados en la literatura^{2,40,60,102}, que refieren puntuaciones menores en este grupo de RNP a los 5 minutos de vida.

En concordancia con esta menor puntuación en el test de Apgar, los PMT también precisaron mayor necesidad de maniobras de reanimación, requiriendo estas maniobras con una frecuencia hasta 3 veces más en comparación con los RNT.

DISCUSIÓN

Estos datos son acordes a los descritos en otras series^{2,22,103}, con una necesidad de asistencia al nacimiento entre 2 y 5 veces superior. La causa que explica esta necesidad aumentada de reanimación es el retraso en la adaptación cardiopulmonar que se produce al nacimiento en este grupo de prematuros⁶².

Como era esperable, los PMT presentaron más incidencia de enfermedad respiratoria en el periodo neonatal, siendo la patología más frecuente la TTRN (22,7%) seguida de la EMH (9,3%). Los resultados son similares a lo previamente publicado en lo que a EMH respecta (con una incidencia 5-10% de EMH en PMT)^{5,102}; sin embargo, destaca la alta incidencia de TTRN en nuestra cohorte, si bien es cierto que el curso clínico de ambas entidades en PMT puede ser similar¹⁰⁵, lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial.

La necesidad de asistencia respiratoria en nuestra muestra fue mayor en el grupo de PMT. Existe una gran variabilidad en cuanto al tratamiento de la insuficiencia respiratoria en los estudios publicados^{42,60,67,70,90,104} pero, en general, se observa una tendencia a precisar una mayor asistencia respiratoria a menor EG^{42,55,70}. En nuestra población se observó una necesidad de soporte respiratorio hasta 4 veces superior en los PM en comparación con los PT-RNT. En el análisis de PMT no se pudo estimar el riesgo de necesidad de asistencia respiratoria neonatal, puesto que ningún paciente RNT requirió medida alguna de soporte respiratorio. Lo que sí se observó es una necesidad creciente de asistencia respiratoria a menor EG (Figura 38), atribuible a una mayor inmadurez pulmonar conforme disminuye la EG. De la misma manera, se ha descrito una relación inversa entre el uso de VM, oxigenoterapia o tratamiento con surfactante y la EG^{42,55,70,90,104}. Nuestra cohorte de PMT presentó resultados similares, con mayores necesidades de VMNI y oxigenoterapia en comparación con los RNT. Solo 2 (2,7%) PMT requirieron administración de surfactante, porcentaje inferior al publicado en el estudio NEOBS⁹⁰ (22%). Esta diferencia posiblemente se deba a que en dicho estudio se seleccionaron pacientes mayores de 30 semanas de EG, pero menores a 32, con mayor probabilidad de EMH que los pacientes mayores de 32 semanas incluidos en nuestro estudio. Por otro lado, en el momento en el que nacieron los pacientes incluidos en el estudio NEOBS ya se habían ampliado las indicaciones de administración de surfactante con respecto a épocas anteriores.

DISCUSIÓN

Ningún paciente presentó diagnóstico de DBP ni precisó oxigenoterapia en el domicilio, lo que traduce una buena evolución respiratoria en esta primera etapa tras el nacimiento de los pacientes de nuestra muestra.

Como cabría esperar, los PMT mostraron una susceptibilidad mayor a presentar sepsis en el periodo neonatal, de forma que, comparados con los RNT, el diagnóstico de sepsis neonatal fue 5 veces superior en los PMT y casi 6 veces en los PM. Estos datos están en consonancia con lo descrito en publicaciones previas, con una incidencia hasta 5 veces superior de sepsis precoz en los PT⁴², siendo más frecuente a menor EG⁵⁵. Esto se explica por la mayor vulnerabilidad frente a la infección debido a la inmadurez de sus mecanismos de defensa y un mayor número de procedimientos invasivos al nacimiento en la población más prematura¹²⁸.

La menor reserva de glucógeno y la capacidad reducida de llevar a cabo la gluconeogénesis en los pacientes prematuros^{21,117} condiciona el riesgo aumentado de hipoglucemia que reflejaron nuestros resultados, con una probabilidad hasta 16 veces superior en los PMT; si bien es cierto que el IC fue muy amplio al existir un único niño del grupo de RNT con hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia, definida como cifra de glucosa plasmática menor de 45 mg/dl, fue hasta 4 veces superior en los neonatos PM que los PT-RNT, acorde a lo descrito en la literatura, que sitúa este riesgo entre 3 y 12 veces superior^{2,35,42,119,120}. Aun así, existe una gran diferencia entre unas publicaciones y otras debido a que no existe un consenso en el diagnóstico de hipoglucemia ni protocolos de detección uniformes¹¹⁶. Sin embargo, ante la vulnerabilidad de este grupo de prematuros a la hipoglucemia^{118,121} y la gran probabilidad de padecerla, sobre todo en las primeras horas de vida⁵ o en presencia de otros factores de riesgo²⁷⁰, parece justificada la estrategia de detección, prevención e intervención precoz recomendada en las últimas guías^{115,117}.

El análisis de otras morbilidades como la ictericia que precisa tratamiento con fototerapia, arrojó datos similares a lo publicado en el estudio español de García-Raymundo et al.,²² realizado con PMT. Así, la mitad de los PMT precisaron fototerapia, mientras que ningún RNT la requirió.

DISCUSIÓN

En la etiopatogenia de la hiperbilirrubinemia influyen múltiples factores^{21,85}, constituyendo una situación frecuente en los PMT en el periodo neonatal y una de los principales motivos de ingreso neonatal¹²³ como se demostró en nuestro estudio.

En conjunto, los PMT presentaron una morbilidad neonatal significativamente superior, con un riesgo hasta 57 veces superior que los RNT y hasta 3 veces en el caso de PM comparados con PT-RNT. Esta mayor morbilidad de los PMT en el periodo neonatal, que se ha descrito tanto en nuestro estudio como en publicaciones previas^{42,54-56}, ha provocado que este grupo de prematuros se convierta en foco de interés en la última década.

2. VALORACIÓN PONDEROESTATURAL

Los PMT de nuestra serie presentaron al nacimiento un peso, talla y PC significativamente menores que los RNT, como cabría esperar, aunque al analizar los valores ajustados por EG (z-score según gráficas de Fenton 2008²¹⁶), estas diferencias no resultaron significativas. Este hecho refleja que los PMT de nuestra cohorte presentaron una somatometría al nacimiento acorde a su EG, de lo que se desprende la baja incidencia de CIR previamente comentada. Por lo tanto, no se puede relacionar las alteraciones en la valoración ponderoestatural que se comentan a continuación con su peso, talla y PC al nacimiento.

Los valores de crecimiento se analizaron ajustados a la edad según las curvas de Carrascosa 2010²¹⁸ para evitar que las posibles diferencias observadas pudieran deberse a la diferencia de edad, ya que existe una cierta disparidad en cuanto a la edad en nuestros pacientes, motivada por el cese del reclutamiento durante la pandemia del SARS-CoV-2.

Los adolescentes PMT de nuestro estudio presentaron un peso, talla e IMC menor que los RNT, como era esperable, pero también el valor z-score de peso e IMC resultó menor. Asimismo, el grupo de PM también presentó un valor de peso, IMC y sus respectivos valores z-score menores, sin diferencias en la talla.

DISCUSIÓN

Estos resultados son acordes con los escasos estudios²²² publicados hasta el momento sobre el desarrollo ponderoestatural en adolescentes PMT, que describen un menor peso, talla e IMC comparados con aquellos RNT.

Existe mucha controversia sobre el crecimiento de los prematuros, especialmente tras el periodo neonatal y escolar. La mayoría de las publicaciones^{40,220,222,223} indican un peso menor en este grupo de pacientes en comparación con los RNT durante la infancia, tras lo cual se produciría una recuperación progresiva del mismo. El momento en que se produce este incremento está todavía sin determinar, ya que los resultados difieren en los distintos trabajos y en las distintas cohortes de prematuros analizadas. Nuestros resultados fueron similares a los obtenidos en el estudio de Bergmann et al.,²²², de forma que la valoración ponderoestatural realizada en la adolescencia aún mostró diferencias entre ambos grupos. Esta repercusión ponderoestatural se mantuvo tanto en la comparativa entre PMT y RNT como entre PM y PT-RNT, al igual que la antropometría descrita en adolescentes prematuros de Arroyas et al.,²⁷¹ en la que el peso, z-score de peso, IMC y z-score de IMC fueron menores en los grandes prematuros (< 32 semanas de EG) en comparación con los PMT (> 32 semanas). Nuestros datos traducen un retraso en la ganancia de peso en los adolescentes con antecedente de prematuridad, con mayor afectación a menor EG, y sin detectarse un crecimiento recuperador en el momento de la valoración en la adolescencia.

Pocas publicaciones²²⁰⁻²²² exploran de forma exclusiva la talla y menos en la adolescencia. El reciente estudio de Bergmann et al.,²²² ha objetivado una menor talla en los PMT en comparación con los RNT en la edad escolar, siendo similar entre los 11 y 14 años y aumentando de nuevo la diferencia en la talla en la edad adulta. Estos resultados son acordes a lo observado en nuestra cohorte, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas con respecto a la talla en el momento de su evaluación en la adolescencia. Sin embargo, se debe tener en cuenta que en nuestro estudio no se recogió el estadio de desarrollo puberal ni la talla diana según la talla de los progenitores, siendo ambos parámetros determinantes en el crecimiento en la adolescencia, lo que hace que nuestros resultados se deban interpretar con cautela.

En la valoración de los índices nutricionales, cabe destacar que la probabilidad de cumplir criterios de subnutrición aguda, con un IWp menor o igual a 90%, fue 1,5 veces mayor en los PMT que en los RNT, llegando a ser grave en un adolescente PT.

DISCUSIÓN

Como se ha comentado previamente, en la composición corporal influyen muchos factores¹²¹. Según nuestros resultados, el IWp en el análisis multivariante se relacionó de manera independiente con el sexo varón y la prematuridad, duplicando y cuadruplicando respectivamente el riesgo de presentar subnutrición. La prematuridad en sí supone una afectación en el crecimiento^{219,220} que explica el mayor riesgo de subnutrición de estos pacientes.

Por otro lado, el desarrollo físico se adquiere a diferente ritmo dependiendo del género, produciéndose en un primer lugar en las mujeres y, posteriormente, son los varones los que adquieren una mayor superficie corporal²⁷². La adolescencia supone una etapa de cambio corporal, en la que pequeñas diferencias en edad se traducen en grandes diferencias de peso y talla. En el momento en el que fueron valorados nuestros pacientes no se detectó la ganancia de peso que se ha descrito en otros trabajos²²⁴⁻²²⁶ y que se ha relacionado con un mayor riesgo cardiovascular.

Otros factores descritos que influyen en la composición corporal son el tamaño al nacimiento, factores perinatales y factores maternos¹²¹. La somatometría al nacimiento es uno de los factores más determinantes. En concreto, en los niños con antecedente de CIR se ha descrito un mayor incremento de peso e IMC que se relaciona con un riesgo cardiovascular aumentado²²³. En nuestro caso no se detectaron diferencias al analizar la población con antecedente de CIR, probablemente debido al escaso número de pacientes con este diagnóstico. Se analizaron otros factores que pudieran estar relacionados con la situación antropométrica en la adolescencia. Tanto el antecedente de gestación múltiple como la presencia de asma en la actualidad se relacionaron en el análisis bivariado con la subnutrición en la adolescencia; sin embargo, esta asociación no se mantuvo en el análisis multivariante. Las gestaciones múltiples presentan como principal complicación el parto prematuro, así como la afectación del crecimiento fetal con un mayor riesgo de CIR y aumento de morbilidad neonatal^{32,33}, pudiendo influir todos estos factores en la composición corporal en la adolescencia.

En cuanto a la presencia de asma, si bien es cierto que la patología crónica podría condicionar una alteración en el crecimiento con la consiguiente aparición de subnutrición, esta se encuentra muy relacionada con la gravedad y la cronicidad de la patología de base²⁷³. En nuestro caso, los PMT sí presentaron una prevalencia de asma en la adolescencia claramente superior a los RNT, pero en la evolución respiratoria a lo largo

DISCUSIÓN

de la infancia no se detectó mayor gravedad (no tuvieron mayor necesidad de ingreso hospitalario ni de tratamiento de mantenimiento), lo que explicaría que la prevalencia de asma no mantuviera su asociación en el análisis multivariante. Por otro lado, se debe tener en cuenta que la subnutrición en nuestro trabajo se valoró a través del IWp, que evalúa el estado nutricional del paciente comparando su peso con respecto a la mediana de peso de la población de referencia correspondiente a la talla, siendo un método más preciso que los parámetros antropométricos exclusivamente, aunque existen otras técnicas analíticas, de bioimpedancia y de imagen que permiten catalogar nutricionalmente a los pacientes de manera más exacta.

La subnutrición con repercusión en la talla aparece en situaciones de mayor gravedad y cronicidad²⁴². En nuestro estudio, no se detectaron diferencias entre los grupos en cuanto al IWt, sugiriendo que, aunque el grupo de PMT parece tener una morbilidad mayor en la etapa neonatal y en los primeros años de la etapa escolar, esta no tiene una gravedad tal como para producir repercusión en el IWt en periodos posteriores.

Según la literatura²²⁵⁻²²⁸, la prematuridad se asocia a una menor ganancia de peso inicialmente, que puede ir seguida de una ganancia ponderal rápida, con incremento de IMC, obesidad y el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular. La prevalencia de obesidad en nuestro trabajo fue similar en ambos grupos. Cerca del 7% de los adolescentes PMT presentaron un IMC mayor o igual de 2 DE, una cifra claramente inferior a lo descrito por Bergman et al.,²²² con un 15% de PMT con obesidad. Esta diferencia probablemente se deba a que define obesidad como un IMC mayor del percentil 90, mientras que en nuestro estudio consideramos obesidad cuando el IMC fue mayor o igual a 2 DE y, fundamentalmente, a que su población de estudio incluye pacientes hasta los 18 años de edad, cuando ese incremento rápido de peso ya se ha podido producir a diferencia de los pacientes adolescentes de nuestra serie. Por otro lado, el crecimiento recuperador que se produce en este grupo de riesgo se ha relacionado con la predisposición al aumento de IMC²²⁵⁻²²⁸, lo cual podría explicar el menor porcentaje de obesidad encontrado en nuestro estudio, ya que, como se ha comentado anteriormente, en nuestra cohorte aún no se ha producido dicha aceleración del crecimiento.

Aunque no se detectaron diferencias significativas en la medida del perímetro abdominal de ambos grupos, cabe destacar que un 22,7% de los adolescentes de cada grupo presentó un perímetro abdominal patológico, considerado cuando la circunferencia

DISCUSIÓN

de la cintura abdominal fue mayor o igual a 2 DE, factor que se ha relacionado con un mayor riesgo cardiovascular a largo plazo^{241,244}. Teniendo en cuenta que el peso de los PMT fue menor que el de los RNT y, sin embargo, la proporción de adolescentes con perímetro abdominal patológico fue similar en ambos grupos. Por ello, es aún más preocupante el posible riesgo cardiovascular que pueden desarrollar los PMT al alcanzar el peso para la talla.

A pesar de lo descrito anteriormente, no es posible realizar una comparativa adecuada de nuestros datos con otros estudios, puesto que la mayoría de ellos^{219,221-223} han evaluado la obesidad y el riesgo cardiovascular según parámetros de IMC. Sin embargo, la distribución de la grasa es muy importante en la valoración cardiovascular; por ese motivo, es fundamental la determinación del perímetro abdominal, que valora la adiposidad central y no solamente el aumento de peso en sí, evaluado por el IMC. Una de las posibles causas por las cuales no se haya realizado una medición del perímetro abdominal en las publicaciones previas es la edad de los pacientes (lactantes y niños en edad escolar en muchas de ellas^{153,221,223}), ya que los niños más pequeños presentan mayores dificultades para realizar una medición correcta. Por otro lado, en los estudios realizados en adolescentes y adultos, donde el estudio metabólico adquiere una mayor relevancia, el dato antropométrico que se recoge para valorar el riesgo cardiovascular es, fundamentalmente, el IMC^{222,225,226}, posiblemente debido a la facilidad para su determinación y la posibilidad de comparación con otros trabajos.

Al analizar a los pacientes con obesidad de nuestra muestra, 5 fueron PT, 4 RNT y ninguno PM. De la misma manera, solo presentaron valores de perímetro abdominal patológico los pacientes PT y RNT, pero ninguno PM. Estos resultados se encuentran en concordancia con lo publicado hasta el momento donde los grandes prematuros desarrollan menos sobrepeso y obesidad que los PT^{153,222}. La mayor concienciación de los PM como grupo más vulnerable frente a complicaciones derivadas de la prematuridad, puede hacer que dentro del ámbito familiar se fomenten conductas que prevengan la aparición de obesidad. Por otro lado, no solo se debe tener en cuenta la EG, sino la edad en el momento del estudio. En nuestra muestra la edad de los pacientes fue menor que la publicada por Bergman et al.,²²² en cuyos pacientes de mayor edad ya se ha podido producir el crecimiento acelerado que se ha comentado previamente. Esto último reforzaría la necesidad de mantener el seguimiento durante toda la adolescencia hasta la edad adulta^{226,228-230}.

DISCUSIÓN

Por lo tanto, según nuestros resultados los PMT presentaron al nacimiento una somatometría acorde a su EG. Posteriormente, presentaron un ritmo de ganancia de peso menor que sus controles nacidos a término, que se mantuvo hasta la adolescencia, con unos valores de z-score de peso y de IMC menores en los PMT, así como una mayor prevalencia de índices nutricionales de peso en rango de subnutrición, sin objetivarse el crecimiento recuperador en el momento del estudio, lo que no quiere decir que estén exentos de riesgo metabólico en edades posteriores. Por esta razón, el seguimiento y la promoción de hábitos de vida saludables en este momento de la adolescencia podrían ser fundamental para minimizar el posible riesgo cardiovascular en el futuro.

3. SEGUIMIENTO RESPIRATORIO

La prematuridad se ha asociado a un menor crecimiento del árbol respiratorio y vascular^{21,62,109,138}. El desarrollo pulmonar es un proceso complejo que tiene lugar en diferentes etapas: se inicia en la cuarta semana de vida, con un crecimiento rápido en el tercer trimestre y primer año de vida, continuando su crecimiento hasta la edad adulta. Por ello, la afectación pulmonar varía en función del momento en que se interrumpe su desarrollo y de la coexistencia de otros factores como puede ser el CIR, el tabaquismo materno o las infecciones respiratorias recurrentes en los primeros años de vida^{139,140}.

El nacimiento de los PMT se produce en la etapa sacular y alveolar, viéndose más afectada la división de la vía aérea periférica con la formación de los sacos y la maduración de los alveolos⁶³. Estos procesos deberán ocurrir en el medio extrauterino, modificándose la trayectoria normal de desarrollo del árbol bronquial. Por este motivo, la prematuridad conlleva un riesgo mayor de presentar patología respiratoria en el periodo neonatal como en momentos posteriores⁸⁵.

Se han descrito diferentes trayectorias en la evolución pulmonar en los RNP¹⁴¹. La mayoría de los estudios^{139,141,146,151,158,160} han sido realizados con cohortes de grandes prematuros y los estudios realizados en los PMT se han centrado en las etapas precoces del desarrollo sin profundizar en la evolución a largo plazo.

DISCUSIÓN

Las publicaciones, que describen la evolución respiratoria de los PMT en la adolescencia y en la edad adulta, refieren un riesgo aumentado de asma en la infancia, pero este riesgo parece disminuir con la edad^{152,155,158}, equiparándose a la de los RNT en la adolescencia¹⁵⁹. Estos datos contrastan con los obtenidos en nuestro estudio cuando analizamos la prevalencia de asma a través de la pregunta 2 del cuestionario ISAAC (*¿ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho en los últimos doce meses?*). Según nuestros resultados, los pacientes PMT tuvieron un riesgo 3 veces superior de presentar asma que los RNT al llegar a la adolescencia, presentando estos últimos una prevalencia de asma similar a la población general (10%)^{150,246}. Este riesgo fue mayor a menor EG de forma que, cuando seleccionamos los PM, el diagnóstico de asma en la adolescencia fue casi 3,5 veces superior al del grupo de PT-RNT, reflejando la mayor vulnerabilidad de este grupo de prematuros en la evolución respiratoria.

El asma se considera una de las enfermedades respiratorias crónicas más importantes. Los estudios en PMT dirigidos a valorar la presencia de asma en este grupo de prematuros presentan datos poco concluyentes. Por un lado, estudios^{145,151,158,274-276} realizados en etapas precoces de la adolescencia observaron más síntomas respiratorios en los PMT en comparación con los RNT. En la misma línea, Crump et al.,²⁷⁷ objetivó un mayor riesgo de asma en su cohorte de PMT adolescentes y adultos. En cambio, uno de los estudios más recientes, de Vrijlandt et al.,¹⁵⁹ no encontró más síntomas respiratorios en los adolescentes PMT en comparación con los RNT. Esta variabilidad en los resultados puede estar relacionada con distintos motivos. En primer lugar, la heterogeneidad en la población de estudio, con diferentes EG al nacimiento y distintas edades en el momento de su valoración, comprendiendo desde la adolescencia precoz hasta la edad adulta^{145,151,158,159,274,276,277}. En segundo lugar, el empleo de distintos criterios diagnósticos de asma, de forma que algunos autores se rigen por síntomas respiratorios^{145,159,274,276}, mientras que otros se basan en la necesidad de tratamiento e ingreso hospitalario^{151,158}. Por ello, la prevalencia de diagnóstico de asma actual en los PMT en las diferentes publicaciones^{145,159,274,278} es distinta según el estudio que se analice. Por una parte, el trabajo español de Morata-Alba et al.,¹⁴⁵ describió una prevalencia de asma del 23% en adolescentes PT, similar a la descrita en nuestra serie. Pero, por otra parte, se encuentran el estudio de Vrijlandt et al.,^{159,274} con un porcentaje de asma en su primera cohorte a los 5-6 años del 33% y posteriormente, en la adolescencia tardía del 9% o la reciente publicación de Pérez-Tarazona et al.,²⁷⁸ con un porcentaje de adolescentes PMT con

DISCUSIÓN

sibilancias en los últimos 12 meses algo menor del 12%. Sin embargo, nuestros datos y diversas publicaciones^{138,151-153} coinciden en describir una mayor probabilidad de asma a menor a EG, debido a la vulnerabilidad ocurrida como consecuencia de la interrupción del desarrollo pulmonar en la etapa fetal. Este riesgo de asma se mantendría en etapas posteriores de la vida como demostró el reciente trabajo de Crump et al.,²⁷⁷ llevado a cabo en una gran cohorte nacional en la que los pacientes prematuros mantenían una mayor prevalencia de asma incluso en la cuarta década de la vida.

En cuanto a la presencia de sibilancias en algún momento (*pregunta 1, ¿alguna vez ha tenido su hijo sibilancias o pitos en el pecho en el pasado?*), que refleja la prevalencia acumulada de asma, no se detectaron diferencias entre ambos grupos, con 69% de los PMT y 64 % de los RNT. De forma análoga, al analizar el antecedente de diagnóstico médico de asma (*pregunta 6, ¿alguna vez ha tenido asma su hijo?*), tampoco se objetivaron diferencias entre ambas cohortes (38,7% PMT vs. 25,3% RNT).

Es destacable la elevada frecuencia de *sibilancias en alguna ocasión* de los PMT (69%) en nuestra serie, en comparación con el 19,6% detectado en el estudio ISAAC fase III en España en adolescentes²⁴⁶. Igualmente, el *diagnóstico médico de asma* fue mayor en nuestros PMT (38,7%) que en los adolescentes incluidos en el estudio ISAAC (14.3%). Es necesario tener cuenta que el estudio ISAAC se desarrolló en España con un diseño poblacional de pacientes pediátricos “sanos”, por lo que es esperable que la incidencia de asma en adolescentes con factores de riesgo como es la prematuridad sea significativamente mayor. Nuestros resultados, por tanto, confirmaron la repercusión que la prematuridad tiene sobre la morbilidad respiratoria al menos hasta la adolescencia. En el estudio de Pérez-Tarazona et al.,²⁷⁸ la presencia de sibilancias en algún momento en los PMT se encontró en torno al 44% y el diagnóstico de asma en un 28%, cifras también más elevadas que las reportadas en el estudio ISAAC, aunque inferiores a las nuestras. Esto hace pensar que posiblemente otros factores pudieron influir en nuestros resultados, al reportar también cifras elevadas en estas dos preguntas en los RNT de nuestra cohorte.

En relación al riesgo que la prematuridad supone para el diagnóstico médico de asma, como se ha comentado previamente, también se observó una tendencia a una mayor frecuencia de asma a menor EG (47% PM y 38% PMT), como describió el trabajo de Arroyas et al.,²⁷¹ y el de Crump et al.,²⁷⁷.

DISCUSIÓN

El cuestionario ISAAC puede ofrecer una estimación de la gravedad del asma de forma indirecta a través de las preguntas 3 y 4 (*¿cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho ha tenido en los últimos doce meses? y ¿cuántas veces se ha despertado por la noche a causa de los silbidos o pitos en los últimos doce meses?*), que permiten una medición cuantitativa de la frecuencia de síntomas, y la pregunta 5 (*¿los pitos le han interferido con el habla en los últimos doce meses?*) que indica la frecuencia de crisis graves. En este sentido, no se encontraron diferencias entre ambos grupos. Por tanto, nuestros resultados podrían sugerir que, a pesar de que nuestros adolescentes PMT presentaron una prevalencia de asma superior a la de los RNT, esta no parece más grave, aunque es preciso considerar que el tamaño muestral de nuestro estudio no se calculó para evaluar la gravedad del asma sino su prevalencia. Esta afectación de los pacientes asmáticos fue estudiada por Pérez-Tarazona et al.,²⁷⁸ que obtuvo valores del cuestionario de calidad de vida en rango normal a pesar de la sintomatología asmática referida en esta población.

En cuanto a las preguntas 7 (*¿ha notado pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos doce meses?*) y 8 (*¿ha tenido tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección, en los últimos doce meses?*), que permiten identificar niños con sibilancias con el ejercicio y niños con tos nocturna, como síntoma alternativo de asma para los que responden negativamente a la pregunta número 2, así como datos sugerentes de asma persistente, no se observaron diferencias entre los PMT y los RNT. Aunque, sí se encontró una tendencia a una mayor frecuencia de estos síntomas en el caso de PM al compararse con los PT-RNT. Estos datos reforzarían la teoría del aumento de la prevalencia de asma a medida que disminuye la EG^{138,151-153}.

A pesar de la mayor frecuencia de asma en los adolescentes PMT, no se encontraron diferencias en la necesidad de ingreso hospitalario por causa respiratoria entre ambos grupos, aunque sí hubo algunas hospitalizaciones en UCI en el grupo de PMT. Nuestros resultados difieren de los descritos en otras publicaciones^{138,143,152} donde los PMT presentaron una mayor necesidad de ingreso por causa respiratoria. Sin embargo, debemos tener en cuenta que alguno de estos estudios^{138,143,152} pertenecen a épocas previas al uso de corticoides antenatales y de surfactante en el periodo neonatal, contabilizan visitas hospitalarias y controles como ingresos o generan su cohorte de ingresos a partir de la infección por VRS, que es un factor de riesgo añadido en la evolución respiratoria de estos prematuros¹⁵⁵. Acorde a dichas publicaciones, se observó

DISCUSIÓN

una tendencia en los PMT a presentar episodios respiratorios más graves que requirieron ingreso en UCI^{143,148}; por el contrario, ningún RNT precisó ingreso en UCI. En relación al diagnóstico que motivó el ingreso hospitalario¹³⁸ no hubo diferencias entre ambos grupos, siendo la bronquiolitis la principal causa de ingreso (44,4%), seguida de la neumonía (37%).

Al seleccionar en particular los pacientes PM como grupo de mayor vulnerabilidad, no se detectaron diferencias en la necesidad de hospitalización por causa respiratoria ni de ingreso en UCI. Estos resultados difieren de los estudios recientes^{278,271} en los que se describe una mayor vulnerabilidad respiratoria con más número de ingresos y mayor gravedad a menor EG. El hecho de no encontrar estas diferencias posiblemente se deba a un menor tamaño muestral de nuestro estudio comparado con los trabajos anteriores. Por otro lado, la causa que motivó el ingreso respiratorio de estos PM fue similar, siendo la principal causa de hospitalización la bronquiolitis, seguida de neumonía.

Para valorar la gravedad de los síntomas respiratorios, se analizó también la necesidad de tratamiento de mantenimiento antiasmático durante al menos 3 meses para el control de los síntomas respiratorios. Aunque, en nuestra serie la proporción de niños PMT que precisó tratamiento de mantenimiento fue similar a la de los niños RNT, la duración del tratamiento combinado corticoide inhalado/antileucotrieno fue significativamente mayor en los PMT. Siguiendo las directrices de tratamiento recomendadas en cada momento²⁵¹, el tratamiento combinado implica una escalada terapéutica en niños cuyo asma no se ha podido controlar con monoterapia. En este sentido, estos resultados apoyarían la mayor gravedad del asma del grupo PMT o, al menos, la mayor dificultad para su control.

Al comparar nuestros resultados (30,7% PMT con necesidad de tratamiento de mantenimiento; 17,3% corticoides inhalados, 8% antileucotrienos y 5,3% ambos tratamientos) con los estudios previos llama la atención las diferencias en el porcentaje de tratamiento de mantenimiento descrito por Haataja et al.,¹⁵¹ (8% en PM y 5,7% en PT) y Yaacoby-Bianu et al.,¹⁵⁷ (62% broncodilatadores y 32% corticoides inhalados), posiblemente influenciados por diversos factores; por un lado, el periodo de estudio de Haataja et al.,¹⁵¹ que incluye pacientes anteriores a la generalización del empleo de corticoides antenatales, surfactante y técnicas de asistencia respiratoria menos agresivas.

DISCUSIÓN

Por otro lado, la incidencia de asma de la población de referencia, sus antecedentes familiares (tabaquismo materno, diabetes materna, atopia o asma en los padres), así como la necesidad de tratamiento en los pacientes de estudio con una edad de 6-12 años inferior a nuestra cohorte. Por último, la variabilidad en la recogida de los datos, sin especificar el tipo de tratamiento recibido o recogiendo de forma conjunta tratamiento para la crisis aguda con tratamiento de mantenimiento del asma persistente.

Es esperable que los síntomas respiratorios sean más graves a menor EG. En nuestra muestra se objetivó una mayor necesidad de tratamiento combinado con corticoides inhalados y antileucotrienos. Sin embargo, no se pudo demostrar que los PM precisen mayor duración del mismo en comparación con los PT-RNT. Además de la prematuridad, es necesario valorar la presencia de otras circunstancias que se han relacionado con mayor necesidad de tratamiento de mantenimiento para el control de los síntomas respiratorios. De esta manera, en la publicación de Pérez-Tarazona et al.,²⁷⁸ se describe un mayor empleo de corticoides inhalados en pacientes con distintos grados de prematuridad que, además, presentan otras patologías respiratorias como la presencia de DBP. En nuestro caso, ninguno de los pacientes tuvo DBP, por lo tanto, no podemos analizar este punto.

Al examinar los posibles factores analizados en nuestro estudio en relación con la prevalencia de asma actual y de asma en algún momento, se encontró asociación de forma independiente con la necesidad de asistencia respiratoria en el periodo neonatal y con la sensibilización a neuroalérgenos. Acorde con lo descrito anteriormente, la necesidad de asistencia respiratoria y, fundamentalmente, VM en el periodo neonatal¹⁵¹, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de asma en esta población de riesgo. Este aumento de riesgo podría deberse a los cambios de volumen (volutrauma), a las altas presiones (barotrauma), así como a las altas concentraciones de oxígeno, que generan una reacción inflamatoria¹⁰¹ y alteran la arquitectura pulmonar, todo ello sobre un pulmón probablemente más inmaduro y más susceptible. De ahí, el objetivo de los últimos años de conseguir optimizar el manejo ventilatorio de estos pacientes²⁷⁹ en un intento de minimizar el daño pulmonar y reducir las secuelas a corto y largo plazo.

Respecto a la sensibilización alérgica evaluada mediante el resultado positivo en el *prick test* a algún neuroalérgeno, no se detectaron diferencias ni en la positividad de las pruebas ni en el alérgeno implicado en el grupo de PMT en comparación con los RNT, resultando similar a lo sugerido en publicaciones previas^{155,278}, en los que la prematuridad

DISCUSIÓN

no parece relacionarse con un mayor riesgo de sensibilización alérgica. Sin embargo, en nuestra serie sí se objetivó una asociación independiente del asma con la sensibilización ambiental. Este resultado difiere con lo descrito por Moreno-Galdó et al.,¹⁵⁵ que no observó relación entre el asma y la sensibilización a neumoalérgenos o la eosinofilia. Aunque, en dicho estudio el seguimiento de los prematuros finalizó al tercer año de vida, cuando la sensibilización a neumoalérgenos es muy infrecuente y no suele estar vinculada con las exacerbaciones asmáticas. En cambio, en el estudio de Arroyas et al.,²⁷¹ con un seguimiento hasta la adolescencia similar al nuestro, también se observó que la sensibilización alérgica es uno de los factores de riesgo independiente para el desarrollo de asma en niños prematuros de 14 años. Estos resultados están en consonancia con la patogenia de la enfermedad donde participan factores genéticos y ambientales como la sensibilización a alérgenos, la cual aumenta la probabilidad de desarrollar asma en niños con sibilancias en etapa preescolar²⁵¹.

Con respecto a los antecedentes familiares relacionados con la evolución respiratoria en nuestra serie, destaca el porcentaje tan elevado, cercano al 50%, de progenitor fumador en el momento del estudio y de tabaquismo durante la gestación (12%). Las publicaciones^{145,153,159,161,163} previas presentan una gran variabilidad en cuanto a la exposición prenatal al tabaco en PMT (15-35%), siendo muy pocos los estudios²⁷¹ que recogen la presencia de tabaquismo en la actualidad. Ambos antecedentes, tabaquismo pre y postnatal, se han revelado importantes en el desarrollo de procesos respiratorios y en el cambio en la trayectoria de la función pulmonar en los PMT^{141,151,163}, por lo que su recogida y evaluación debe ser fundamental en la valoración pulmonar de los RNP.

Al comparar de forma separada el grupo de PM con los PT-RNT, se observó un porcentaje (52,9%) más elevado de madres que fumaban durante el embarazo en el grupo de PT-RNT, pero con una menor prevalencia de consumo de tabaco en la familia en el momento del estudio. Esto puede estar relacionado con una mayor concienciación familiar sobre el impacto negativo del tabaquismo pasivo en la evolución pulmonar de los prematuros^{139,140,151}.

DISCUSIÓN

Cada vez son más las investigaciones que muestran la importancia de la genética en el desarrollo del asma y su variabilidad fenotípica²⁵¹. La presencia de asma en los hermanos y progenitores se considera un factor de riesgo para el desarrollo de asma¹⁴⁶. En nuestros resultados el diagnóstico de asma actual (respuesta afirmativa a la pregunta número 2 del cuestionario ISAAC) se asoció con la presencia de antecedentes familiares de asma con un valor muy cercano a la significación estadística ($p=0,06$). Por otro lado, los PMT tuvieron una probabilidad 2,5 veces mayor de tener hermanos asmáticos que los RNT, pero no se observaron diferencias significativas en los antecedentes de asma o atopia entre los progenitores de PMT y RN ni en el de atopia en los hermanos.

Otros factores asociados al asma descritos en numerosas publicaciones previas, como el antecedente de bronquiolitis^{145,154,280}, la necesidad de ATB¹⁴⁵ o la infección por VRS¹⁵⁶, no han mostrado en nuestra cohorte asociación independiente, si bien es cierto que nuestro estudio no tenía como objetivo el análisis de estos aspectos, sino evaluar la repercusión de la prematuridad en la evolución respiratoria.

El 70% de los niños PMT y RNT acudieron a guardería. Esta cifra es claramente superior a la de otros estudios europeos, donde solo el 35% de los menores de 3 años asisten a escuelas infantiles, pero también superior a lo recogido en las estadísticas españolas, que sitúan esta asistencia en torno al 30-50%²⁸¹. Sin embargo, nuestro porcentaje disminuyó considerablemente al evaluar por separado a los PM, ya que solo el 50% de ellos asistieron a guardería. Nuestros datos fueron similares a los descritos por Arroyas et al.,²⁷¹ con un porcentaje menor de asistencia a guardería en los grandes prematuros en comparación con los RNT, aunque aun así, con cifras elevadas (60%). Esto parece estar en relación con las características socioculturales de la población de estudio, puesto que es la misma en ambos estudios. Aunque pocas publicaciones recogen el dato de la asistencia a guardería para la valoración respiratoria, recomendar que no acudan a ella los grandes prematuros durante el primer año de vida se considera una medida de prevención de las infecciones respiratorias con un grado de recomendación A en las últimas guías de seguimiento de los grandes prematuros²⁸². En cambio, en el protocolo de seguimiento del prematuro tardío de la SEN 34-36¹³⁷ la fuerza de la recomendación de no asistir a guardería para PMT es menor. Estas recomendaciones influyen, lógicamente, en el aumento de asistencia a guardería de los PMT en España, que, además, presenta tasas elevadas de escolarización en menores de 3 años. Por otro lado, un factor, seguramente no menos importante a la hora de explicar el alto porcentaje de asistencia a

DISCUSIÓN

guardería en comparación con otros países europeos, es la escasa duración de la baja maternal remunerada en España, de tan solo 16 semanas, frente a las 39 semanas en Reino Unido o los 18 meses entre ambos progenitores en Suecia. Además de la posibilidad de solicitar en dichos países ampliaciones del permiso o reducciones de jornada, en la mayoría hasta los 6-8 años, incluyendo una remuneración económica durante los mismos²⁸³.

La LM se ha descrito como un factor protector frente a la morbilidad respiratoria^{22,137}. Según nuestros resultados, los PMT recibieron con más frecuencia alimentación con LM (de forma exclusiva o mixta), aunque no hubo diferencias en la duración de la misma. La recomendación de la LM se encuentra muy establecida en los RNP, considerándose la ausencia de LM como un factor de riesgo para las infecciones respiratorias^{138,147,148} y aconsejándose mantener la LM al menos hasta el cuarto mes de vida como factor protector contra dichas infecciones¹³⁷. A pesar de ello, son pocas las publicaciones^{145,157,158} que evalúan la alimentación con LM en los prematuros, reportando porcentajes menores de LM en el grupo de PMT (en torno al 20-35%), inferiores a los nuestros, posiblemente relacionados con las recomendaciones existentes en el momento de desarrollo del estudio¹⁵⁸ o a las morbilidades neonatales de su cohorte de PMT^{145,157}, que han podido interferir en su alimentación.

La prematuridad se ha relacionado con una peor función pulmonar¹⁶⁰, pero son pocos los estudios que han valorado a los PMT y, menos aún, los realizados en la adolescencia. En la infancia se ha descrito obstrucción de la vía aérea en los PMT^{155,161}; sin embargo, en la etapa escolar los resultados son controvertidos^{157,162-164}. En la adolescencia la mayoría de los estudios^{159,165,278} refieren valores de CVF y FEV₁ similares a los RNT, con FEF₂₅₋₇₅ menor o en límite inferior de la normalidad.

Los resultados de las pruebas de función pulmonar en nuestro estudio mostraron unos resultados mayoritariamente normales en ambos grupos. Los adolescentes PMT presentaron valores z-score similares a los RNT, aunque el 8% de los PMT presentaron un valor de CVF < 80%, dato que no se observó en ningún RNT. Resultados similares, con valores en la espirometría en rango normal en adolescentes PMT, se observaron en los trabajos de Pérez-Tarazona et al.,²⁷⁸ y Arroyas et al.,²⁷¹. La presencia de una función pulmonar normal en los PMT en la adolescencia probablemente se encuentre en relación con la plasticidad pulmonar descrita en este grupo con la edad¹⁶⁴. Según nuestros

DISCUSIÓN

resultados, la detección de un mayor porcentaje de PMT con un valor patológico de CVF podría traducir un trastorno pulmonar incipiente en este grupo, sin repercusión en la adolescencia, pero que podría exacerbarse en etapas posteriores de la vida.

En el estudio de la función pulmonar de los PM en comparación con los PT-RNT, el valor z-score de FEV₁ y FEF₂₅₋₇₅ fue menor. El valor z-score de CVF fue similar entre ambos grupos, pero con un mayor porcentaje de CVF menor de 80 % y FEF₂₅₋₇₅ menor de 65 % en los PM. Por lo tanto, según nuestros resultados, parece detectarse una alteración de la función pulmonar, mayor a menor EG, dato ya descrito en el trabajo de Arroyas et al.,²⁷¹ donde se observó unos valores de FEV₁ por debajo de la media para la edad, sobre todo a menor EG, y un FEF₂₅₋₇₅ menor en los extremadamente prematuros en comparación con los PMT. Resulta comprensible la mayor afectación en las pruebas de función pulmonar a medida que aumenta la inmadurez pulmonar, con valores de FEV₁ menores, reflejando la afectación de las grandes vías respiratorias. Los peores datos se encontraron en los grandes prematuros, en los que se ve interrumpido el desarrollo pulmonar en sus primeras etapas, con una mayor afectación de FEF₂₅₋₇₅, valor más sensible para detectar obstrucción de la vía aérea pequeña. Gracias a la plasticidad pulmonar de los RNP, las pruebas de función pulmonar en etapas posteriores se pueden presentar con valores mínimamente alterados o en límite de la normalidad.

Debemos recordar que no solo la prematuridad influye en la función respiratoria a largo plazo, sino que muchos otros factores pueden estar implicados, siendo uno de los principales la DBP, valorada en el estudio de Pérez-Tarazona et al.,²⁷⁸ en el que los grandes prematuros con DBP presentaron en la adolescencia peores valores en la espirometría. En nuestro estudio, las variables que se relacionaron con peores valores de FEV₁ y CVF en el análisis bivariado fueron el sexo varón, el diagnóstico actual de asma (pregunta 2 de ISAAC), el diagnóstico de asma en algún momento (pregunta número 6), la presencia de síntomas de asma con el ejercicio (pregunta número 7) y el tratamiento de mantenimiento para el control del asma, sin mantener dicha asociación en el análisis multivariante, posiblemente debido al tamaño muestral.

Por lo tanto, existen en los prematuros múltiples trayectorias diferentes en cuanto a la evolución pulmonar. Los grandes prematuros y prematuros extremos se consideran la población más vulnerable, mientras que los PMT, según nuestros resultados, presentan

DISCUSIÓN

una evolución respiratoria mucho más favorable, pero que no se puede considerar igual que la de los RNT. De hecho, el riesgo de tener asma en la adolescencia fue 3 veces superior en el caso de los PMT que, además necesitaron tratamiento combinado con corticoides inhalados y antileucotrienos significativamente más prolongado y, al seleccionar el grupo de PM, estos presentaron con más frecuencia una disminución de su función pulmonar. Posiblemente, se encontraría una mayor afectación en la evolución pulmonar en RNP con mayores morbilidades neonatales, ya que los PMT de nuestra serie, a excepción del parto prematuro, no presentaron factores postnatales que pudieran influir en la patología pulmonar, como pueden ser una inmadurez en la alimentación, infecciones o mayores necesidades de VM en el periodo neonatal. Por otro lado, tampoco se objetivaron diferencias en la presencia de antecedentes de alergia o atopia en los progenitores que pudieran aumentar el riesgo de patología respiratoria.

Por todo lo comentado anteriormente, la propia EG se considera un factor determinante en la evolución respiratoria que, sumada a otros factores prenatales y postnatales, condicionaría la situación respiratoria en la adolescencia. Por ello, resultan necesarios más estudios y un seguimiento estrecho para valorar la repercusión pulmonar de los PMT en etapas posteriores, prestando especial atención a aquellos PMT con mayor riesgo de presentar una peor evolución respiratoria y así poder realizar de forma precoz una intervención diagnóstica o terapéutica adecuada.

4. VALORACIÓN CARDIOVASCULAR

La prematuridad, por sí misma, supone un factor de riesgo cardiovascular^{229,230,232,233}. Las alteraciones en la formación, en el crecimiento y en la regulación autónoma de los vasos se han relacionado con el desarrollo de hipertensión arterial en los RNP²³⁸. La revisión sistemática realizada por Andraweera et al.,²³³ encontró cifras de PAS y PAD 3,26 y 1,32 mmHg mayores en los RNP. Los estudios focalizados en los PMT en comparación con los RNT^{221,229,284} también observaron unos valores de PA más elevados; sin embargo, estas diferencias fueron menores que las observadas en los grandes prematuros. Según el estudio de Álvarez et al.,²²¹ los PMT presentaron valores

DISCUSIÓN

de PAS/PAD 1,7/2,5 mmHg mayores que los RNT, mientras que según el estudio de Sipola-Leppänen et al.,²²⁹ los valores fueron hasta 1,1-1,7/0,5-0,7 mmHg PAS/PAD mayores, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En nuestro estudio no se pudo demostrar la existencia de diferencias significativas en los valores de PA en los adolescentes PMT y RNT. Por un lado, la medición de la PA fue realizada de forma puntual en la consulta y no mediante una monitorización continua de la misma, siendo esta segunda más útil para detectar pequeñas diferencias. Por otro lado, los trabajos previamente mencionados encontraron diferencias en las cifras de PA más llamativas en las mujeres^{229,230,233} y en los PEG²³⁶, grupos que no fueron mayoritarios en nuestra muestra. Por último, estos estudios contaron con tamaños muestrales mayores que permiten detectar mejor pequeñas variaciones en las cifras de PA, aunque su significado clínico pueda no ser muy relevante.

Diversas publicaciones^{229,232,233} han encontrado una asociación lineal entre la EG y las cifras de PA. Sin embargo, en nuestro estudio no se detectaron diferencias al estudiar al grupo de PM frente a los PT-RNT, como grupo de mayor vulnerabilidad. Además de la EG, pueden existir algunos factores de confusión ya comentados previamente, como el antecedente de PEG²³², el sexo femenino^{229,233}, así como otros factores de riesgo cardiovascular (obesidad, sedentarismo, alteraciones metabólicas, etc.) y factores prenatales (preeclampsia, uso de corticoides o crecimiento fetal, entre otros)²³² que pueden influir en el aumento de las cifras de PA.

La prevalencia de hipertensión arterial (definida como cifras de PAS y/o PAD mayores o iguales al percentil 95 para la edad y la talla) no fue diferente en nuestro estudio, entre PMT y RNT. En ambos grupos esta prevalencia se situó en torno al 5%, dato que no difiere de la prevalencia descrita en población infantil europea²⁵⁴, pero que sí resulta menor a la descrita por Bergmann et al.,²²². El hecho de que este último estudio detecte una mayor prevalencia de hipertensión arterial en pacientes prematuros probablemente esté relacionado con la mayor edad de los pacientes de su cohorte (18 años) edad en la que ya se pueden asociar otros factores de riesgo cardiovascular como el alcohol o el tabaco, que no están presentes en los pacientes de nuestra muestra, con una edad menor.

DISCUSIÓN

En relación a la actividad física, la prematuridad se ha asociado con una reducción de la misma, mayor a menor EG¹³⁸. Sin embargo, los adolescentes PMT de nuestra muestra realizaban ejercicio físico regular con más frecuencia que los RNT, a pesar de que los PMT referían presentar más síntomas respiratorios relacionados con el ejercicio físico que los RNT. Este resultado puede estar en relación con una mayor concienciación familiar de la necesidad de realizar ejercicio en pacientes con mayor vulnerabilidad respiratoria, cardiovascular y metabólica, como son los pacientes prematuros. Así, lo sugiere el análisis multivariante, que demuestra una asociación independiente entre la realización de ejercicio físico, no solo con el sexo varón y el diagnóstico de asma actual, sino también con la prematuridad. En este punto, es importante destacar que, debido a la paralización del reclutamiento de los pacientes incluidos en el estudio como consecuencia de la pandemia por COVID-19, la valoración de la mayoría de los RNT se realizó tras el confinamiento inicial, con numerosas restricciones en las actividades cotidianas, lo que hace que estos datos deban interpretarse con cautela.

Al comparar los adolescentes con antecedentes de PM con los PT-RNT, no se observó ninguna diferencia en la frecuencia de actividad física regular. Por otro lado, el 29,4% de los PM refirieron síntomas respiratorios con el ejercicio en comparación al 12% de los PT-RNT, con una diferencia cercana a la significación estadística ($p=0,052$). Por lo tanto, según nuestros resultados, sí parece haber una tendencia a una menor actividad física y mayores síntomas de asma con el ejercicio a menor EG.

En cuanto a la valoración morfológica y la función cardíaca existen muy pocos trabajos realizados en PMT. El estudio más conocido es el de Cappelleri et al.,²⁴⁰, realizado en las primeras horas de vida, en el que se observó una mejoría de la función del VD y una función del VI estable en los PMT.

Según diversas publicaciones^{237,239,285-290} realizadas en RNP, el parto prematuro produce un cambio en los miocardiocitos inmaduros, que presentan una hipertrofia en vez de la hiperplasia que tiene lugar en el tercer trimestre de gestación. Esto es debido fundamentalmente al ambiente proinflamatorio que se desarrolla, junto con las variaciones de flujo y resistencias a las que se someten los miocardiocitos tras el nacimiento prematuro. Todo ello conlleva modificaciones en la morfología cardíaca y alteraciones en la función sistólica y diastólica, sobre todo del VI. Así, se ha observado en el corazón de los RNP una disminución de las cavidades cardíacas con aumento de la

DISCUSIÓN

masa y disminución del volumen sistólico, volumen telediastólico, alteraciones en la deformación miocárdica y disminución de la relajación^{285,289,290}. Estos cambios se han descrito independientemente de la EG, la edad de los pacientes, el tamaño corporal o la PA. Sin embargo, no todos los estudios han detectado el mismo grado de remodelación cardíaca, siendo estos cambios menores en pacientes pertenecientes a etapas más recientes, en los que se han instaurado mejoras en los cuidados perinatales y postnatales. Otros factores que también podrían actuar sobre esta morfología y función cardíaca en la adolescencia son el antecedente de HTP o la obesidad^{233,237,239,285}.

En nuestra muestra no se encontraron diferencias significativas en el estudio de la morfología cardíaca del VD entre PMT y RNT. Cuando se analizaron los PM, sí se detectó un valor z-score de DDVD menor, similar a lo reflejado en estudios anteriores. Lewandowski et al.,²⁸⁵ observó en prematuros un tamaño del VD menor con una masa ventricular mayor, relacionándolo con el aumento de las resistencias pulmonares, en contexto de la prematuridad y mayores problemas respiratorios. Por lo tanto, nuestros datos fueron acordes a lo publicado por Lewandowski et al.,²⁸⁵, aunque sus resultados fueron más llamativos. Esta diferencia podría explicarse por varios factores, uno de ellos, la técnica de imagen empleada en su estudio fue la resonancia nuclear magnética, mucho más sensible que la ecografía para detectar cambios en la morfología ventricular. También, sus pacientes fueron adultos jóvenes, en los que pueden contribuir otros factores de riesgo cardiovascular que aún no se han presentado en nuestros pacientes. Por último, Lewandowski et al.,²⁸⁵ incluyó no solo pacientes grandes prematuros, sino también pacientes con CIR, factor del que son bien conocidos sus efectos negativos a nivel cardiovascular, así como los problemas respiratorios presentes en su población, no descritos en nuestra muestra de estudio. Por otro lado, nuestros resultados concuerdan con lo publicado por Arroyas et al.,²⁷¹ que no detectó diferencias en la valoración morfológica del VD en los PMT, estudiando pacientes de la misma edad y utilizando la misma técnica de imagen (ecografía) que en nuestro estudio.

En la valoración de la función sistólica del VD, contrariamente a lo que sería esperable, se detectaron mejores datos de función sistólica (TAPSE y fracción de acortamiento) en pacientes PMT en comparación con los RNT, si bien es cierto que todos los pacientes presentaron valores de función sistólica considerados normales para su edad. La alteración en la función del VD asociada a la prematuridad se ha descrito principalmente asociada a pacientes con antecedentes de DBP, con la necesidad de

DISCUSIÓN

asistencia respiratoria en el periodo neonatal²⁸⁵⁻²⁸⁷ y con la HTP presente en mayor o menor medida en estos pacientes en los primeros años de vida. El hecho de que en nuestra serie no haya ningún paciente con DBP ni HTP y solo 2 pacientes con necesidad de VM puede explicar nuestros hallazgos.

No se encontraron diferencias en los valores de PSAP. A pesar de la limitación que supone la ecografía para estimar la presión en el territorio pulmonar, en estudios previos llevados a cabo en RNP²⁸⁵⁻²⁸⁷ sí se detectaron presiones más elevadas en adolescentes y adultos jóvenes, de nuevo relacionadas con el antecedente de DBP, hecho que puede tener más relación con la unidad funcional VD-circulación pulmonar que con la propia prematuridad de forma aislada. Por otra parte, Arroyas et al.,²⁷¹ obtuvo similares resultados a los obtenidos en nuestra muestra en la valoración de la PSAP en adolescentes PMT, siendo mayores exclusivamente en el grupo de grandes prematuros en comparación con los PMT.

En el estudio de la morfología del VI se observó un valor de DDVI menor en los PMT que en los RNT, aunque no en su valor z-score. También, los PMT presentaron un z-score de PPVId mayor que los RNT. En los estudios realizados en prematuros se ha descrito un tamaño ventricular inversamente proporcional a la EG^{285,288}, así como un aumento en el SIVd y PPVId, que es independiente de la PA²⁸⁵. Aunque, según nuestros resultados, no se puede hablar de diferencias estadísticamente significativas, los valores z-score de tamaño de VI en los PMT fueron ligeramente menores y los z-score del septo fueron mayores. Aunque sería esperable que estos resultados fueran más llamativos en los PM, como grupo especialmente vulnerable, no se pudo detectar estas diferencias en estos pacientes, probablemente debido al tamaño muestral.

En la valoración funcional del VI se encontraron mejores datos de función diastólica en PMT comparados con RNT (velocidad onda E, relación E/A y sus respectivos valores z-score), sin detectar diferencias en los valores de función sistólica, salvo en el z-score de onda S'. Estos resultados no se observaron en el estudio de PM. De forma análoga, la función global del VI (índice MPI septal) presentó valores z-score mayores tanto en PMT como en PM. Sin embargo, al igual que lo comentado con respecto a la función del VD, es importante recalcar que estas diferencias, aunque estadísticamente significativas, no tienen relevancia clínica puesto que todos los pacientes obtuvieron cifras consideradas normales para la edad.

DISCUSIÓN

Es cierto que nuestros resultados contrastan con las escasas publicaciones disponibles hasta el momento, donde se presentan peores datos de función sistólica²³⁷ y diastólica^{237,239} en los RNP, pero hay que tener en cuenta que estos trabajos incluyeron principalmente pacientes grandes prematuros y no PMT. Un reciente estudio de Lewandoski et al.,²⁸⁹ que incluyó fundamentalmente PMT en su valoración cardiaca, también objetivó una disminución de las cavidades del VI con disfunción del VI, lo que contrasta con nuestros resultados. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que su grupo de estudio fueron pacientes adultos de entre 18-40 años, que pertenecen a una era con cuidados neonatales totalmente diferentes a los actuales, con un mayor riesgo cardiovascular puesto que asocian hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina (no presentes en nuestros pacientes adolescentes), así como el estudio cardiológico realizado mediante resonancia magnética y ecografía con valoración cardiaca mediante técnica *strain*, mucho más sensible que la valoración con ecocardiograma 2D y *doppler* tisular, como es nuestro caso. Acorde con nuestros resultados, Arroyas et al.,²⁷¹ obtuvo resultados similares a los obtenidos en los PMT de nuestra serie, encontrando pequeñas diferencias significativas en la función sistólica del VI (menor velocidad de la onda S') y en la función diastólica del VI (menor velocidad de la onda E' y mayor relación E/E') en los grandes prematuros.

Por lo tanto, los resultados observados en la valoración cardiovascular de los pacientes incluidos en nuestro estudio se encontraron dentro de los límites normales tanto en la PA como en la morfología y función cardiaca, con una prevalencia de hipertensión arterial similar a la población general infantil, y solo se detectó una pequeña tendencia a un menor tamaño de VI. Por ello, se precisan más estudios que incluyan un mayor número de pacientes en cada uno de los diferentes rangos de EG para detectar diferencias, descartando otros factores de riesgo que puedan estar influyendo en los cambios morfológicos producidos en estos prematuros.

En relación con los antecedentes familiares de patología cardiovascular, no hubo diferencias en la presencia de progenitores con diabetes, aunque dentro de los PMT sí fue estadísticamente más frecuente la presencia de padres con hipertensión arterial (24% PMT vs. 12% RNT) e hipercolesterolemia familiar (21,3% PMT vs. 6,7% RNT). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en el estudio analítico con perfil metabólico.

DISCUSIÓN

Existe mucha controversia en cuanto al riesgo cardiovascular en los PMT. Algunos estudios^{121,229,231,289} han detectado una tendencia a la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o mayor resistencia a la insulina; si bien es cierto que muchos de estos estudios clásicos no incluyeron adolescentes sino adultos jóvenes, en los que coexisten otros factores de riesgo cardiovascular como el consumo de alcohol o tabaco y el sedentarismo. Un reciente trabajo de Yoshida-Montezuma et al.,²⁸⁴, realizado en escolares PMT, también determinó un mayor riesgo cardiovascular con mayores niveles de triglicéridos y menores de HDL en estos niños. En nuestra serie, solo se detectó un paciente PMT con hipercolesterolemia, sin llegar a cumplir criterios de síndrome metabólico, pero con antecedentes familiares de hipercolesterolemia y un paciente del grupo de RNT con hipertrigliceridemia. Nuestros resultados, por tanto, van más en consonancia con las publicaciones que no observan alteraciones metabólicas en los PMT^{232,233}. Existen múltiples factores perinatales y postnatales que pueden aumentar el desarrollo del síndrome metabólico, si bien es cierto que el parto prematuro podría ser uno de ellos, por lo que se precisan más estudios con poblaciones diferentes que permitan determinar el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas en este grupo de PMT.

En el análisis de los PM se observó un mayor número de progenitores con hipertensión arterial, sin diferencias significativas en cuanto a los demás antecedentes cardiovasculares estudiados. Tampoco resultaron distintos los valores del estudio metabólico realizado en este grupo de PM.

Por lo tanto, según nuestros resultados en la valoración cardiovascular realizada a los PMT, el hecho de que la prematuridad moderada-tardía conlleve un aumento de la morbilidad metabólica continúa siendo controvertido. Probablemente sea la asociación de la prematuridad junto con otros factores de riesgo perinatales como son el sexo, la somatometría al nacimiento, fundamentalmente PEG; la presencia de enfermedades maternas durante la gestación o patología neonatal; la aceleración del crecimiento, un aumento de obesidad y del perímetro abdominal u otros factores de riesgo (sedentarismo, consumo de alcohol, tabaquismo, etc.) las que predispongan al mayor riesgo cardiovascular en los prematuros. Según una reciente revisión²⁸⁴, la diabetes y la hipertensión constituirían las complicaciones metabólicas más asociadas a la prematuridad, aunque con una evidencia muy baja y datos poco consistentes.

DISCUSIÓN

Por ello, nuestro estudio apunta en la dirección de lo propuesto en las últimas publicaciones^{284,291}, sugiriendo que se precisa un seguimiento más específico de estos pacientes prematuros durante toda la adolescencia y la edad adulta, que permita determinar la morbilidad cardiovascular que presentan, concienciar de este mayor riesgo cardiovascular, evitar factores de riesgo y minimizar sus consecuencias en el futuro.

5. VALORACIÓN DEL NEURODESARROLLO

La morbilidad neurológica de los RNP ha sido descrita y valorada por numerosos estudios¹⁶⁷⁻¹⁷⁰. El SNC se forma a lo largo de toda la gestación, produciéndose a partir de las 34 semanas un crecimiento rápido con incremento del volumen cerebral y desarrollo de las neuronas y sus sinapsis^{168,171,173}. Por todo ello, el parto, en este momento tan vulnerable del desarrollo neurológico, asociado a factores perinatales y posnatales, se ha relacionado con problemas cognitivos, motores, alteraciones del comportamiento y de las relaciones sociales en los PMT^{168,169}.

Dentro de los trastornos del neurodesarrollo observados en los PMT, en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en lo referente a las dificultades del aprendizaje ni en la necesidad de apoyos escolares o extraescolares. Este resultado contrasta con los datos publicados por otras series^{168,173,188}, donde los PMT han presentado un menor rendimiento escolar, si bien es cierto que estas dificultades en el aprendizaje se han observado sobre todo en la edad escolar, sin que se hayan realizado muchos estudios de seguimiento en la adolescencia. El reciente trabajo de Alterman et al.,²⁹² corroboró los estudios previos y nuestros resultados, encontrando mayores dificultades en el aprendizaje a menor EG en las etapas iniciales; sin embargo, en la adolescencia son exclusivamente los muy prematuros los que han presentado un menor rendimiento académico. Por otro lado, los problemas cognitivos se han detectado a través de cuestionarios de inteligencia u otros test estandarizados más precisos que lo referido por los padres y acompañantes de nuestro estudio. Además, debemos tener en cuenta otros factores de riesgo descritos²⁹³⁻²⁹⁵ relacionados con el rendimiento académico como son la edad materna, el nivel socioeconómico familiar, la crianza recibida, etc. A pesar de

DISCUSIÓN

ello, nuestra muestra presentó porcentajes similares a los descritos en dichas publicaciones con un 15-30% de necesidad de apoyos^{168,192} en el grupo de PMT.

Centrando el análisis en los PM, no se objetivaron diferencias en las dificultades del aprendizaje ni en la necesidad de apoyos escolares, aunque presentaron un porcentaje significativamente menor de apoyos extraescolares. Posiblemente, estos resultados están relacionados tanto con la transitoriedad de algunas alteraciones, presentes fundamentalmente en los 2-3 primeros años de vida, como con las medidas de prevención precoz efectuadas por los padres de los RNP¹⁸¹, siendo estos apoyos no necesarios en este grupo en el momento de la valoración.

Los adolescentes PMT de nuestra cohorte presentaron una prevalencia muy baja de problemas en las relaciones sociales, refiriéndola exclusivamente un 4%, en comparación con lo objetivado en otros trabajos^{201,203}, como el de Palumbi et al.,¹⁹² cercano al 30%. Estos porcentajes tan elevados del estudio de Palumbi et al.,¹⁹² se debieron a la selección de la muestra de PMT con trastornos neuropsiquiátricos, así como al empleo de test diagnósticos dirigidos a la detección de dichas alteraciones en los estudios de Johnson et al.,²⁰¹ y Polic et al.,²⁰³. Sin embargo, sí se observaron diferencias significativas en la comparación de PM con PT-RNT, sugiriendo un aumento de los problemas en las relaciones sociales a medida que disminuye la EG.

Identificar dificultades en la interacción social es un proceso complejo, ya que existen test específicos para su diagnóstico, pero difíciles de aplicar; por ello, en muchos trabajos los datos se encuentran infraestimados. Se conoce la existencia de la relación de cambios estructurales en el SNC de los prematuros con mayores dificultades en el ámbito social, principalmente en aquellos PMT con otros factores de riesgo perinatales, con más morbilidad neonatal o con un nivel socioeconómico más bajo^{174,214,215}. Estos problemas en las relaciones sociales sufrirían un empeoramiento progresivo a lo largo de la edad adulta, presentando una mayor tasa de suicidios y de abuso de sustancias, peores logros profesionales y un nivel socioeconómico más bajo^{165,168,213,214}. Por lo tanto, es muy importante prestar atención a las habilidades adquiridas en los prematuros desde la infancia para evitar mayores dificultades en el futuro.

DISCUSIÓN

En cuanto a los problemas de comportamiento, el diagnóstico de TEA supone un reto en el seguimiento de los RNP. Cada vez son más los estudios¹⁷⁵ que han relacionado las alteraciones en la sustancia blanca presentes en estos prematuros con el desarrollo de TEA. Según las recomendaciones de seguimiento de los PMT¹³⁷, el cribado de TEA se debe realizar en etapas precoces mediante el M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers*), que permite identificar alteraciones conductuales compatibles con el TEA, siendo necesario posteriormente la confirmación del diagnóstico. En etapas más tardías, el ASSQ permite una valoración funcional del comportamiento de los prematuros. El cuestionario ASSQ realizado a los pacientes de nuestro estudio no detectó puntuaciones en rango patológico, con una mediana de puntuación similar entre ambos grupos. Estos datos se correlacionan con la baja prevalencia de niños con diagnóstico de TEA y antecedente de prematuridad (3%)^{173,209}, sumadas a las dificultades existentes para el cribado y confirmación diagnóstica definitiva de este problema del comportamiento. Por ello, ante esta baja prevalencia por un posible déficit en su diagnóstico se hace necesario la instauración de programas específicos para el reconocimiento precoz durante el seguimiento en los RNP e implantar medidas de atención temprana para su tratamiento.

En nuestro estudio el 8% de los PMT en el momento de la valoración presentaron puntuaciones consideradas diagnósticas de TDAH en comparación con el 3% de los RNT. En el análisis de PM y PT-RNT, este diagnóstico previo de TDAH se encontró cerca del 6% de los PM. Estas cifras concuerdan con lo descrito por Sucksdorff et al.,²⁰⁸ y el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*²⁹⁶ donde se describe una prevalencia estimada del TDAH entre el 3% y el 7% en la población general. Sin embargo, numerosas publicaciones han indicado una mayor frecuencia a menor EG^{207,208}, con un riesgo hasta 1,5 veces superior en los PMT en comparación con los RNT^{138,206,208}. Estos datos no se confirmaron en nuestra muestra (6% adolescentes PM refirieron TDAH previo), probablemente debido al empleo de escalas de diagnóstico diferentes entre los estudios, al igual que diferente diseño y edad de los pacientes. Las guías^{282,296,297} recomiendan el diagnóstico de TDAH a través de una adecuada anamnesis de los profesores y familiares, recogida por el profesional sanitario y cumpliendo los criterios diagnósticos establecidos del DSM-5²⁹⁶. Para el cribado del TDAH en la infancia y adolescencia el test de EDAH es un método útil, con baremación en español y con posibilidad de ser contestado en pocos minutos por los padres, por lo que fue el sistema de cribado utilizado en nuestro estudio.

DISCUSIÓN

En el test de EDAH, la puntuación global se encontró alterada en un porcentaje similar en los PMT y los RNT (4%), con una mediana de puntuación también similar. En lo que respecta a las subescalas de hiperactividad, déficit de atención o combinada, no se objetivaron diferencias significativas en ninguna de ellas entre ambos grupos. Cabe destacar que los RNT presentaron porcentajes similares en el subtipo H (5,4% PMT vs. 4% RNT), más elevados en la subescala DA (6,8% PMT vs. 8% RNT) y del TC (9,5% PMT vs. 5,3% RNT) y menores porcentajes en la valoración del H-DA (2,7% PMT vs. 5,3% RNT). Sin embargo, al excluir a los pacientes con diagnóstico previo de TADH estos valores se modificaron, disminuyendo su porcentaje, tanto en el subtipo de H, DA, H-DA y TC, en ambos grupos y ligeramente más acusado en los RNT. El menor porcentaje de pacientes detectado en el test de EDAH al excluir a los pacientes con tratamiento para su TADH podría ser indicativo de un inadecuado control de los síntomas de dichos adolescentes, aunque no se ha establecido el test de EDAH como la única medida de valoración postratamiento.

En la comparación de los PM con los PT-RNT, el test de EDAH global se encontró alterado en aproximadamente un 6% de los PM y un 4% de los PT-RNT. En cuanto a los subtipos, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, con porcentajes mayores en el subtipo de H, DA, H-DA y TC que los descritos anteriormente. Si nos centramos en los pacientes PM no tratados, aunque de forma muy sutil y sin diferencias estadísticas, detectamos que los porcentajes fueron mayores en los PM que en los PT-RNT, tanto en el test de EDAH de forma global como en cada una de las subescalas H, DA, H-DA y TC.

Pocos estudios hacen referencia a los subtipos del TADH. El nacimiento prematuro se ha relacionado fundamentalmente con los trastornos de inatención^{173,204,205}, detectándose más riesgo a mayor patología neonatal y a menor EG. Sin embargo, en nuestra muestra de PMT no se observó una mayor alteración de los trastornos de inatención, ni tampoco más riesgo a menor EG. Existe mucha incertidumbre acerca de si los subtipos se deben a una disfunción cognitiva diferente o si son diversos niveles de gravedad de un mismo continuo. Además, debemos de tener en cuenta que las características del trastorno dependen del sexo, la edad o el momento evolutivo examinado. Por ello, aunque las publicaciones de los RNP en la adolescencia han apuntado hacia una mayor inquietud e impulsividad, todo lo anteriormente descrito puede

DISCUSIÓN

influir en nuestros resultados. Para disminuir estas variaciones de la edad y el sexo en el test de cribado, algunos autores han desarrollado una escala de EDAH con baremación diferente para los adolescentes, todavía pendiente de investigaciones futuras que permitan validar completamente esta escala de detección^{262,298}. Por otro lado, las publicaciones previas han mencionado problemas de comportamiento en los RNP tanto internos como externos que, en muchas ocasiones, son subsidiarias de tratamiento y afectan a sus relaciones sociales, sobre todo en la edad adulta. Una revisión reciente²⁹⁹ encontró un riesgo mayor de trastornos psiquiátricos, abuso de sustancias y trastorno del ánimo en adultos con antecedente de PMT. En nuestro estudio, se observó un porcentaje en el subtipo TC más alto en los PMT que en las otras subescalas evaluadas, siendo aún mayores en el estudio de los PM. A pesar esto, se debe tomar estas conclusiones con cautela, sin poder comparar con los estudios previos y teniendo en cuenta otros cofactores que se relacionan con los TC.

Por lo tanto, aunque en el desarrollo neurológico existen muchos factores biológicos y no biológicos que condicionan el neurodesarrollo, según nuestros resultados, parece existir una cierta tendencia en los RNP a una mayor susceptibilidad neurológica que se traduce en dificultades en las relaciones sociales y algún grado de trastorno del comportamiento, con unas diferencias que son mayores a menor EG. Por ello, como se ha comentado reiteradamente, el establecimiento de medidas de prevención, detección y tratamiento precoz parecen la mejor estrategia para minimizar las potenciales complicaciones a medio y largo plazo en esta población más vulnerable.

6. LIMITACIONES, FORTALEZAS E IMPLICACIONES DEL ESTUDIO

Entre las fortalezas del estudio, podemos destacar la inclusión de niños nacidos desde la semana 32 hasta la 36 en el grupo de PMT, que no siempre han sido comparados de forma conjunta ni con pacientes representativos de todas las EG.

DISCUSIÓN

Supone también una fortaleza la comparación del grupo de PMT con un grupo de RNT, considerados durante mucho tiempo similares a ellos.

Por otro lado, este estudio incluye una valoración de los prematuros a la edad de la adolescencia, habiendo sido mucho más estudiada su evolución en etapas precoces del desarrollo, fundamentalmente en el periodo neonatal y escolar. Además de evaluar al adolescente englobando diversos campos (respiratorio, neurológico, cardiovascular y metabólico), junto con los antecedentes familiares y personales, mientras que la mayoría de los trabajos analizan exclusivamente un único área de estudio.

También, en nuestro estudio se ha incluido una muestra homogénea, sin diferencias en los factores de riesgo prenatales y neonatales, como la presencia de CIR o bajo peso al nacer o una morbilidad neonatal grave, que pueda influir en la evolución de los RNP.

Entre las limitaciones del estudio, cabe destacar un tamaño muestral que, aunque fue grande comparado con otros trabajos similares, resulta insuficiente para detectar algunas diferencias, fundamentalmente en el área de valoración cardiovascular y al seleccionar el grupo más vulnerable de PM.

Por otro lado, el reclutamiento de pacientes tuvo que realizarse en dos tiempos debido a la interrupción temporal que supuso el confinamiento secundario a la pandemia SARS-CoV-2. Esto conllevó diferencias en la edad de los adolescentes reclutados, un cambio en las actividades en la vida diaria y en las modificaciones técnicas a la hora de realizar las pruebas de función respiratoria a los pacientes del estudio. Además, se debe considerar que, aunque en la selección de los pacientes el grupo control de recién nacidos a término estaba constituido por pacientes sanos, aquellos con antecedentes familiares o personales patológicos, aun sin haberse estudiado previamente, podrían haber aceptado participar en el estudio con más facilidad que otros adolescentes nacidos a término completamente sanos.

En la valoración del desarrollo ponderoestatural, como se ha comentado previamente, no se tuvo en cuenta el estadio puberal de los pacientes ni la talla de los padres, datos que son importantes a la hora de valorar el crecimiento. Por otro lado, trabajos publicados más recientemente han realizado una valoración más exhaustiva, por ejemplo, el estudio de la mineralización ósea, datos que no se han obtenido en nuestra

DISCUSIÓN

muestra, o una valoración nutricional, mediante parámetros analíticos específicos o bioimpedancia, que permiten una clasificación más exacta de los pacientes.

Desde el punto de vista respiratorio, la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico podría haber ayudado a detectar mejor a aquellos pacientes con asma atópica. También, la realización de una prueba de esfuerzo quizá habría aportado más información acerca de la situación funcional respiratoria de los adolescentes PMT.

En cuanto al riesgo cardiovascular, la medición de la PA con métodos de monitorización continua permite detectar las pequeñas diferencias que no se han podido demostrar con nuestro estudio. La prueba de imagen utilizada en nuestro trabajo (ecografía) es una técnica no invasiva y accesible. Sin embargo, otras técnicas de imagen no ionizantes como la resonancia magnética, así como nuevas técnicas de valoración cardíaca -el *strain rate*-, permiten detectar de manera más sensible cambios en la función y morfología cardíaca.

Por último, dado que el neurodesarrollo se encuentra influenciado por numerosos factores, el seguimiento de los pacientes desde etapas precoces de la infancia es fundamental para detectar alteraciones en el desarrollo a largo plazo. Además, debemos tener en cuenta el condicionamiento existente al realizar esta valoración en la etapa adolescente, así como, la necesidad para confirmar el diagnóstico de pruebas de evaluación específicas realizadas por profesionales especializados.

A pesar de todas las posibles limitaciones de nuestro trabajo, consideramos que nuestros resultados aportan una visión global de la situación clínica de los adolescentes PMT. Demostramos que estos pacientes deben considerarse como una población con un riesgo aumentado de desarrollar patologías que pueden manifestarse en etapas posteriores de la vida y que pueden conllevar una morbimortalidad significativa. Por ello, sería interesante el seguimiento estrecho desde el periodo neonatal hasta la etapa adulta de este grupo mayoritario de RNP, sobre todo de aquellos que asocien otros factores de riesgo, para detectar y tratar las posibles complicaciones asociadas a la prematuridad.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. Los PMT presentaron un z-score de peso e IMC menores comparados con los RNT en la adolescencia, con una frecuencia de subnutrición 1,5 veces mayor que los RNT. En ambos grupos se objetivaron valores similares de perímetro abdominal y prevalencia de obesidad.
2. Los pacientes PMT presentaron una prevalencia de asma actual (definido como la presencia de episodios de sibilancias en los 12 meses previos al estudio) 3 veces superior a la de los RNT.
3. No se encontraron diferencias significativas en la necesidad de ingreso hospitalario por causa respiratoria ni en el tratamiento de mantenimiento para el control del asma con corticoides inhalados o con antagonistas de los leucotrienos. Sí se observó una mayor duración del tratamiento combinado corticoides inhalados y antileucotrienos.
4. En cuanto a la función pulmonar, los adolescentes PMT presentaron valores z-score similares a los RNT, aunque un número significativamente mayor de PMT presentaron un valor de CVF menor de 80 %. Los PM en comparación con los PT-RNT, presentaron un valor de z-score FEV₁ y FEF₂₅₋₇₅ menor, cercano a la significación estadística.
5. En el estudio de sensibilización a neumoalérgenos no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.
6. Las cifras de PA en adolescentes PMT y RNT fueron similares. Tampoco, se observaron diferencias en la prevalencia de hipertensión arterial entre ambos grupos.

CONCLUSIONES

7. En la valoración del VD no se encontraron diferencias significativas en la morfología entre PMT y RNT. Sin embargo, en el estudio de PM se objetivó un valor z-score de DDVD menor que los PT-RNT. En cuanto al análisis de la función sistólica del VD, se detectaron mejores datos de función sistólica (TAPSE y fracción de acortamiento) en los adolescentes PMT en comparación con los RNT.
8. En la valoración del VI los PMT presentaron un DDVI menor, con un z-score de PPVIId mayor y un z-score del SVIId ligeramente menor que los RNT. Los PMT presentaron una función diastólica del VI mejor, sin detectarse diferencias en los valores de función sistólica.
9. En el estudio analítico metabólico no se detectaron diferencias entre los grupos estudiados.
10. Los adolescentes PMT no presentaron mayores dificultades del aprendizaje ni mayores necesidades de apoyo escolar o extraescolar. Tampoco, indicaron problemas en las relaciones sociales. Sin embargo, el grupo de PM, como grupo más vulnerable dentro de los prematuros incluidos en nuestro trabajo, refirieron tener peores relaciones sociales.
11. No se detectaron diferencias significativas en los trastornos del comportamiento estudiados.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008;371:75-84.
2. Araújo BF, Zatti H, Madi JM, Coelho MB, Olmi FB, Canabarro CT. Analysis of neonatal morbidity and mortality in late-preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:259-66.
3. Raju TNK. The «late preterm» birth-ten years later. *Pediatrics*. 2017;139:e20163331.
4. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. «Late-preterm» infants: a population at risk. *Pediatrics*. 2007;120:1390-401.
5. Guasch XD, Torrent FR, Martínez-Nadal S, Cerén CV, Saco MJE, Castellví PS. Late preterm infants: a population at underestimated risk. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:291-8.
6. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:3-12.
7. American College of Obstetricians-ACOG committee opinion No 579: definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1139-40.
8. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e37-46.
9. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended october 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56:247-53.
10. Zeballos G, Ávila-Álvarez A, Escrig R, Izquierdo M, Ruiz CW, Gómez C, et al. Spanish guide for neonatal stabilization and resuscitation 2021: analysis, adaptation and consensus on international recommendations. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021;96:145.e1-9.
11. American College of Obstetricians-ACOG committee opinion No. 700 summary: methods for estimating the due date. *Obstet Gynecol*. 2017;129:967-8.
12. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17:120-5.

BIBLIOGRAFÍA

13. Engle WA, Kominiarek MA. Late preterm infants, early term infants and timing of elective deliveries. *Clin Perinatol.* 2008;35:325-41.
14. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967;71:159-63.
15. Barreto CM, Pereira MAL, Rolim ACB, Abbas SA, Langhi Junior DM, Santos AMND. Incidence of small for gestational age neonates, according to the Fenton and intergrowth-21st curves in a level II maternity. *Rev Paul Pediatr.* 2021;39:e2019245.
16. Simmons MA, Laughon MM. 50 Years ago in the journal of pediatrics: a practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 2017;187:33.
17. Shrivastava D, Master A. Fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol India.* 2020;70:103-10.
18. Carrapato MRG, Pereira T, Silva C, Rodrigues J, Monteiro I, Azevedo A, et al. Late preterms: are they all the same? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33:1780-5.
19. Estadística de nacimientos. INE: Instituto Nacional de Estadística. [Internet]. [Consultado 3 de abril de 2021]. Disponible en: www.ine.es.
20. Stewart DL, Barfield WD, Committee on Fetus and Newborn. Updates on an at-risk population: late-preterm and early-term infants. *Pediatrics.* 2019;144:e20192760.
21. Sharma D, Padmavathi IV, Tabatabaai SA, Farahbakhsh N. Late preterm: a new high risk group in neonatology. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;34:2717-30.
22. García-Reymundo M, Demestre X, Calvo MJ, Ginovart G, Jiménez A, Hurtado JA. Late preterm infants in Spain: experience of the 34-36 Neonatal Group. *An Pediatr (Barc).* 2018;88:246-52.
23. White SW, Newnham JP. Is it possible to safely prevent late preterm and early term births? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24:33-6.
24. Vanin LK, Zatti H, Soncini T, Nunes RD, Siqueira LBS. Maternal and fetal risk factors associated with late preterm infants. *Rev Paul Pediatr.* 2020;38:e2018136.
25. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettgowda VR, Dolan S, et al. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol.* 2006;30:8-15.
26. Holland MG, Refuerzo JS, Ramin SM, Saade GR, Blackwell SC. Late preterm birth: how often is it avoidable? *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:404.e1-4.
27. Bouchet N, Gayet-Ageron A, Lumbreras M, Pfister RE, Martinez de Tejada B. Avoiding late preterm deliveries to reduce neonatal complications: an 11-year cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18:17.

BIBLIOGRAFÍA

28. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol.* 2011;118:323-33.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists-ACOG committee opinion No. 560: medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol.* 2013;121:908-10.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists-ACOG committee opinion No. 818: medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol.* 2021;137:e29-33.
31. American College of Obstetricians and Gynecologists-ACOG committee opinion No. 764: medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol.* 2019;133:e151-5.
32. Esteves-Pereira AP, Cunha AJLA, Nakamura-Pereira M, Moreira ME, Domingues RMSM, Viellas EF, et al. Twin pregnancy and perinatal outcomes: data from «birth in Brazil study». *PLoS One.* 2021;16:e0245152.
33. Shapiro-Mendoza CK. Infants born late preterm: epidemiology, trends and morbidity risk. *NeoReviews.* 2009;10:e287-94.
34. Lee YM, Cleary-Goldman J, D'Alton ME. The impact of multiple gestations on late preterm (near-term) births. *Clin Perinatol.* 2006;33:777-92.
35. Rojas P, Pavón A, Rosso M, Losada A. Short-term complications of late preterm infants. *An Pediatr (Barc).* 2011;75:169-74.
36. Chang HY, Hwu WL, Chen CH, Hou CY, Cheng W. Children conceived by assisted reproductive technology prone to low birth weight, preterm birth and birth defects: a cohort review of more than 50,000 live births during 2011-2017 in Taiwan. *Front Pediatr.* 2020;8:87.
37. Ivandić J, Blickstein I, Šopić Rahelić AM, Eškinja E, Štimac T. The contribution of twins conceived by in vitro fertilization to preterm birth rate: observations from a quarter of century. *J Perinat Med.* 2020;48:411-5.
38. Gyamfi-Bannerman C. Late preterm birth: management dilemmas. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39:35-45.
39. Egbe TI, Montoya-Williams D, Wallis K, Passarella M, Lorch SA. Risk of extreme, moderate and late preterm birth by maternal race, ethnicity and nativity. *J Pediatr.* 2022;240:24-30.

BIBLIOGRAFÍA

40. Santos IS, Matijasevich A, Silveira MF, Sclowitz IKT, Barros AJD, Victora CG, et al. Associated factors and consequences of late preterm births: results from the 2004 Pelotas birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008;22:350-9.
41. Clements KM, Barfield WD, Ayadi MF, Wilber N. Preterm birth-associated cost of early intervention services: an analysis by gestational age. *Pediatrics.* 2007;119:e866-74.
42. Ustun LS, Carvalho FH, Araujo Júnior E, Feitosa HN. Assessment of morbidity and mortality in newborns with late prematurity: experience of a reference maternity in the northeast of Brazil. *Minerva Obstet Gynecol.* 2022;74:270-8
43. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol.* 2003;102:488-92.
44. Cheah IGS. Economic assessment of neonatal intensive care. *Transl Pediatr.* 2019;8:246-56.
45. McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, Owens OV, Mahadevia PJ. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. *Pediatrics.* 2009;123:653-9.
46. Khan KA, Petrou S, Dritsaki M, Johnson SJ, Manktelow B, Draper ES, et al. Economic costs associated with moderate and late preterm birth: a prospective population-based study. *BJOG.* 2015;122:1495-505.
47. Bird TM, Bronstein JM, Hall RW, Lowery CL, Nugent R, Mays GP. Late preterm infants: birth outcomes and health care utilization in the first year. *Pediatrics.* 2010;126:e311-9.
48. Jacob J, Lehne M, Mischker A, Klinger N, Zickermann C, Walker J. Cost effects of preterm birth: a comparison of health care costs associated with early preterm, late preterm and full-term birth in the first 3 years after birth. *Eur J Health Econ.* 2017;18:1041-6.
49. Petrou S, Yiu HH, Kwon J. Economic consequences of preterm birth: a systematic review of the recent literature (2009-2017). *Arch Dis Child.* 2019;104:456-65.
50. Mangham LJ, Petrou S, Doyle LW, Draper ES, Marlow N. The cost of preterm birth throughout childhood in England and Wales. *Pediatrics.* 2009;123:e312-27.
51. Davis L, Edwards H, Mohay H, Wollin J. The impact of very premature birth on the psychological health of mothers. *Early Hum Dev.* 2003;73:61-70.
52. Alenius S, Kajantie E, Sund R, Nurhonen M, Näsänen-Gilmore P, Väärasmäki M, et al. Out-of-home care placements of children and adolescents born preterm: a register-based cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2020;34:38-47.

BIBLIOGRAFÍA

53. Petrou S. Health economic aspects of late preterm and early term birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24:18-26.
54. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics.* 2008;121:e223-32.
55. Ko HS, Jang YR, Yun H, Wie J, Choi SK, Park IY, et al. Late-preterm infants, early-term infants and timing of elective deliveries; current status in a Korean medical center. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32:1267-74.
56. Lorenzo M, Laupacis M, Hopman WM, Ahmad I, Khurshid F. Morbidity in late preterm birth: a retrospective cohort study assessing the role of immaturity versus antecedent factors. *Neonatology.* 2021;118:317-24.
57. Srinivasjois R, Nembhard W, Wong K, Bourke J, Pereira G, Leonard H. Risk of mortality into adulthood according to gestational age at birth. *J Pediatr.* 2017;190:185-91.
58. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA.* 2000;284:843-9.
59. Bonnevier A, Brodzki J, Björklund LJ, Källén K. Underlying maternal and pregnancy-related conditions account for a substantial proportion of neonatal morbidity in late preterm infants. *Acta Paediatr.* 2018.doi:10.1111/apa.14321.
60. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi-Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenae AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:374.e1-9.
61. Crump C, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby MA. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *JAMA.* 2011;306:1233-40.
62. Engle WA. Infants born late preterm: definition, physiologic and metabolic immaturity and outcomes. *NeoReviews.* 2009;10:e280-6.
63. Kajekar R. Environmental factors and developmental outcomes in the lung. *Pharmacol Ther.* 2007;114:129-45.
64. Mullassery D, Smith NP. Lung development. *Semin Pediatr Surg.* 2015;24:152-5.
65. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory development and respiratory distress syndrome. *Neonatal Netw.* 2015;34:231-8.

BIBLIOGRAFÍA

66. Anadkat JS, Kuzniewicz MW, Chaudhari BP, Cole FS, Hamvas A. Increased risk for respiratory distress among white, male, late preterm and term infants. *J Perinatol.* 2012;32:780-5.
67. Correia C, Rocha G, Flor-de-Lima F, Guimarães H. Respiratory morbidity in late preterm infants. *Minerva Pediatr.* 2018;70:345-54.
68. Bricelj K, Tul N, Lucovnik M, Kronhauser-Cerar L, Steblovnik L, Verdenik I, et al. Neonatal respiratory morbidity in late-preterm births in pregnancies with and without gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30:377-9.
69. Soliman Y, Alshaikh B, Alawad E, Akierman A, Elsharkawy A, Yusuf K. Respiratory outcomes of late preterm infants of mothers with early and late onset preeclampsia. *J Perinatol.* 2020;40:39-45.
70. Mahoney AD, Jain L. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm and early term infants. *Clin Perinatol.* 2013;40:665-78.
71. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004454.
72. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 Update. *Neonatology.* 2019;115:432-50.
73. American College of Obstetricians-ACOG committee opinion No. 713: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol.* 2017;130:e102-9.
74. Gázquez IM, Arroyos A, Díaz O, Herráiz C, Holgueras A. Antenatal corticosteroid therapy and late preterm infant morbidity and mortality. *An Pediatr (Barc).* 2014;81:374-82.
75. Gyamfi-Bannerman C. Antenatal Late Preterm Steroids (ALPS): a randomized trial to reduce neonatal respiratory morbidity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016;214:S2.
76. Gyamfi-Bannerman C, Zupancic JAF, Sandoval G, Grobman WA, Blackwell SC, Tita ATN, et al. Cost-effectiveness of antenatal corticosteroid therapy vs no therapy in women at risk of late preterm delivery: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2019;173:462-8.
77. Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, Jobe AH. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: what do we do now? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:423-30.

BIBLIOGRAFÍA

78. Üstün N, Hocaoglu M, Turgut A, Arslanoğlu S, Ovalı F. Does antenatal corticosteroid therapy improve neonatal outcomes in late preterm birth? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35:9105-11.
79. Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids for impending late preterm (34-36+6 weeks) deliveries-a systematic review and meta-analysis of RCTs. *PLoS One.* 2021;16:e0248774.
80. Htun ZT, Hairston JC, Gyamfi-Bannerman C, Marasch J, Duarte Ribeiro AP. Antenatal corticosteroids: extending the practice for late-preterm and scheduled early-term deliveries? *Children (Basel).* 2021;8:272.
81. Reddy UM, Deshmukh U, Dude A, Harper L, Osmundson SS. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series 58: use of antenatal corticosteroids for individuals at risk for late preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225:B36-42.
82. Hong S, Lee SM, Kwak DW, Lee J, Kim SY, Oh JW, et al. Effects of antenatal corticosteroids in twin neonates with late preterm birth (ACTWIN [Antenatal Corticosteroids in TWIN late preterm neonates] trial): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19:114.
83. Groom KM. Antenatal corticosteroids after 34 weeks' gestation: do we have the evidence? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24:189-96.
84. Thevathasan I, Said JM. Controversies in antenatal corticosteroid treatment. *Prenat Diagn.* 2020; 40:1138-49.
85. Huff K, Rose RS, Engle WA. Late preterm infants: morbidities, mortality and management recommendations. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66:387-402.
86. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD001456.
87. Eclaiwamy VV, Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, Boyle E, Roehr CC. Surfactant therapy in late preterm and term neonates with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022;107:393-7.
88. Arenas JJA, Guiard M del VV, García CM, Martínez OM, Saura MA, Crespo M del RP, et al. Less invasive surfactant administration via thin catheter in late preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr infants.* 2021;4:11-7.
89. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:F655-9.

BIBLIOGRAFÍA

90. Debillon T, Tourneux P, Guellec I, Jarreau PH, Fladantasmant C. Respiratory distress management in moderate and late preterm infants: The NEOBS study. *Arch Pediatr.* 2021;28:392-7.
91. Kort E, Kusters S, Niemarkt H, van Pul C, Reiss I, Simons S, et al. Quality assessment and response to less invasive surfactant administration (LISA) without sedation. *Pediatr Res.* 2020;87:125-30.
92. Wheeler CR, Smallwood CD. Neonatal respiratory support: 2019 year in review. *Respir Care.* 2020; 65:693-704.
93. Deliloglu B, Tuzun F, Cengiz MM, Ozkan H, Duman N. Endotracheal surfactant combined with budesonide for neonatal ARDS. *Front Pediatr.* 2020;8:210.
94. Bedwell S, Leasure AR, Gibson TL. Interventions for the management of respiratory distress in late preterm and term infants experiencing delayed respiratory transition: a systematic review. *Dimens Crit Care Nurs.* 2019;38:192-200.
95. Özer-Bekmez B, Dizdar EA, Büyüktiryaki M, Sari F, Uraş N, Canpolat FE, et al. Comparison of nasal CPAP versus bi-level CPAP in transient tachypnea of the newborn: a randomized trial. *Am J Perinatol.* 2021;38:1483-7.
96. Lee MJ, Choi EK, Park KH, Shin J, Choi BM. Effectiveness of nCPAP for moderate preterm infants compared to BiPAP: a randomized, controlled non-inferiority trial. *Pediatr Int.* 2020;62:59-64.
97. Son H, Choi EK, Park KH, Shin JH, Choi BM. Risk factors for BiPAP failure as an initial management approach in moderate to late preterm infants with respiratory distress. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63:63-5.
98. Mazmanyan P, Darakchyan M, Pinkham MI, Tatkov S. Mechanisms of nasal high flow therapy in newborns. *J Appl Physiol.* 2020;128:822-9.
99. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CPF, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD006405.
100. Goel D, Oei JL, Smyth J, Schindler T. Diaphragm-triggered non-invasive respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3:CD012935.
101. Escobedo MB, Aziz K, Kapadia VS, Lee HC, Niermeyer S, Schmölzer GM, et al. 2019 American Heart Association focused update on neonatal resuscitation: an update to the American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation.* 2019;140:e922-30.

BIBLIOGRAFÍA

102. Mitha A, Chen R, Altman M, Johansson S, Stephansson O, Bolk J. Neonatal morbidities in infants born late preterm at 35-36 weeks of gestation: a Swedish nationwide population-based study. *J Pediatr*. 2021;233:43-50.e5.
103. Almeida MFB, Guinsburg R, da Costa JO, Anchieta LM, Freire LMS, Junior DC. Resuscitative procedures at birth in late preterm infants. *J Perinatol*. 2007;27:761-5.
104. Consortium on Safe Labor, Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA*. 2010;304:419-25.
105. Jha K, Makker K. Transient tachypnea of the newborn. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 14 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537354/>
106. Eichenwald EC, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of prematurity. *Pediatrics*. 2016;137.
107. Mitchell L, MacFarlane PM. Mechanistic actions of oxygen and methylxanthines on respiratory neural control and for the treatment of neonatal apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;273:103318.
108. Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, Trevisanuto D, Baraldi E, Roehr CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? *ERJ Open Res*. 2020;6:00330-2019.
109. Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in late preterm and term infants in California. *Pediatrics*. 2017;139:e20161165.
110. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol*. 2009;114:253-60.
111. Abman SH. Pulmonary hypertension: the hidden danger for newborns. *Neonatology*. 2021;118:211-7.
112. Boode WP, Singh Y, Molnar Z, Schubert U, Savoia M, Sehgal A, et al. Application of neonatologist performed echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res*. 2018;84:68-77.
113. Kumar VHS. Diagnostic approach to pulmonary hypertension in premature neonates. *Children (Basel)*. 2017;4:75.
114. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004;114:372-6
115. Gouyon JB, Iacobelli S, Ferdynus C, Bonsante F. Neonatal problems of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17:146-52.

BIBLIOGRAFÍA

116. Wight NE, Academy of Breastfeeding Medicine. ABM clinical protocol 1: guidelines for glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in term and late preterm neonates, revised 2021. *Breastfeed Med.* 2021;16:353-65.
117. Adamkin DH. Late preterm infants: severe hyperbilirubinemia and postnatal glucose homeostasis. *J Perinatol.* 2009;29:S12-7.
118. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics.* 2011;127:575-9.
119. Salman M, Rathore H, Arif S, Ali R, Khan AA, Nasir M. Frequency of immediate neonatal complications (hypoglycemia and neonatal jaundice) in late preterm and term neonates. *Cureus.* 2021;13:e12512.
120. Dani C, Corsini I, Piergentili L, Bertini G, Pratesi S, Rubaltelli FF. Neonatal morbidity in late preterm and term infants in the nursery of a tertiary hospital. *Acta Paediatr.* 2009;98:1841-3.
121. Lapillonne A, Bronsky J, Campoy C, Embleton N, Fewtrell M, Fidler Mis N, et al. Feeding the late and moderately preterm infant: a position paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69:259-70.
122. Hansen TWR, Bratild D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. En: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF. *Care of the jaundiced neonate* [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2012. [citado 14 de abril de 2020]. Disponible en: <http://accesspediatrics.mhmedical.com/book.aspx?bookid=528>.
123. Lain SJ, Roberts CL, Bowen JR, Nassar N. Early discharge of infants and risk of readmission for jaundice. *Pediatrics.* 2015;135:314-21.
124. American Academy of Pediatrics subcommittee on hyperbilirubinemia. management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114:297-316.
125. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics.* 2009;124:1193-8.
126. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol.* 2012;32:660-4.

BIBLIOGRAFÍA

127. Sánchez-Redondo MD, Leante JL, Benavente I, Pérez A, Rite S, Ruiz CW, et al. Guidelines for prevention, detection and management of hyperbilirubinaemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *An Pediatr (Barc)*. 2017;87:294.e1-8.
128. Swiatkowska-Freund M, Traczyk-Łos A, Partyka A, Obara K, Damdinsuren A, Preis K. Perinatal outcome in preterm premature rupture of membranes before 37 weeks of gestation. *Ginekol Pol*. 2019;90:645-50.
129. Boswinkel V, Nijboer-Oosterveld J, Nijholt IM, Edens MA, Mulder-de Tollenaer SM, Boomsma MF, et al. A systematic review on brain injury and altered brain development in moderate-late preterm infants. *Early Hum Dev*. 2020;148:105094.
130. Lai GY, Shlobin N, Garcia RM, Wescott A, Kulkarni AV, Drake J, et al. Global incidence proportion of intraventricular haemorrhage of prematurity: a meta-analysis of studies published 2010-2020. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;107:513-9.
131. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103:F182-9.
132. Xu F, Kong X, Duan S, Lv H, Ju R, Li Z, et al. Care practices, morbidity and mortality of preterm neonates in China, 2013-2014: a retrospective study. *Sci Rep*. 2019;9:19863.
133. Kreko E, Kola E, Sadikaj F, Dardha B, Tushe E. Neonatal morbidity in late preterm infants associated with intrauterine growth restriction. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7:3592-5.
134. Mallick AK, Venkatnarayan K, Thapar RK, Tewari VV, Shaw SC. Morbidity patterns of late preterm babies born small for gestation. *Indian J Pediatr*. 2019;86:578-83.
135. Stewart B, Karahalios A, Pszczola R, Said J. Moderate to late preterm intrauterine growth restriction: a retrospective, observational study of the indications for delivery and outcomes in an Australian perinatal centre. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018;58:306-14.
136. Fishel-Barta M, Chen HY, Blackwell SC, Chauhan SP, Sibai BM. Neonatal morbidity in late preterm small for gestational age neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;34:3208-13.
137. García M, Hurtado JA, Calvo MJ, Soriano FJ, Ginovart G, Martín Y, et al. Follow-up recommendations for the late preterm infant. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90:318.e1-8.

BIBLIOGRAFÍA

138. Muganthan T, Boyle EM. Early childhood health and morbidity, including respiratory function in late preterm and early term births. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24:48-53.
139. Rhoads E, Montgomery GS, Ren CL. Wheezing in preterm infants and children. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56:3472-7.
140. Pike KC, Lucas JSA. Respiratory consequences of late preterm birth. *Paediatr Respir Rev.* 2015;16:182-8.
141. Gibbons JTD, Wilson AC, Simpson SJ. Predicting lung health trajectories for survivors of preterm birth. *Front Pediatr.* 2020;8:318.
142. Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, et al. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open.* 2017;7:e018593.
143. Greenberg D, Dagan R, Shany E, Ben-Shimol S, Givon-Lavi N. Health Care Resource utilization of late premature versus term infants with bronchiolitis. *Clin Pediatr (Phila).* 2020;59:778-86.
144. Greenberg D, Dagan R, Shany E, Ben-Shimol S, Givon-Lavi N. Incidence of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants born at 33-36 weeks of gestational age compared with those born at term: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:256.e1-5.
145. Morata-Alba J, Romero-Rubio MT, Castillo-Corullón S, Escribano-Montaner A. Respiratory morbidity, atopy and asthma at school age in preterm infants aged 32-35 weeks. *Eur J Pediatr.* 2019;178:973-82.
146. Pérez-Yarza EG, Moreno-Galdó A, Ramilo O, Rubí T, Escribano A, Torres A, et al. Risk factors for bronchiolitis, recurrent wheezing and related hospitalization in preterm infants during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:797-804.
147. Ozkan H, Celebi S, Koksall N, Hacımustafaoğlu M, Koc E, Tezer H, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus infections in moderate/late premature infants in Turkey: a prospective multicenter epidemiological study. *Am J Perinatol.* 2020;38:1540-6.
148. Sánchez-Luna M, Pérez-Muñuzuri A, Leante-Castellanos JL, Ruiz-Campillo CW, Sanz-López E, Benavente-Fernández I, et al. An update of the recommendations of the Spanish Neonatology Society for the use of palivizumab as prophylaxis for severe infections due to syncytial respiratory virus in high risk infants. *An Pediatr (Barc).* 2019;91:348-50.

BIBLIOGRAFÍA

149. Lanari M, Anderson EJ, Sheridan-Pereira M, Carbonell-Estrany X, Paes B, Rodgers-Gray BS, et al. Burden of respiratory syncytial virus hospitalisation among infants born at 32-35 weeks' gestational age in the northern hemisphere: pooled analysis of seven studies. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e170.
150. Trigueros JA, Plaza V, Domínguez-Ortega J, Serrano J, Cisneros C, Padilla A, et al. Asthma, comorbidities and aggravating circumstances: The GEMA-FORUM II task force. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30:140-3.
151. Haataja P, Korhonen P, Ojala R, Hirvonen M, Paassilta M, Gissler M, et al. Asthma and atopic dermatitis in children born moderately and late preterm. *Eur J Pediatr.* 2016;175:799-808.
152. Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, Räisänen S, Gissler M, Heinonen S. The burden of childhood asthma and late preterm and early term births. *J Pediatr.* 2014;164:295-9.e1.
153. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ.* 2012;344:e896.
154. Mansbach JM, Qi YS, Espinola JA, Hasegawa K, Puls HT, Sullivan AF, et al. Late pre-term infants with severe bronchiolitis and risk of asthma by age 5 years. *J Pediatr.* 2019;178:455-62.
155. Moreno-Galdó A, Pérez-Yarza EG, Ramilo O, Rubí T, Escribano A, Torres A, et al. Recurrent wheezing during the first 3 years of life in a birth cohort of moderate-to-late preterm infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31:124-32.
156. Korsten K, Blanken MO, Buiteman BJM, Nibbelke EE, Naaktgeboren CA, Bont LJ, et al. RSV hospitalization in infancy increases the risk of current wheeze at age 6 in late preterm born children without atopic predisposition. *Eur J Pediatr.* 2019;178:455-62.
157. Yaacoby-Bianu K, Plonsky MT, Gur M, Bar-Yoseph R, Kugelman A, Bentur L. Effect of late preterm birth on lung clearance index and respiratory physiology in school-age children. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54:1250-6.
158. Leps C, Carson C, Quigley MA. Gestational age at birth and wheezing trajectories at 3-11 years. *Arch Dis Child.* 2018;103:1138-44.
159. Vrijlandt EJLE, Reijneveld SA, Aris-Meijer JL, Bos AF. Respiratory health in adolescents born moderately-late preterm in a community-based cohort. *J Pediatr.* 2018;203:429-36.

BIBLIOGRAFÍA

160. Näsänen-Gilmore P, Sipola-Leppänen M, Tikanmäki M, Matinolli HM, Eriksson JG, Järvelin MR, et al. Lung function in adults born preterm. *PLoS One*. 2018;13:e0205979.
161. Er İ, Günlemez A, Uyan ZS, Aydoğan M, Oruç M, Işık O, et al. Evaluation of pulmonary functions in preschool children born late-preterm. *Turk Pediatri Ars*. 2017;52:72-8.
162. Thunqvist P, Gustafsson PM, Schultz ES, Bellander T, Berggren-Broström E, Norman M, et al. Lung function at 8 and 16 years after moderate-to-late preterm birth: a prospective cohort study. *Pediatrics*. 2016;137:e20152056.
163. Kotecha SJ, Watkins WJ, Paranjothy S, Dunstan FD, Henderson AJ, Kotecha S. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax*. 2012;67:54-61.
164. Dantas FMNA, Magalhães PAF, Hora ECN, Andrade LB, Rizzo JÂ, Peixoto DM, et al. Lung mechanics and respiratory morbidities in school-age children born moderate-to-late preterm. *Pediatr Res*. 2022;91:1136-40.
165. Natarajan G, Shankaran S. Short-and long-term outcomes of moderate and late preterm infants. *Am J Perinatol*. 2016;33:305-17.
166. Yang J, Kingsford RA, Horwood J, Epton MJ, Swanney MP, Stanton J, et al. Lung function of adults born at very low birth weight. *Pediatrics*. 2020;145:e20192359.
167. Jin JH, Yoon SW, Song J, Kim SW, Chung HJ. Long-term cognitive, executive and behavioral outcomes of moderate and late preterm at school age. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63:219-25.
168. Woythaler M. Neurodevelopmental outcomes of the late preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24:54-9.
169. Vohr B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm and early term infants. *Clin Perinatol*. 2013;40:739-51.
170. Cheong J, Cameron KLI, Thompson D, Anderson PJ, Ranganathan S, Clark R, et al. Impact of moderate and late preterm birth on neurodevelopment, brain development and respiratory health at school age: protocol for a longitudinal cohort study (LaPrem study). *BMJ Open*. 2021;11:e044491.
171. Adams-Chapman I. Neurodevelopmental outcome of the late preterm infant. *Clin Perinatol*. 2006;33:947-64.

BIBLIOGRAFÍA

172. Kapellou O, Counsell SJ, Kennea N, Dyet L, Saeed N, Stark J, et al. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med.* 2006;3:e265.
173. Karnati S, Kollikonda S, Abu-Shaweesh J. Late preterm infants - changing trends and continuing challenges. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2020;7:36-44.
174. Favrais G, Saliba E. Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: literature review. *Arch Pediatr.* 2019;26:492-6.
175. Kelly CE, Thompson DK, Cheong JL, Chen J, Olsen JE, Eeles AL, et al. Brain structure and neurological and behavioural functioning in infants born preterm. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61:820-31.
176. Kelly CE, Thompson DK, Spittle AJ, Chen J, Seal ML, Anderson PJ, et al. Regional brain volumes, microstructure and neurodevelopment in moderate-late preterm children. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105:593-9.
177. Johnson S, Evans TA, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, Marlow N, et al. Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:F301-8.
178. You J, Shamsi BH, Hao MC, Cao CH, Yang WY. A study on the neurodevelopment outcomes of late preterm infants. *BMC Neurol.* 2019;19:108.
179. Bandiya P, Datta V, Saili A. Short term neurobehavioral outcomes in late preterm neonates born to pre-eclamptic mothers. *Indian Pediatr.* 2019;56:485-8.
180. Sacchi C, Marino C, Nosarti C, Vieno A, Visentin S, Simonelli A. Association of intrauterine growth restriction and small for gestational age status with childhood cognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020;174:772-81.
181. Morales-Luengo F, Salamanca-Zarzuela B, Fernández B. Psychomotor development in late premature newborns at five years. Comparison with term newborns using the ASQ3®. *An Pediatr (Barc).* 2020;94:301-10.
182. Van Baar AL, Vermaas J, Knots E, de Kleine MJK, Soons P. Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2009;124:251-7.
183. Gurka MJ, LoCasale-Crouch J, Blackman JA. Long-term cognition, achievement, socioemotional and behavioral development of healthy late-preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164:525-32.

BIBLIOGRAFÍA

184. Gutierrez-Cruz N, Torres-Mohedas J, Carrasco-Marina ML, Olabarrieta-Arnal I, Martin-Del Valle F, Garcia-Garcia ML. Psychomotor development in late preterms at two years of age: a comparison with full-term newborn infants using two different instruments. *Rev Neurol*. 2019;68:503-9.
185. Pereira-Cerro AV, Lanzarote-Fernández MD, Barbancho-Morant MM, Padilla-Muñoz EM. Evolution of psychomotor development in pre-school children born prematurely. *An Pediatr (Barc)*. 2020;93:228-35.
186. Reijneveld SA, Hornman J, Boelema SR, de Winter AF. Stability of executive functioning of moderately-late preterm and full-term born children at ages 11 and 19: the trails cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:4161.
187. Townley Flores C, Gerstein A, Phibbs CS, Sanders LM. Short-term and long-term educational outcomes of infants born moderately and late preterm. *J Pediatr*. 2021;232:31-7.e2.
188. Martínez-Nadal S, Bosch L. Cognitive and learning outcomes in late preterm infants at school age: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;18:E74.
189. Cheong JL, Doyle LW, Burnett AC, Lee KJ, Walsh JM, Potter CR, et al. Association between moderate and late preterm birth and neurodevelopment and social-emotional development at age 2 years. *JAMA Pediatr*. 2017;171:e164805.
190. Ramdin T, Ballot D, Rakotsoane D, Madzudzo L, Brown N, Chirwa T, et al. Neurodevelopmental outcome of late preterm infants in Johannesburg, South Africa. *BMC Pediatr*. 2018;18:326.
191. Talge NM, Holzman C, Wang J, Lucia V, Gardiner J, Breslau N. Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. *Pediatrics*. 2010;126:1124-31.
192. Palumbi R, Peschechera A, Margari M, Craig F, Cristella A, Petruzzelli MG, et al. Neurodevelopmental and emotional-behavioral outcomes in late-preterm infants: an observational descriptive case study. *BMC Pediatr*. 2018;18:318.
193. McGowan JE, Alderdice FA, Holmes VA, Johnston L. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review. *Pediatrics*. 2011;127:1111-24.
194. Romeo DM, Ricci M, Picilli M, Foti B, Cordaro G, Mercuri E. Early neurological assessment and long-term neuromotor outcomes in late preterm infants: a critical review. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56:475.
195. Martínez-Nadal S, Schonhaut L, Armijo I, Demestre X. Predictive value of the Ages and Stages Questionnaire® for school performance and school intervention in late

BIBLIOGRAFÍA

- preterm and term-born children. *Child Care Health Dev.* 2021;47:103-11.
196. Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics.* 2009;123:e622-9.
197. Álvarez P, Burón E, Izquierdo E, Maniega MA, Blanco A. Morbilidad de los niños prematuros en edad escolar (I): alteraciones neurosensoriales, psicointelectivas y de conducta. *Acta Pediatr Esp.* 2011;69:317-24.
198. Casado ML, Gutiérrez A, Ruiz J M. Evaluación del desarrollo de un grupo de recién nacidos prematuros frente a niños nacidos a término. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2018;20:121-31.
199. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr.* 2009;154:169-76.
200. Dotinga BM, Eshuis MS, Bocca-Tjeertes IF, Kerstjens JM, Van Braeckel KNJA, Reijneveld SA, et al. Longitudinal growth and neuropsychological functioning at age 7 in moderate and late preterms. *Pediatrics.* 2016;138:e201535638.
201. Johnson S, Matthews R, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, Marlow N, et al. Early emergence of delayed social competence in infants born late and moderately preterm. *J Dev Behav Pediatr.* 2015;36:690-9.
202. Faleschini S, Matte-Gagné C, Côté S, Tremblay RE, Boivin M. Trajectories of behavioral problems among moderate-late preterm children from 4 to 10 years: a prospective population-based study. *Early Hum Dev.* 2020;143:104964.
203. Polić B, Bubić A, Meštrović J, Markić J, Kovačević T, Antončić Furlan I, et al. Emotional and behavioral outcomes and quality of life in school-age children born as late preterm: retrospective cohort study. *Croat Med J.* 2017;58:332-41.
204. Ask H, Gustavson K, Ystrom E, Havdahl KA, Tesli M, Askeland RB, et al. Association of gestational age at birth with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *JAMA Pediatr.* 2018;172:749-56.
205. Bogičević L, Verhoeven M, van Baar AL. Distinct profiles of attention in children born moderate-to-late preterm at 6 years. *J Pediatr Psychol.* 2020;45:685-94.
206. Lindström K, Lindblad F, Hjern A. Psychiatric morbidity in adolescents and young adults born preterm: a Swedish national cohort study. *Pediatrics.* 2009;123:e47-53.
207. Linnet KM, Wisborg K, Agerbo E, Secher NJ, Thomsen PH, Henriksen TB. Gestational age, birth weight and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch Dis Child.* 2006;91:655-60.

BIBLIOGRAFÍA

208. Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Joelsson P, Gissler M, et al. Preterm birth and poor fetal growth as risk factors of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2015;136:e599-608.
209. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm or early term birth and risk of autism. *Pediatrics*. 2021;148:e2020032300.
210. Pérez-Pereira M. Prevalence of language delay among healthy preterm children, language outcomes and predictive factors. *Children (Basel)*. 2021;8:282.
211. Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr*. 2008;153:25-31.
212. Kim ES. What do we know about the long-term cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born moderate to late preterm? *Clin Exp Pediatr*. 2020;63:215-6.
213. Heinonen K, Eriksson JG, Lahti J, Kajantie E, Pesonen AK, Tuovinen S, et al. Late preterm birth and neurocognitive performance in late adulthood: a birth cohort study. *Pediatrics*. 2015;135:e818-25.
214. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Evensen KAI, Haaramo P. Adult outcomes of being born late preterm or early term - what do we know? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24:66-83.
215. Lahti M, Eriksson JG, Heinonen K, Kajantie E, Lahti J, Wahlbeck K, et al. Late preterm birth, post-term birth and abnormal fetal growth as risk factors for severe mental disorders from early to late adulthood. *Psychol Med*. 2015;45:985-99.
216. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59.
217. Onis M, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera MF, Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie. WHO growth standards for infants and young children. *Arch Pediatr*. 2009;16:47-53.
218. Sánchez-González E, Carrascosa-Lezcano A, Fernández-García JM, Ferrández-Longás A, López-de-Lara D, López-Siguero JP. Spanish growth studies: the current situation, their effectiveness and recommendations for their use. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:193.e1-16.
219. Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Barros AJD, Victora CG, Barros FC. Late preterm birth is a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study. *BMC Pediatr*. 2009;9:71.

BIBLIOGRAFÍA

220. Nagasaka M, Morioka I, Yokota T, Fujita K, Kurokawa D, Koda T, et al. Incidence of short stature at 3 years of age in late preterm infants: a population-based study. *Arch Dis Child*. 2015;100:250-4.
221. Álvarez P, Burón E, Blanco A. Morbilidad de los niños prematuros en edad escolar (II): patología respiratoria, alteraciones del crecimiento y presión arterial. *Acta Pediatr Esp*. 2018;20:121-31.
222. Bergmann RL, Bergmann KE, Richter R, Schlaud M, Henrich W, Weichert A. Growth attainment in German children born preterm and cardiovascular risk factors in adolescence. Analysis of the population representative KiGGS data. *J Perinat Med*. 2017;45:619-26.
223. Rallis D, Balomenou F, Tzoufi M, Giapros V. A systematic review indicates an association between birth weight and body fat in childhood. *Acta Paediatr*. 2021;110:2023-39.
224. Monteiro POA, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life-a systematic review. *Obes Rev*. 2005;6:143-54.
225. Doyle LW. Extremely low birth weight and body size in early adulthood. *Archives of Disease in Childhood*. 2004;89:347-50.
226. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics*. 2003;112:e30-8.
227. Deng Y, Yang F, Mu D. First-year growth of 834 preterm infants in a Chinese population: a single-center study. *BMC Pediatr*. 2019;19:403.
228. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Paneth N, Pinelli J, Boyle M. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. *Pediatr Res*. 2006;60:751-8.
229. Sipola-Leppänen M, Väärasmäki M, Tikanmäki M, Hovi P, Miettola S, Ruokonen A, et al. Cardiovascular risk factors in adolescents born preterm. *Pediatrics*. 2014;134:e1072-81.
230. Alves PJS, Araujo Júnior E, Henriques ACPT, Carvalho FHC. Preterm at birth is not associated with greater cardiovascular risk in adolescence. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29:3351-7.
231. Raju TNK, Buist AS, Blaisdell CJ, Moxey-Mims M, Saigal S. Adults born preterm: a review of general health and system-specific outcomes. *Acta Paediatr*. 2017;106:1409-37.

BIBLIOGRAFÍA

232. Dalziel SR, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors at age 30 following pre-term birth. *Int J Epidemiol.* 2007;36:907-15.
233. Andraweera PH, Condon B, Collett G, Gentilcore S, Lassi ZS. Cardiovascular risk factors in those born preterm - systematic review and meta-analysis. *J Dev Orig Health Dis.* 2020;12:539-54.
234. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2015;104:974-86.
235. Sammallahti S, Heinonen K, Andersson S, Lahti M, Pirkola S, Lahti J, et al. Growth after late-preterm birth and adult cognitive, academic and mental health outcomes. *Pediatr Res.* 2017;81:767-74.
236. Mathai S, Derraik JGB, Cutfield WS, Dalziel SR, Harding JE, Biggs JB, et al. Blood pressure abnormalities in adults born moderately preterm and their children. *Int J Cardiol.* 2015;181:152-4.
237. Schubert U, Müller M, Abdul-Khaliq H, Norman M. Preterm birth is associated with altered myocardial function in infancy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:670-8.
238. Dissanayake HU, McMullan RL, Kong Y, Caterson ID, Celermajer DS, Phang M, et al. Cardiac and vascular health in late preterm infants. *J Dev Orig Health Dis.* 2022;13:128-34.
239. Hirose A, Khoo NS, Aziz K, Al-Rajaa N, van den Boom J, Savard W, et al. Evolution of left ventricular function in the preterm infant. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:302-8.
240. Cappelleri A, Bussmann N, Harvey S, Levy PT, Franklin O, El-Khuffash A. Myocardial function in late preterm infants during the transitional period: comprehensive appraisal with deformation mechanics and non-invasive cardiac output monitoring. *Cardiol Young.* 2020;30:249-55.
241. Pérez-Herrera A, Cruz-López M. Childhood obesity: current situation in Mexico. *Nutr Hosp.* 2019;36:463-9.
242. Marugán JM, Torres MC, Alonso C, Redondo MP. Valoración del estado nutricional. *Pediatr Integral.* 2015;19:289.e1-6.
243. Moreno LA, Mesana MI, González-Gross M, Gil CM, Ortega FB, Fleta J, et al. Body fat distribution reference standards in Spanish adolescents: the AVENA study. *Int J Obes (Lond).* 2007;31:1798-805.

BIBLIOGRAFÍA

244. Murillo-Valles M, Bel-Comós M. Obesidad y síndrome metabólico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:285-94.
245. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995;8:483-91.
246. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain. Arch Bronconeumol.* 2005;41:659-66.
247. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012;67:18-24.
248. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2013;49:388-401.
249. Zapletal A, Paul T, Samánek M. Significance of contemporary methods of lung function testing for the detection of airway obstruction in children and adolescents (author's transl). *Z Erkr Atmungsorgane.* 1977;149:343-71.
250. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40:1324-43.
251. Global initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2021 update). Disponible en: <https://www.ginasthma.org>.
252. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26:319-38.
253. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:555-76.
254. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016;34:1887-920.

BIBLIOGRAFÍA

255. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:465-95.
256. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:922-34.
257. Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin JP, et al. Impact of cardiac growth on doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:212-21.
258. Cui W, Roberson DA, Chen Z, Madronero LF, Cuneo BF. Systolic and diastolic time intervals measured from doppler tissue imaging: normal values and Z-score tables, and effects of age, heart rate and body surface area. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:361-70.
259. Arroyo FJ, Romero JA, López GN. Dislipemias en edad pediátrica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:125-40.
260. Ehlers S, Gillberg C, Wing L. A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *J Autism Dev Disord.* 1999;29:129-41.
261. Farré-Riba A, Narbona J. Conners' rating scales in the assessment of attention deficit disorder with hyperactivity (ADHD). A new validation and factor analysis in Spanish children. *Rev Neurol.* 1997;25:200-4.
262. Sánchez CR, Ramos C, Díaz F, Simón M. Validation of the attention deficit hyperactivity disorder adult assessment scale (EDAH) in a teenage population. *Rev Neurol.* 2010;50:283-90.
263. Farré-Riba A, Narbona-García J. EDAH: escalas para la evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, 7th. Madrid: Tea; 2013.
264. Ward C, Caughey AB. Late preterm births: neonatal mortality and morbidity in twins vs. singletons. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35:7962-7.
265. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145:1-33.

BIBLIOGRAFÍA

266. Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Stepan H. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem.* 2012;58:837-45.
267. Verlohren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond).* 2012;122:43-52.
268. Atallah A, Butin M, Moret S, Claris O, Gaucherand P, Doret-Dion M. Fetal growth restriction: underdiagnosed condition with non-optimal screening. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35:82337-44.
269. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus and controversy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:S855-68.
270. Cummings CT, Ritter V, LeBlanc S, Sutton AG. Evaluation of risk factors and approach to screening for asymptomatic neonatal hypoglycemia. *Neonatology.* 2022;119:77-83.
271. Arroyas M. Función pulmonar y cardíaca en adolescentes con antecedente de prematuridad [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Alfonso X El Sabio; 2019.
272. León-de-Viloria C. León-de-Viloria CA. Secuencias de desarrollo infantil integral. [Internet]. United States: Independently Published;2020. [Consultado 9 mayo de 2022]. Disponible en: <https://abediciones.ucab.edu.ve/wp-content/uploads/2021/04/PREVIA-1.pdf>
273. Patel L. Crecimiento y enfermedades crónicas. *Ann Nestlé.* 2007;65:131-8.
274. Vrijlandt EJLE, Kerstjens JM, Duiverman EJ, Bos AF, Reijneveld SA. Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:1234-40.
275. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11:e1001596.
276. Narang I, Rosenthal M, Cremonesini D, Silverman M, Bush A. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:74-80.
277. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm or early term birth and long-term risk of asthma into midadulthood: a national cohort and cosibling study. *Thorax.* 2022; [thoraxjnl-2022-218931](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2022-218931).

BIBLIOGRAFÍA

278. Pérez-Tarazona S, Rueda Esteban S, García-García ML, Arroyas Sanchez M, de Mir Messa I, Acevedo Valarezo T, et al. Respiratory outcomes of «new» bronchopulmonary dysplasia in adolescents: a multicenter study. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56:1205-14.
279. Pérez-Pérez G, Navarro-Merino M. Bronchopulmonary dysplasia and prematurity. Short-and long-term respiratory changes. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:79.e1-16.
280. Garcia-Garcia ML, Gonzalez-Carrasco E, Bracamonte T, Molinero M, Pozo F, Casas I, et al. Impact of prematurity and severe viral bronchiolitis on asthma development at 6-9 years. *J Asthma Allergy*. 2020;13:343-53.
281. Martín-Ruano A, Martín-Ruano J, Martín-García MA. La guardería. *Pediatr Integral*. 2019;23:110.e1-9.
282. Pallás-Alonso C, García-González P, Jimenez-Moya A, Loureiro-González B, Martín-Peinador Y, Soriano-Faura J, et al. Follow-up protocol for newborns of birthweight less than 1500 g or less than 32 weeks gestation. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;88:229.e1-10.
283. Castro-García C, Pazos-Morán M. Permiso de maternidad, de paternidad y parentales en Europa: algunos elementos para el análisis de la situación actual. En: *Economía e igualdad de género: retos de la hacienda pública en el siglo XXI*. Madrid: Instituto de Estudios Fiscales; 2007.
284. Yoshida-Montezuma Y, Stone E, Iftikhar S, De Rubeis V, Andreacchi AT, Keown-Stoneman C, et al. The association between late preterm birth and cardiometabolic conditions across the life course: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2022;36:264-75.
285. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, Davis EF, Lazdam M, Francis J, et al. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry and function. *Circulation*. 2013;127:197-206.
286. Koroglu OA, Yalaz M, Levent E, Akisu M, Kültürsay N. Cardiovascular consequences of bronchopulmonary dysplasia in prematurely born preschool children. *Neonatology*. 2013;104:283-9.
287. Yates AR, Welty SE, Gest AL, Cua CL. Myocardial tissue doppler changes in patients with bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatrics*. 2008;152:766-70.e1.
288. Kowalski RR, Beare R, Doyle LW, Smolich JJ, Cheung MMH, Victorian Infant Collaborative Study Group. Elevated blood pressure with reduced left ventricular and aortic dimensions in adolescents born extremely preterm. *J Pediatr*. 2016;172:75-80.e2.

BIBLIOGRAFÍA

289. Lewandowski AJ, Raman B, Bertagnolli M, Mohamed A, Williamson W, Pelado JL, et al. Association of preterm birth with myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in young adulthood. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:683-92.
290. Lewandowski AJ, Levy PT, Bates ML, McNamara PJ, Nuyt AM, Goss KN. Impact of the vulnerable preterm heart and circulation on adult cardiovascular disease risk. *Hypertension*. 2020;76:1028-37.
291. Cheong JLY, Haikerwal A, Wark JD, Irving L, Garland SM, Patton GC, et al. Cardiovascular health profile at age 25 years in adults born extremely preterm or extremely low birthweight. *Hypertension*. 2020;76:1838-46.
292. Alterman N, Johnson S, Carson C, Petrou S, Kurinzcuk JJ, Macfarlane A, et al. Gestational age at birth and academic attainment in primary and secondary school in England: evidence from a national cohort study. *PLoS One*. 2022;17:e0271952.
293. Woythaler M, McCormick MC, Mao WY, Smith VC. Late Preterm infants and neurodevelopmental outcomes at kindergarten. *Pediatrics*. 2015;136:424-31.
294. McMahon GE, Treyvaud K, Spencer-Smith MM, Spittle AJ, Lee KJ, Doyle LW, et al. Parenting and neurobehavioral outcomes in children born moderate-to-late preterm and at term. *J Pediatr*. 2022;241:90-6.e2.
295. Crockett LK, Ruth CA, Heaman MI, Brownell MD. Education outcomes of children born late preterm: a retrospective whole-population cohort study. *Matern Child Health J*. 2022;26:1126-41.
296. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. Arlington, VA: American Psychiatric Pub; 2013.
297. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre las intervenciones terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). *Guía de Práctica Clínica sobre las intervenciones terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2017.
298. Sánchez CR, Díaz F, Ramos C. Attention deficit hyperactivity disorder in teenagers: appraisal of the EDAH (a) scale. *Rev Neurol*. 2010;51:337-46.
299. Fernández L, Ojeda N, Gómez-Gastiasoro A, Peña J, Ibarretxe-Bilbao N, García-Guerrero MA, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes after moderate and late preterm birth: a systematic review. *J Pediatr*. 2021;237:168-76.e11.

VIII. ANEXOS

VII. ANEXOS

ANEXO 1. Certificado del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos



C.E.I.m

D. Ricardo Díaz Abad, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario Severo Ochoa,

CERTIFICA

Que el Estudio Observacional con título:

"Evolución pulmonar, cardiológica y neurológica de adolescentes prematuros moderados-tardíos en comparación con los nacidos a término"

Ha sido revisado por este Comité la respuesta a las aclaraciones solicitadas en el Acta 12/19 (18/12/2019), considerándole **FAVORABLE** con fecha **28 de enero de 2020, Acta 01/20 (29/01/2020)**.

Éste Comité acepta que sea llevado a cabo por la **Dra. Patricia Alonso López**, del servicio de **Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa**, como investigadora principal.

Además, se hace constar que:

1º. El CEIm, tanto en su composición, como en los PNTs cumple las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la Orden SAS 3470/2009, de 16 de diciembre.

2º. La composición actual del CEIm es la siguiente:

D. Adolfo Ramos Luengo	Presidente, adjunto del Servicio de Anestesiología
D. Carlos González Juárez	Vicepresidente, adjunto de Psiquiatría
D. Ricardo Díaz Abad	Secretario Técnico, adjunto de Medicina Intensiva
D ^a . Ana López Martín	Vocal, adjunta del servicio de Oncología.
D ^a Amparo Lucena Campillo	Vocal, adjunta del servicio de Farmacia
D ^a Beatriz Medina Bustillo	Vocal, Farmacéutica Atención Primaria Dirección Asistencial Sur
D. Miguel Certero Jiménez	Vocal, Presidente de la Comisión de Investigación
D. Sergio Quevedo Teruel	Vocal, adjunto de Pediatría y Áreas Específicas.
D. Daniel Ordorica Rubiano	Vocal, enfermero, Especialista en Geriatría.
D ^a . Lucía Llanos Jiménez	Vocal, Farmacóloga Clínica
D ^a . M ^a Teresa Rodríguez Monje	Vocal, médico de Atención Primaria.
D ^a Isabel Herranz Lama Noriega	Vocal lego, Lda. en Derecho, Especialista en Derecho sanitario.
D ^a Ana Isabel Martín Cuesta	Vocal, miembro lego, administrativa del CEIm
D. Manuel Martínez Domínguez	Vocal, miembro lego representante de los pacientes

Leganés, 30 de enero de 2020



Fdo.: Ricardo Díaz Abad

ANEXO 2. Consentimiento informado

ESTUDIO SOBRE EVOLUCIÓN PULMONAR, CARDIOLÓGICA, NEUROLÓGICA y DESARROLLO PONDEROESTATURAL DE ADOLESCENTES PREMATUROS MODERADOS-TARDÍOS EN COMPARACIÓN CON LOS NACIDOS A TÉRMINO.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

Le proponemos participar en este proyecto de investigación, cuyo objetivo principal es estudiar la función pulmonar, función cardíaca y valoración del desarrollo ponderoestatural y neurológico en un grupo amplio de niños que fueron prematuros, y que como su hijo/a, en la actualidad tienen entre 13 y 14 años de edad. El proyecto también tiene como objetivo evaluar la salud respiratoria de estos niños en el momento actual. Se pretende comparar la función pulmonar y cardíaca y la prevalencia de asma entre prematuros y la población de niños no prematuros.

¿A quién va dirigido el estudio?

A todos los niños de edades comprendidas entre 13 y 14 años, ambos inclusive, con antecedentes de prematuros moderados y tardíos (entre 32 y 36 semanas de gestación) y a término. Quedarían excluidos los niños que asocien alguna enfermedad grave que les impida llevar a cabo de forma adecuada las pruebas de función respiratoria.

¿Debe mi hijo/a participar en el estudio?

Ustedes pueden decidir si colaborar en el estudio o no. Su participación en el mismo es totalmente voluntaria; si deciden no participar, su hijo/a recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada. Si deciden participar, deberán firmar la hoja de consentimiento informado.

¿En qué consistirá participar en el estudio?

La participación del estudio consistirá en:

- La recogida de algunos datos relacionados con la salud de su hijo/a, su familia y sus costumbres, que se realizará mediante entrevista y cuestionario escrito.
- Exploración física completa con datos de peso, talla, tensión arterial y auscultación cardiopulmonar.

ANEXOS

- Entrevista al paciente y al acompañante sobre síntomas o signos compatibles con la infección del SARS-CoV-2 en los últimos 14 días o contacto con un paciente sospechoso o con diagnóstico de SARS-CoV-2. Posteriormente, la realización de test de Antígeno rápido de SARS-CoV2 que sirve para la detección rápida y cualitativa de la proteína de la nucleocápside del virus. El procedimiento consiste en la toma de una muestra nasal con un hisopo estéril hasta la superficie de la naso-faringe posterior, con mínimas molestias durante el procedimiento. Un resultado negativo no excluye la presencia del virus y un resultado positivo supondrá la exclusión del estudio y la necesidad de aislamiento siguiendo las recomendaciones sanitarias en ese momento.
- La realización de pruebas de función pulmonar: espirometría y prueba broncodilatadora. Estas pruebas no son molestas y se realizan habitualmente en las consultas de neumología en los niños con asma. Se trata de pruebas en las que el niño únicamente tiene que soplar o respirar con normalidad a través de un aparato. Para la prueba broncodilatadora se administra salbutamol inhalado con una cámara espaciadora, con objeto de comprobar si mejora la función pulmonar. Se trata de un medicamento seguro que se utiliza habitualmente tanto en las consultas de neumología como en los servicios de urgencia y en los centros de salud para el tratamiento de los niños con asma.
- Pruebas cutáneas de alergia. Se realizan colocando una gota de un extracto alérgico en varios puntos del antebrazo, y se punciona la piel con una lanceta superficialmente para introducir una parte mínima de dicha gota. Después de 20 minutos se observa si ha habido reacción en la piel (roncha o erupción). El procedimiento es bien tolerado y solamente producirá leve dolor en las zonas de punción con la lanceta, y picor local en caso de tener alergia a algunas de las sustancias estudiadas.
- Ecocardiograma: se trata de una prueba no invasiva en la que se valorará la presencia de alteraciones de la morfología cardíaca y su función. No se han descrito efectos adversos.
- Analítica sanguínea: consiste en la extracción de una pequeña cantidad de sangre del sistema circulatorio mediante venopunción, posteriormente realizar estudios de bioquímica general con perfil hepático-renal, glucémico y lipídico.

Tanto la recogida de datos como las demás pruebas se realizarán en una única visita, que se concertará telefónicamente.

¿Cuáles son los beneficios de su participación?

Contribuir a un mayor conocimiento sobre las repercusiones de la prematuridad a largo plazo en lo que respecta a la función pulmonar y a la salud respiratoria, sin embargo, es posible que no obtenga ningún beneficio directo para su salud por participar en este estudio.

Este estudio se realizará sin coste alguno y sin que los pacientes por participar ni los investigadores del estudio vayan a recibir remuneración económica alguna.

¿Tiene el estudio algún riesgo?

Las pruebas de función pulmonar pueden provocar tos, “pitos” en el pecho o sensación de fatiga. En ese caso se empleará salbutamol inhalado para el alivio de los síntomas (el mismo medicamento que se va a emplear para realizar la prueba broncodilatadora). El salbutamol puede provocar de manera transitoria palpitaciones, elevación del ritmo cardiaco, temblor y nerviosismo. Previo a la prueba de función pulmonar se realizará el test de Antígeno rápido de SARS-CoV2, con mínimos riesgos, aunque a pesar de una adecuada técnica, pueden presentarse algunos efectos indeseables como: incomodidad, dolor, sangrado e inflamación de la vía respiratoria, siendo transitorios resolviéndose si se producen la mayoría en las primeras 24 horas de la prueba.

Respecto a las pruebas cutáneas, se acepta que el riesgo de reacciones es inferior al 1%. Estas incluyen náuseas, desmayo y malestar. Si el niño tiene antecedentes de desmayos frecuentes, debe hacerlo saber al médico y/o enfermería el día de la prueba. Existe un riesgo remoto de reacción severa alérgica conocida como anafilaxia (según la literatura 1 de cada 3000 casos) después de la prueba. Se trata de una condición fácilmente tratable con fármacos (adrenalina, salbutamol, corticoides y/o antihistamínicos), y la consulta donde se realizará la prueba está dotada de los medios para garantizar su administración inmediata.

Respecto a la extracción analítica es una técnica muy frecuente en el medio hospitalario, siendo los riesgos mínimos y pudiéndose resolver de manera espontánea o con el tratamiento oportuno. Entre las principales complicaciones se encuentran: molestias en la zona de venopunción, pequeño sangrado o hematoma, infección en el punto de inserción.

¿Se mantendrá la confidencialidad de su participación en el estudio?

En todo momento se mantendrá la confidencialidad de sus datos y siempre de acuerdo con la nueva Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Por ello, es importante que conozca la siguiente información:

El consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer el derecho de acceso, modificación, oposición y cancelación. Así como, puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad), para lo cual deberá dirigirse al investigador del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar, aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Para ejercer sus derechos diríjase al investigador principal del estudio. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificar al paciente, y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con el paciente y con su historia clínica. Por lo tanto, la identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

El Investigador está obligado a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

¿Quién supervisa el estudio?

El “CEIm” (Comité de Ética de la Investigación con medicamentos) del Hospital Severo Ochoa, que es el organismo encargado de evaluar la seguridad de los pacientes y los aspectos éticos y metodológicos de este estudio, ha aprobado su realización, así como la presente hoja de información y el formulario de consentimiento informado.

¿Quién es responsable de este estudio?

Dra. Patricia Alonso López/ Dra. María Arroyas Sánchez.

Teléfono: Secretaría de Pediatría 914818460/Busca 5050

Dirección: Hospital Severo Ochoa

Servicio de Pediatría y Neonatología

Avenida Orellana s/n.

28911 Leganés, Madrid.

ANEXOS

ESTUDIO SOBRE EVOLUCIÓN PULMONAR, CARDIOLÓGICA, NEUROLÓGICA y DESARROLLO PONDEROESTATURAL DE ADOLESCENTES PREMATUROS MODERADOS-TARDÍOS EN COMPARACIÓN CON LOS NACIDOS A TÉRMINO.

Yo, (nombre y apellidos de los padres/tutores)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador).

Comprendo que la participación de mi hijo/a es voluntaria.

Comprendo que mi hijo/a puede retirarse del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para que (nombre y apellidos del niño/a) participe en el estudio.

El menor ha sido informado y consiente realizar el estudio.

Fecha y firma de los padres / tutores

Fecha y firma del paciente

Fecha y firma del investigador

ANEXO 3. Consentimiento informado del menor

ESTUDIO SOBRE EVOLUCIÓN PULMONAR, CARDIOLÓGICA, NEUROLÓGICA Y DESARROLLO PONDEROESTATURAL DE ADOLESCENTES PREMATUROS MODERADOS-TARDÍOS EN COMPARACIÓN CON LOS NACIDOS A TÉRMINO.

HOJA DE INFORMACIÓN AL MENOR

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

Te proponemos participar en esta investigación, cuyo objetivo principal es estudiar la función pulmonar, función cardíaca y valoración del desarrollo ponderoestatural y neurológico en un grupo de niños que fueron prematuros, y que en la actualidad tienen entre 13 y 14 años de edad. El proyecto también tiene como objetivo evaluar la salud respiratoria de estos niños en el momento actual. Se pretende comparar la función pulmonar y cardíaca y la prevalencia de asma entre prematuros y la población de niños no prematuros.

¿A quién va dirigido el estudio?

A todos los niños de edades comprendidas entre 13 y 14 años, ambos inclusive, con antecedentes de prematuros moderados y tardíos (entre 32 y 36 semanas de gestación) y a término. Quedarían excluidos los niños que asocien alguna enfermedad grave que les impida llevar a cabo de forma adecuada las pruebas de función respiratoria.

¿Debes participar en el estudio?

Tus padres y tú podéis decidir si colaborar en el estudio o no. Tu participación en el mismo es totalmente voluntaria. Si decides participar, debes firmar la hoja de consentimiento informado.

¿En qué consistirá participar en el estudio?

La participación del estudio consistirá en:

- La recogida de algunos datos relacionados con tu salud, tu familia y tus costumbres, que se realizará mediante entrevista y cuestionario escrito.

ANEXOS

- Exploración física completa con datos de peso, talla, tensión arterial y auscultación cardiopulmonar.
- Entrevista sobre síntomas o signos compatibles con la infección del SARS-CoV-2 en los últimos 14 días o contacto con un paciente sospechoso o con diagnóstico de SARS-CoV-2. Posteriormente, la realización de test de Antígeno rápido de SARS-CoV2 que consiste en la toma de una muestra nasal, con mínimas molestias durante el procedimiento.
- La realización de pruebas de función pulmonar: espirometría y prueba broncodilatadora. Estas pruebas no son molestas y se realizan habitualmente en las consultas de neumología en los niños con asma. Se trata de pruebas en las que únicamente tienes que soplar o respirar con normalidad a través de un aparato. Para la prueba broncodilatadora se administra salbutamol inhalado con una cámara espaciadora. Se trata de un medicamento seguro que se utiliza habitualmente tanto en las consultas de neumología como en los servicios de urgencia y en los centros de salud para el tratamiento de los niños con asma.
- Pruebas cutáneas de alergia. Se realizan colocando una gota de un extracto alérgico en varios puntos del antebrazo, y se punciona la piel con una lanceta superficialmente para introducir una parte mínima de dicha gota. Después de 20 minutos se observa si ha habido reacción en la piel (roncha o erupción). El procedimiento es bien tolerado y solamente producirá leve dolor en las zonas de punción con la lanceta, y picor local en caso de tener alergia a algunas de las sustancias estudiadas.
- Ecocardiograma: se trata de una prueba no invasiva en la que se valorará la presencia de alteraciones de la morfología cardíaca y su función. No se han descrito efectos adversos.
- Analítica sanguínea: consiste en la extracción de una pequeña cantidad de sangre del sistema circulatorio mediante venopunción, posteriormente realizar estudios de bioquímica general con perfil hepático-renal, glucémico y lipídico.

¿Cuáles son los beneficios de tu participación?

Contribuir a un mayor conocimiento sobre las repercusiones de la prematuridad a largo plazo en lo que respecta a la función pulmonar y a la salud respiratoria, sin embargo, es posible que no obtenga ningún beneficio directo para su salud por participar en este estudio. Este estudio se realizará sin coste alguno y sin que los pacientes por participar ni los investigadores del estudio vayan a recibir remuneración económica alguna.

¿Tiene el estudio algún riesgo?

Las pruebas de función pulmonar pueden provocar tos, “pitos” en el pecho o sensación de fatiga. En ese caso se empleará salbutamol inhalado para el alivio de los síntomas (el mismo medicamento que se va a emplear para realizar la prueba broncodilatadora). El salbutamol puede provocar de manera transitoria palpitaciones, elevación del ritmo cardiaco, temblor y nerviosismo. Previo a la prueba de función pulmonar se realizará el test de Antígeno rápido de SARS-CoV2, con mínimos riesgos, aunque a pesar de una adecuada técnica, pueden presentarse algunos efectos indeseables como: incomodidad, dolor, sangrado e inflamación de la vía respiratoria, siendo transitorios resolviéndose si se producen la mayoría en las primeras 24 horas de la prueba.

Respecto a las pruebas cutáneas, se acepta que el riesgo de reacciones es inferior al 1%. Estas incluyen náuseas, desmayo y malestar. Si el niño tiene antecedentes de desmayos frecuentes, debe hacerlo saber al médico y/o enfermería el día de la prueba. Existe un riesgo remoto de reacción severa alérgica conocida como anafilaxia (según la literatura 1 de cada 3000 casos) después de la prueba. Se trata de una condición fácilmente tratable con fármacos (adrenalina, salbutamol, corticoides y/o antihistamínicos), y la consulta donde se realizará la prueba está dotada de los medios para garantizar su administración inmediata.

Respecto a la extracción analítica es una técnica muy frecuente en el medio hospitalario, siendo los riesgos mínimos y pudiéndose resolver de manera espontánea o con el tratamiento oportuno. Entre las principales complicaciones se encuentran: molestias en la zona de venopunción, pequeño sangrado o hematoma, infección en el punto de inserción.

¿Se mantendrá la confidencialidad de su participación en el estudio?

En todo momento se mantendrá la confidencialidad de tus datos. Los resultados del estudio podrán ser publicados, pero no se hará referencia a tu nombre ni tampoco se te identificará.

¿Quién supervisa el estudio?

El “CEIm” (Comité de Ética de la Investigación con medicamentos) del Hospital Severo Ochoa, que es el organismo encargado de evaluar la seguridad de los pacientes y los aspectos éticos y metodológicos de este estudio, ha aprobado su realización, así como la presente hoja de información y el formulario de consentimiento informado.

¿Quién es responsable de este estudio?

Dra. Patricia Alonso López/ Dra. María Arroyas Sánchez.

Teléfono: Secretaría de Pediatría 914818460/Busca 5050

Dirección: Hospital Severo Ochoa

Servicio de Pediatría y Neonatología

Avenida Orellana s/n.

28911 Leganés, Madrid.

ANEXO 4. Certificado beca Fundación Universidad Alfonso X el Sabio-Santander



FUNDACIÓN
UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO

DÑA. CARMEN CABALLERO HERNANDO, Directora de la Fundación Universidad Alfonso X el Sabio (FUAX)

HACE CONSTAR:

Que D^a. **Patricia Alonso López**, con DNI. 05329934Y profesora de la Universidad Alfonso X el Sabio, forma parte del equipo de investigadores que está realizando el proyecto de investigación, autorizado de manera oficial el día 14 febrero de 2020 y seleccionado por una Comisión Evaluadora, con las siguientes características:

- **Título del Proyecto:** “EVOLUCIÓN PULMONAR, CARDIOLÓGICA y NEUROLÓGICA DE ADOLESCENTES PREMATUROS MODERADOS-TARDÍOS EN COMPARACIÓN CON LOS NACIDOS A TÉRMINO”
- **Código Proyecto:** 1.011.034
- **Centro:** Universidad Alfonso X El Sabio
- **Carácter:** Interdepartamental
- **Entidad financiadora:** Fundación Universidad Alfonso X El Sabio- Banco Santander XI Convocatoria de Ayudas para grupos de Investigación, Desarrollo e Innovación Santander-UAX
- **Competitivo:** Sí
- **Financiación obtenida:** 3.719,50 euros
- **Duración:** 19 meses
- **Fecha de inicio:** febrero 2020 **Fecha de término:** septiembre 2021
- **Director o investigador principal:** D^a. Ersilia González Carrasco
- **Grupo de investigación:** D^a. María Luz García García, D^a. María Arroyas Sánchez, D^a. Isabel Pinto Fuentes y D. Sergio Quevedo Teruel.

Y para que así conste a efectos de acreditación del solicitante, se expide el presente documento, en Villanueva de la Cañada a 19 de enero de 2021.

FUNDACIÓN UNIVERSIDAD
ALFONSO X EL SABIO
C.I.F. G-84760784
Avda. de la Universidad, nº 1
28691 Villanueva de la Cañada (Madrid)

Fdo. Dña. Carmen Caballero Hernando
Directora FUAX.

ANEXOS

ANEXO 5. Cribado sobre síntomas o signos en relación con la infección por coronavirus

¿Ha presentado tos en los últimos 14 días? ¿Es una tos distinta a la habitual?	Sí			No
¿Se ha tomado la temperatura en los últimos 5 días y ha tenido más de 37 algún día?	Sí:			No
¿Ha notado algún dolor muscular o articular que no sea usual y que le produzca cansancio en los últimos 14 días?	Sí			No
¿Ha notado algún tipo de sensación de falta de aire en los últimos 14 días?	Sí			No
¿Ha notado anosmia, odinofagia, cefalea, dolor abdominal/ cuadro intestinal, aparición de lesiones cutáneas en los últimos 14 días?				
¿Ha mantenido contacto estrecho en los últimos 15 días (en el centro escolar, con familia o amigos) con alguien que haya dado positivo al coronavirus?	Sí			No
¿En su entorno diario más cercano hay alguien con el que haya mantenido un contacto estrecho (más de 15 minutos a menos de 2 metros) que haya comenzado recientemente con síntomas respiratorios o fiebre?	Sí			No
¿Le han realizado la prueba del Coronavirus en las últimas 48 horas?	Sí			No
	(+)	(-)	No sé resultado	

ANEXO 6. Cuaderno de recogida de datos

Centro: Hospital Severo Ochoa

NHC Paciente:

Fecha de estudio:

ETAPA GESTACIONAL

- Gestación múltiple: SÍ/NO. N° fetos:
- Diagnóstico prenatal de CIR: SÍ/NO
- Edad materna gestación: años
- Tabaquismo materno durante la gestación: SÍ/NO
- Preeclampsia: SÍ/NO
- Corticoides antenatales: SÍ/NO. Completo /Incompleto.
- Corioamnionitis: SÍ/NO
- Diabetes gestacional: SÍ/NO

ETAPA NEONATAL

- Fecha de nacimiento:
- Sexo: Varón/mujer
- Edad gestacional: semanas + días
- Peso recién nacido: g. Percentil: Z-score:
- Talla recién nacido: cm. Percentil: Z-score:
- Perímetro cefálico recién nacido: cm. Percentil: Z-score:
- Tipo de parto: Eutócico Instrumental Cesárea
- APGAR: /
- Reanimación al nacimiento:
 - ✓ Oxígeno indirecto (FiO2 máx.)
 - ✓ CPAP (PEEP, FiO2 máx.)
 - ✓ VPPI (PEEP/PIP/FiO2 máx.)
 - ✓ Intubación
 - ✓ Fármacos
- Administración de surfactante: SÍ/NO. N° dosis Edad 1ª dosis:

ANEXOS

- Ventilación mecánica NO INVASIVA: SÍ/NO
 - SIN uso previo de VM / CON uso previo de VM
 - PEEP/PIP/FiO₂ máx.
 - Duración total: horas.
- Ventilación mecánica INVASIVA: SÍ/NO
 - PEEP/PIP/FiO₂ máx.
 - Duración total: horas
- Oxigenoterapia (gafas nasales, O₂ indirecto): SÍ/NO
 - FiO₂ máx.
 - Duración total: horas
- Duración total de asistencia respiratoria: días
- FiO₂ máxima:
- Oxígeno domiciliario al alta: SI/NO
- Enfermedad respiratoria:
 - Enfermedad de membrana hialina
 - Taquipnea transitoria
 - Síndrome de aspiración meconial
 - Neumonía
 - Neumotórax
- Sepsis: SÍ/NO
 - Sepsis clínica/confirmación microbiológica Microorganismo aislado:
 - Precoz (< 3días) / Tardía (>3días)
 - Edad:
- Ductus arterioso persistente: SÍ/NO
 - Tratamiento: SÍ/NO
 - Edad tratamiento: días
 - Tipo de tratamiento: Indometacina / Ibuprofeno / Paracetamol / Cirugía
- Reflujo gastroesofágico: SÍ/NO
- Ictericia: SÍ/NO
- Hipoglucemia: SÍ/NO

ANEXOS

VARIABLES CLÍNICAS Y DE SEGUIMIENTO

- Edad: años
- Peso: kg. Percentil: Z-score:
- Talla: cm Percentil: Z-score:
- IMC: kg/m2. Percentil. Z-score:
- IWp: %
- IWt: %
- Perímetro abdominal: cm. Percentil: Z-score:
- Presión arterial: mmHg. Percentil: Z-score:
- Guardería: SÍ/NO
- LM SÍ/NO. Duración:
- Empleo de fármacos control de asma: SÍ/NO
 - Corticoides inhalados Duración (meses)
 - Antileucotrienos Duración (meses)
 - Combinaciones beta2/corticoides Duración (meses)
- Hospitalizaciones por causa respiratoria: SÍ/NO
- Número de hospitalizaciones por causa respiratoria:
- Diagnóstico de las hospitalizaciones por causa respiratoria:
- Número de hospitalizaciones por causa respiratoria en UCIP:
- Realización de ejercicio físico: SÍ/NO. Días a la semana:
- Síntomas de asma con el ejercicio: SÍ/NO

ANTECEDENTES FAMILIARES

- Atopia en padre/madre: SÍ/NO
- Asma en padre/madre: SÍ/NO
 - Nº hermanos:
- Atopia hermanos: SÍ/NO
- Asma hermanos: SÍ/NO
- Tabaquismo familiar actual: SÍ/NO
- Hipertensión arterial en padre/madre: SÍ/NO
- Diabetes mellitus en padre/madre: SÍ/NO
- Hipercolesterolemia en padre/madre: SÍ/NO

FUNCIÓN PULMONAR

- FEV₁
- CVF
- FEV₁/CVF
- FEF₂₅₋₇₅.
- FEV₁ post broncodilatación
- Prueba broncodilatadora positiva: SÍ/NO

ESTUDIO ALERGOLÓGICO

- Para cada uno de los alérgenos estudiados: positivo/negativo

VARIABLES DEL NEURODESARROLLO

- Dificultades en el aprendizaje: SÍ/NO
- Apoyos en el colegio: SÍ/NO
- Apoyos extraescolares: SÍ/NO
- Diagnóstico previo de TADH que precise tratamiento de mantenimiento: SÍ/NO
- Relaciones sociales: Adecuadas/no.

ANALÍTICA CON PERFIL METABÓLICO

- Colesterol total (mg/dl)
- HDL(mg/dl)
- LDL (mg/dl)
- Triglicéridos (mg/dl)
- HbA1c (%)

ANEXO 7. Cuestionario de síntomas respiratorios

1.- ¿Alguna vez ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho en el pasado?

Sí ()

No []

SI HAS CONTESTADO "NO" POR FAVOR, SALTA A LA PREGUNTA 6

2.- ¿Ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho en los últimos doce meses?

Sí []

No []

SI HAS CONTESTADO "NO" POR FAVOR, SALTA A LA PREGUNTA 6

3.- ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho ha tenido su hijo en los últimos doce meses?

Ninguno []

1 a 3 []

4 a 12 []

Más de 12 []

4.- ¿Cuántas veces se ha despertado su hijo por la noche a causa de los silbidos o pitos en los últimos doce meses?

Nunca se ha levantado con pitos []

Menos de una noche por semana []

Una o más noches por semana []

5.- Los silbidos o pitos en el pecho, ¿le han interferido con el habla en los últimos doce meses?

Sí []

No []

6.- ¿Alguna vez ha tenido asma su hijo?

Sí []

No []

ANEXOS

7.- ¿Ha notado que su hijo tenga pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos doce meses?

Sí []

No []

8.- ¿Ha tenido su hijo tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección de pecho, en los últimos doce meses?

Sí []

No []

ANEXO 8. Cuaderno de recogida de ecocardiograma

Peso: **kg** **Talla:** **cm** **Años:**

VENTRÍCULO DERECHO:

. TAMAÑO: DDVD: mm Z-score:

. FUNCIÓN SISTÓLICA:

- TAPSE: mm Z-score:
- Fracción acortamiento del área: %
- S' cm/s Z-score:

. FUNCIÓN DIASTÓLICA:

- E/A: Z-score:
- E/E': Z-score:

. FUNCIÓN GLOBAL:

- MPI por TDI: Z-score:

PRESIÓN SISTÓLICA PULMONAR: mmHg

VENTRÍCULO IZQUIERDO:

. TAMAÑO:

- DDVI: mm Z-score:
- SIVd: mm Z-score:
- PPVId: mm Z-score:

. FUNCIÓN SISTÓLICA:

- FA%:
- FE%:
- S': cm/s Z-score:

. FUNCIÓN DIASTÓLICA:

- E/A: Z-score:
- E/E': Z-score:

. LATERAL:

E: cm/s. Z-score:
A': cm/s. Z-score:

. SEPTAL:

MPI: Z-score: MPI: Z-score:

ANEXOS

ANEXO 9. Cuestionario de cribado para el trastorno del espectro autista de alto rendimiento

Respuestas: No: 0 puntos. Algo: 0,5 puntos Sí: 1 punto.

1. Parece anticuado o precoz
2. Es considerado por otros chicos como un "profesor excéntrico".
3. Vive en cierta forma en su propio mundo, con intereses intelectuales peculiares y restrictivos.
4. Acumula hechos o datos relativos a ciertos temas (buena memoria mecánica) pero sin comprender realmente su significado.
5. Interpreta de forma literal el lenguaje metafórico o ambiguo.
6. Posee un estilo de comunicación con un lenguaje formal, detallado, anticuado o con la entonación similar a la de "un robot".
7. Inventa palabras o expresiones peculiares.
8. Posee una voz o una forma de hablar diferente.
9. Expresa sonidos involuntariamente; carraspeos, gruñidos, chasquidos, gemidos, gritos o lloriqueos.
10. Es sorprendentemente capaz para algunas cosas y torpe para otras.
11. Usa el lenguaje libremente, pero falla al realizar ajustes para adaptarse a contextos sociales o a las necesidades de los diferentes oyentes.
12. Le falta empatía.
13. Realiza comentarios ingenuos o embarazosos.
14. Tiende a desviar la mirada.
15. Desea ser sociable, pero falla al establecer relaciones con otros compañeros de su edad.
16. Puede estar con otros chicos, pero solo estableciendo sus propios términos.
17. Le falta un mejor amigo.
18. Le falta sentido común.
19. Es pobre en los juegos: no tiene idea de cooperación en un equipo, "marca goles en propia meta".
20. Posee torpeza motora, gestos o movimientos mal coordinados, desmañados.
21. Realiza movimientos involuntarios de la cara o del cuerpo.

ANEXOS

22. Tiene dificultades para completar simples actividades diarias a causa de la repetición compulsiva de ciertas acciones o pensamientos.
23. Tiene rutinas especiales: insiste en no cambiarlas.
24. Muestra un apego peculiar a algunos objetos.
25. Otros chicos se burlan de él o lo ridiculizan.
26. Tiene una expresión facial notablemente inusual.
27. Tiene una postura inusual notable.

Puntuación total:

ANEXO 10. Test de Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

Respuestas: Nada 0 puntos Un poco: 1 punto. Bastante: 2 puntos. Mucho: 3 puntos.

1. Tiene excesiva inquietud motora
2. Molesta frecuentemente a los niños
3. Exige inmediata satisfacción a sus demandas.
4. Intranquilo, siempre en movimiento.
5. Es impulsivo e irritable.
6. Tiene dificultades de aprendizaje.
7. Se distrae, escasa atención.
8. Está en las nubes, ensimismo.
9. Deja por terminar la tarea que empieza.
10. Sus esfuerzos se frustran fácilmente, es inconstante.
11. Tiene dificultades para las actividades cooperativas.
12. Es mal aceptado en el grupo.
13. Niega sus errores y echa la culpa a otros.
14. Emite sonidos de calidad y en situación inapropiada.
15. Se comporta con arrogancia, es irrespetuoso.
16. Discute y pelea por cualquier cosa
17. Tiene explosiones impredecibles de mal genio.
18. Le falta el sentido de la regla, de “juego limpio”.
19. Se lleva mal con la mayoría de los compañeros
20. Acepta mal las indicaciones del profesor.

	GLOBAL	H (1-5)	DA (6-10)	H-DA	TC (11-20)
Puntuación					
Percentil					

ANEXOS

CENTIL	HIPERA C.	DEF.AT.	HIP.DEF. AT	TTNO. CTA	GLOBAL	CENTIL
99	13-15	13-15	22-30	17-30	36-60	99
98	12	-	21	16	34-35	98
97	11	12	20	15	33	97
96	-	11	19	14	31-32	96
95	10	-	18	13	30	95
94	-	-	-	-	29	94
93	-	10	17	12	28	93
92	-	-	-	-	27	92
91	9	-	-	11	26	91
90	-	9	16	10	24-25	90
85	8	8	14-15	9	22-23	85
80	7	7	13	8	19-21	80
75	-	-	12	7	18	75
70	6	6	11	6	17	70
65	-	-	10	5	15-16	65
60	5	5	-	-	14	60
55	-	4	9	4	13	55
50	4	-	8	3	11-12	50
45	-	3	7	-	10	45
40	-	-	-	2	9	40
35	3	2	6	-	8	35
30	-	-	5	1	7	30
25	2	1	4	-	6	25
20	-	-	-	-	4-5	20
15	1	-	3	-	3	15
10	-	0	2	0	2	10
5	0	-	0-1	-	0-1	5
M	4.41	4.15	8.56	4.41	12.97	M
D.t.	3.11	3.51	5.42	4.43	9.15	D.t.
P. Corte	10	10	18	11	30	P. Corte

