



UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN

CLÍNICA Y TRASLACIONAL EN ENFERMEDADES DE ALTA PREVALENCIA

TESIS DOCTORAL

**Función pulmonar y cardíaca en adolescentes con antecedente de
prematuridad**

AUTOR:

María Arroyas Sánchez

TUTOR:

Dra. Dña. M^a Luz García García

DIRECTORES:

Dra. Dña. M^a Luz García García

Dra. Dña. Cristina Calvo Rey

Villanueva de la Cañada, 2019

FUNCIÓN PULMONAR Y CARDÍACA EN ADOLESCENTES CON ANTECEDENTE DE PREMATURIDAD

María Arroyas Sánchez

LUGAR DE PRESENTACIÓN:

Universidad Alfonso X El Sabio

LUGAR DE INVESTIGACIÓN:

Hospital Universitario Severo Ochoa

TUTOR:

Dra. Dña. M^a Luz García García

DIRECTORES:

Dra. Dña. M^a Luz García García

Dra. Dña. Cristina Calvo Rey

PRESENTACIÓN:

2019

A Blanca y Sofía

A Luis

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

A M^a Luz y Cristina, directoras de esta tesis doctoral, por su apoyo y experiencia. Por confiar en mí y por introducirme en el mundo de la investigación.

A los compañeros del Hospital Clínico San Carlos por su colaboración.

A mis compañeros del Hospital Severo Ochoa por animarme durante todo este tiempo.

A los pacientes y familias que han participado en este trabajo.

A mi hermano, por ser un ejemplo de esfuerzo y superación. A mis padres porque se lo debo todo y porque esta tesis doctoral esconde detrás muchas horas de trabajo como abuelos. A mi madre, por ponérmelo siempre fácil. A mi padre, por ser mi mejor revisor.

A Luis, por su apoyo incondicional, porque sin él nada de esto hubiese sido posible. A Blanca y Sofía, por ser mi alegría y mi motivación.

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE ABREVIATURAS	Página 1
LISTA DE FIGURAS	Página 5
LISTA DE TABLAS	Página 13
RESUMEN	Página 19
ABSTRACT	Página 23
I. INTRODUCCIÓN	Página 27
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	Página 63
III. PACIENTES Y MÉTODOS	Página 69
IV. RESULTADOS	Página 83
V. DISCUSIÓN	Página 169
VI. CONCLUSIONES	Página 195
VII. BIBLIOGRAFÍA	Página 199
VIII. ANEXOS	Página 219

ÍNDICE DETALLADO

LISTA DE ABREVIATURAS	1
LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE TABLAS	13
RESUMEN	19
ABSTRACT	23
I.INTRODUCCIÓN	27
<hr/>	
1. Recién nacido prematuro	29
1.1. Definiciones	29
1.2. Epidemiología	30
1.3. Factores implicados en el nacimiento prematuro	32
2. Patología de la prematuridad	34
2.1. Complicaciones a corto plazo	34
2.1.1. Enfermedad de membrana hialina	34
2.1.2. Ductus arterioso persistente	37
2.1.3. Displasia broncopulmonar	39
2.1.4. Enfermedad vascular pulmonar. Hipertensión pulmonar	43
2.1.5. Otros problemas relacionados con la prematuridad	46
2.2. Secuelas a medio y largo plazo	47
2.2.1. Crecimiento y complicaciones metabólicas	48
2.2.2. Enfermedad cardiovascular	49
2.2.3. Problemas respiratorios	51
2.2.4. Problemas neurológicos, psicológicos y sensoriales	55

2.2.5.Otras secuelas de los grandes prematuros	56
3. Prematuros moderados y tardíos	57
3.1.Definición	57
3.2.Epidemiología	58
3.3.Complicaciones en el periodo neonatal	58
3.3.1.Patología respiratoria	58
3.3.2.Apnea	59
3.3.3.Inestabilidad térmica	59
3.3.4.Hipoglucemia	59
3.3.5.Hiperbilirrubinemia	60
3.3.6.Infección	60
3.4.Complicaciones a medio y largo plazo	60
3.4.1.Complicaciones generales	60
3.4.2.Crecimiento	61
3.4.3.Problemas neurológicos y psicológicos	61
3.4.4.Problemas respiratorios	61
3.4.5.Problemas cardiovasculares	62
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	63
1. Justificación	65
2. Hipótesis de trabajo	66
3. Objetivos	67

III. PACIENTES Y MÉTODOS	69
1. Diseño del estudio	71
2. Ámbito del estudio	71
3. Población del estudio	72
4. Desarrollo del estudio	73
4.1. Identificación del paciente y recogida de antecedentes perinatales	73
4.2. Anamnesis	74
5. Pruebas respiratorias y cardiológicas	74
5.1. Medición de la fracción exhalada de óxido nítrico	74
5.2. Medición de la presión arterial	74
5.3. Pruebas de función respiratoria	75
5.4. Estudio de sensibilización a neumoalérgenos	76
5.5. Ecocardiograma	76
6. Descripción de variables	77
6.1. Historia materna y obstétrica	77
6.2. Periodo neonatal	78
6.3. Antecedentes familiares	79
6.4. Seguimiento	79
6.5. Pruebas cutáneas de sensibilización a neumoalérgenos	80
6.6. Medición de óxido nítrico exhalado	80
6.7. Función respiratoria	81
6.8. Morfología y función cardíaca	81
7. Análisis estadístico	82

IV. RESULTADOS	83
1. Descripción general de la muestra	85
2. Grandes prematuros sin y con DBP	87
2.1. Antecedentes prenatales	88
2.2. Antecedentes neonatales	90
2.3. Antecedentes familiares	100
2.4. Variables de seguimiento	101
2.5. Edad, datos antropométricos y presión arterial	102
2.6. Evolución respiratoria	104
2.7. Fracción exhalada de óxido nítrico (FE _{NO}) y sensibilización a neumoalérgenos	107
2.8. Pruebas de función respiratoria	109
2.9. Morfología y función cardíaca	110
2.9.1. Morfología cardíaca	110
2.9.2. Función de ventrículo derecho	111
2.9.3. Presión sistólica pulmonar estimada	113
2.9.4. Función de ventrículo izquierdo	113
3. Grandes prematuros: sin y con DBP moderada-grave	115
3.1. Antecedentes neonatales	115
3.2. Edad, datos antropométricos y presión arterial	117
3.3. Evolución respiratoria	118
3.4. Pruebas de función respiratoria	120
3.5. Morfología y función cardíaca	121
3.5.1. Morfología cardíaca	121
3.5.2. Función de ventrículo derecho	122

3.5.3. Presión sistólica pulmonar estimada	124
3.5.4. Función de ventrículo izquierdo	124
4. Grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	127
4.1. Antecedentes prenatales	128
4.2. Antecedentes neonatales	130
4.3. Antecedentes familiares	140
4.4. Variables de seguimiento	140
4.5. Edad, datos antropométricos y presión arterial	141
4.6. Evolución respiratoria	144
4.7. Fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) y sensibilización a neumoalérgenos	148
4.8. Pruebas de función respiratoria	150
4.9. Morfología y función cardíaca	151
4.9.1. Morfología cardíaca	151
4.9.2. Función de ventrículo derecho	152
4.9.3. Presión sistólica pulmonar estimada	154
4.9.4. Función de ventrículo izquierdo	155
5. Prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos	158
5.1. Edad, datos antropométricos y presión arterial	158
5.2. Evolución respiratoria	159
5.3. Pruebas de función respiratoria	161
5.4. Morfología y función cardíaca	162
5.4.1. Morfología cardíaca	162
5.4.2. Función de ventrículo derecho	164
5.4.3. Presión sistólica pulmonar estimada	166
5.4.4. Función de ventrículo izquierdo	166

V. DISCUSIÓN	169
1. Características de la cohorte y antecedentes perinatales	173
2. Crecimiento y presión arterial	177
3. Evolución y función respiratoria	180
4. Función cardíaca	188
5. Limitaciones, fortalezas e implicaciones del estudio	193
VI. CONCLUSIONES	195
VII. BIBLIOGRAFÍA	199
VIII. ANEXOS	219
Anexo 1. Certificado de Comité Ético de Investigación Científica	221
Anexo 2. Consentimiento informado	223
Anexo 3. Consentimiento informado del menor	229
Anexo 4. Certificación Beca Fundación UAX-Santander	231
Anexo 5. Cuaderno de recogida de datos	233
Anexo 6. Cuestionario ISAAC	237

ABREVIATURAS

CIR	Crecimiento intrauterino retardado
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
CPT	Capacidad pulmonar total
CRF	Capacidad residual funcional
CV	Cardiovascular
DAP	Ductus arterioso persistente
DBP	Displasia broncopulmonar
DM	Diabetes mellitus
DE	Desviaciones estándar
DDVI	Diámetro diastólico de ventrículo izquierdo
ECN	Enterocolitis necrotizante
EG	Edad gestacional
EGC	Edad gestacional corregida
EMH	Enfermedad de membrana hialina
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EVP	Enfermedad vascular pulmonar
FEV ₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FEF ₂₅₋₇₅	Flujo espiratorio máximo entre el 25-75% de la capacidad vital forzada
FVC	Capacidad vital forzada
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
FUM	Fecha de última menstruación
GNAF	Gafas nasales de alto flujo

HA	Hipertensión arterial
HIV	Hemorragia intraventricular
HMG	Hemorragia de la matriz germinal
HP	Hipertensión pulmonar
IMC	Índice de masa corporal
LISA	<i>Less invasive surfactant administration</i>
LM	Lactancia materna
LPM	Latidos por minuto
LPV	Leucomalacia periventricular
MIST	<i>Minimal invasive surfactant therapy</i>
MPI	<i>Miocardial performance index</i>
NICHHD	<i>National Institute of Child Health and Human Development</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
O ₂	Oxígeno
PA	Presión arterial
PAS	Presión arterial sistólica
PAD	Presión arterial diastólica
PAP	Presión arterial pulmonar (sistólica, diastólica y media)
PEEP	Presión positiva al final de la espiración
PIP	Presión positiva inspiratoria
PMT	Prematuro moderado y tardío
PPVId	Pared posterior de ventrículo izquierdo en diástole
RCP	Reanimación cardiopulmonar
RIQ	Rango intercuartílico
ROP	Retinopatía de la prematuridad
RNPT	Recién nacido pretérmino

RNV	Recién nacido vivo
RVP	Resistencia vascular pulmonar
SaO ₂	Saturación de oxígeno
SDR	Síndrome de distrés respiratorio
SEN	Sociedad Española de Neonatología
SIVd	Septo interventricular en diástole
TAPSE	Movimiento sistólico del anillo tricúspide
TC	Tomografía computarizada
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TTRN	Taquipnea transitoria del recién nacido
TRO	Test de reducción de oxígeno
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VM	Ventilación mecánica
VMI	Ventilación mecánica invasiva
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
VRS	Virus respiratorio sincitial

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Clasificación de recién nacidos según la edad gestacional	30
Figura 2.	Epidemiología de la prematuridad	31
Figura 3.	Distribución de prematuros según su edad gestacional	31
Figura 4.	Fisiopatología del parto prematuro	33
Figura 5.	Desarrollo pulmonar	35
Figura 6.	Fisiología y repercusión clínica del ductus arterioso persistente	38
Figura 7.	Factores implicados en el desarrollo de displasia broncopulmonar	40
Figura 8.	Definición y clasificación de la displasia broncopulmonar (DBP)	41
Figura 9.	Nueva propuesta de definición y clasificación de la displasia broncopulmonar (DBP)	42
Figura 10.	Relación funcional de la circulación pulmonar y ventrículo derecho	45
Figura 11.	Factores que intervienen en la situación funcional del adulto prematuro	48
Figura 12.	Desarrollo pulmonar normal y en pacientes prematuros	52
Figura 13.	Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio	85
Figura 14.	Distribución de pacientes según la edad gestacional al nacimiento	86
Figura 15.	Distribución de pacientes con displasia broncopulmonar (DBP) según su gravedad	86

Figura 16.	Distribución de grandes prematuros según el diagnóstico de con displasia broncopulmonar (DBP)	87
Figura 17.	Distribución por sexo de grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	88
Figura 18.	Edad materna durante la gestación en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	89
Figura 19.	Maduración pulmonar con corticoides antes del parto en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	90
Figura 20.	Peso y z score de peso al nacimiento en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	90
Figura 21.	Tipo de parto de grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	91
Figura 22.	Necesidad y tipo de reanimación al nacimiento de grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	92
Figura 23.	Necesidad de surfactante en algún momento en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	92
Figura 24.	Número de dosis de surfactante recibidas en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	93
Figura 25.	Administración de vitamina A a grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	93
Figura 26.	Diagnóstico de sepsis en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	94
Figura 27.	Diagnóstico de reflujo gastroesofágico (RGE) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	94
Figura 28.	Diagnóstico de ductus arterioso persistente (DAP) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	95

Figura 29.	Tratamiento para cierre de ductus arterioso persistente (DAP) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	95
Figura 30.	Enfermedad respiratoria neonatal en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	96
Figura 31.	Necesidad de asistencia respiratoria tras el nacimiento en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	96
Figura 32.	Asistencia respiratoria con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	97
Figura 33.	Duración de la asistencia respiratoria con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	97
Figura 34.	Asistencia respiratoria con ventilación mecánica invasiva (VMI) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	98
Figura 35.	Duración de la asistencia respiratoria con ventilación mecánica invasiva (VMI) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	98
Figura 36.	Necesidad de oxigenoterapia y forma de administración en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	99
Figura 37.	Duración de la oxigenoterapia en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	99
Figura 38.	Comparación de peso y z score de peso entre grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	102
Figura 39.	Comparación de talla y z score de talla entre grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	103

Figura 40.	Comparación de índice de masa corporal (IMC) y z score de IMC entre grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	103
Figura 41.	Comparación de presión arterial sistólica (PAS) y z score PAS entre grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	104
Figura 42.	Comparación de presión arterial diastólica (PAD) y z score PAD entre grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	104
Figura 43.	Número de ingresos por motivo respiratorio en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	105
Figura 44.	Grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) que requirieron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por motivo respiratorio	105
Figura 45.	Niveles de fracción exhalada de óxido nítrico (FE _{NO}) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	107
Figura 46.	Pruebas de sensibilización a neuroalérgenos en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	108
Figura 47.	Sensibilización a neuroalérgenos en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	108
Figura 48.	Presión sistólica pulmonar estimada en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	113
Figura 49.	Presión sistólica pulmonar estimada en grandes en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave	124
Figura 50.	Distribución por sexo en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	127

Figura 51.	Edad en el momento del estudio de grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	127
Figura 52.	Edad materna durante la gestación en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	129
Figura 53.	Maduración pulmonar antenatal en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	129
Figura 54.	Edad gestacional de grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	130
Figura 55.	Peso y z score de peso al nacimiento de grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	130
Figura 56.	Tipo de parto en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	131
Figura 57.	Necesidad y tipo de reanimación al nacimiento en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	132
Figura 58.	Necesidad de surfactante en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	133
Figura 59.	Diagnóstico de sepsis en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	134
Figura 60.	Tratamiento recibido para cierre de ductus arterioso persistente (DAP) en grandes prematuros	134
Figura 61.	Enfermedad respiratoria neonatal en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	135
Figura 62.	Pacientes que requieren asistencia respiratoria en el periodo neonatal	136
Figura 63.	Asistencia respiratoria con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	136
Figura 64.	Duración de asistencia respiratoria con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	137

Figura 65.	Asistencia respiratoria con ventilación mecánica invasiva (VMI) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	137
Figura 66.	Duración de asistencia respiratoria con ventilación mecánica invasiva (VMI) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	138
Figura 67.	Necesidad de oxigenoterapia y forma de administración en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	138
Figura 68.	Duración de la oxigenoterapia en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	139
Figura 69.	Peso y z score de peso en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	142
Figura 70.	Talla y z score de talla en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	142
Figura 71.	Índice de masa corporal (IMC) y z score de IMC en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	143
Figura 72.	Presión arterial sistólica (PAS) y z score de PAS en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	143
Figura 73.	Presión arterial diastólica (PAD) y z score de PAD en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	144
Figura 74.	Necesidad de ingreso por motivo respiratorio en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	145
Figura 75.	Número de ingresos por motivo respiratorio en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	145
Figura 76.	Pacientes que requirieron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por motivo respiratorio en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	146

Figura 77.	Niveles de óxido nítrico exhalado (FENO) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	148
Figura 78.	Pruebas de sensibilización a neuroalérgenos en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	149
Figura 79.	Sensibilización a neuroalérgenos en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	149
Figura 80.	Presión sistólica pulmonar estimada en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	154
Figura 81.	Presión sistólica pulmonar estimada en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos	166

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Distribución de la muestra por sexo y edad gestacional	87
Tabla 2.	Antecedentes prenatales de grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	89
Tabla 3.	Parámetros máximos de asistencia respiratoria en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	100
Tabla 4.	Antecedentes familiares de grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	101
Tabla 5.	Variables de seguimiento de grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	101
Tabla 6.	Respuestas obtenidas en el cuestionario ISAAC en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	106
Tabla 7.	Resultados de espirometría basal y tras prueba broncodilatadora en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	109
Tabla 8.	Morfología del ventrículo derecho (VD) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	110
Tabla 9.	Morfología del ventrículo izquierdo (VI) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	111
Tabla 10.	Función sistólica de ventrículo derecho en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	111
Tabla 11.	Función diastólica de ventrículo derecho en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	112
Tabla 12.	Función global de ventrículo derecho en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	113

Tabla 13.	Función sistólica de ventrículo izquierdo (VI) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	114
Tabla 14.	Función diastólica de ventrículo izquierdo en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	114
Tabla 15.	Función global de ventrículo izquierdo en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)	115
Tabla 16.	Antecedentes neonatales y necesidad de asistencia respiratoria en periodo neonatal en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave	116
Tabla 17.	Edad, datos antropométricos y presión arterial en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave	117
Tabla 18.	Evolución respiratoria en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave	118
Tabla 19.	Respuestas obtenidas en el cuestionario ISAAC en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave	119
Tabla 20.	Análisis multivariante de la relación entre displasia broncopulmonar moderada-grave y variables de evolución respiratoria	119
Tabla 21.	Resultados de espirometría basal y prueba broncodilatadora en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave	120
Tabla 22.	Morfología del ventrículo derecho (VD) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave	121
Tabla 23.	Morfología de ventrículo izquierdo (VI) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave	121

Tabla 24.	Función sistólica del ventrículo derecho en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave	122
Tabla 25.	Función diastólica del ventrículo derecho en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave	123
Tabla 26.	Función global del ventrículo derecho en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave	123
Tabla 27.	Función sistólica de ventrículo izquierdo (VI) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP moderada-grave)	125
Tabla 28.	Función diastólica de ventrículo izquierdo en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave	125
Tabla 29.	Función global de ventrículo izquierdo en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave	126
Tabla 30.	Antecedentes prenatales de grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos.	128
Tabla 31.	Parámetros máximos de asistencia respiratoria en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	139
Tabla 32.	Antecedentes familiares de grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos.	140
Tabla 33.	Variables de seguimiento en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	141
Tabla 34.	Tratamiento de mantenimiento para control de síntomas respiratorios en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	146

Tabla 35.	Respuestas obtenidas en el cuestionario ISAAC en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	147
Tabla 36.	Análisis multivariante de la relación entre gran prematuridad y variables de evolución respiratoria	148
Tabla 37.	Resultados de la espirometría basal y prueba broncodilatadora en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	150
Tabla 38.	Morfología del ventrículo derecho (VD) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	151
Tabla 39.	Morfología del ventrículo izquierdo (VI) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	152
Tabla 40.	Función sistólica de ventrículo derecho (VD) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	152
Tabla 41.	Función diastólica de ventrículo derecho (VD) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	153
Tabla 42.	Función global de ventrículo derecho (VD) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos.	154
Tabla 43.	Función sistólica de ventrículo izquierdo (VI) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	155
Tabla 44.	Función diastólica de ventrículo izquierdo (VI) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos	156
Tabla 45.	Función global de ventrículo izquierdo (VI) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos.	156
Tabla 46.	Edad, datos antropométricos y presión arterial en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos	158
Tabla 47.	Evolución respiratoria en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos	159
Tabla 48.	Respuestas obtenidas en el cuestionario ISAAC en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos	160

Tabla 49.	Análisis multivariante de la relación entre prematuridad extrema y variables relacionadas con la evolución respiratoria	161
Tabla 50.	Resultados de espirometría basal y prueba broncodilatadora en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos	162
Tabla 51.	Morfología de ventrículo derecho (VD) en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos	163
Tabla 52.	Morfología de ventrículo izquierdo (VI) en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos	163
Tabla 53.	Función sistólica de ventrículo derecho en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos	164
Tabla 54.	Función diastólica de ventrículo derecho en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos	165
Tabla 55.	Función global de ventrículo derecho en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos	165
Tabla 56.	Función sistólica de ventrículo izquierdo (VI) en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos	167
Tabla 57.	Función diastólica de ventrículo izquierdo en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos	167
Tabla 58.	Función global de ventrículo izquierdo en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos	168

INTRODUCCIÓN

La prematuridad supone un problema creciente a nivel mundial. Las estrategias de cuidado de los recién nacidos prematuros han mejorado mucho en los últimos años, consiguiendo un aumento de supervivencia de los más inmaduros. Sin embargo, estos pacientes están en riesgo de desarrollar múltiples complicaciones, no sólo en el periodo neonatal, sino en la etapa escolar, adolescencia e, incluso, en la edad adulta. Los pacientes con más afectación son los grandes prematuros y prematuros extremos, por el nacimiento en un momento más vulnerable. Sin embargo, los prematuros moderados y tardíos están adquiriendo protagonismo en los últimos tiempos debido al aumento de incidencia de nacimientos de este tipo. Tradicionalmente se han considerado cercanos a término, sin prestarse demasiada atención a su evolución a largo plazo. Conocer la evolución a medio y largo plazo de los pacientes prematuros es fundamental para planear estrategias preventivas y minimizar las consecuencias a largo plazo de la prematuridad.

OBJETIVOS

1. Estudiar la función pulmonar y cardíaca en adolescentes de 13 y 14 años con antecedente de gran prematuridad. Analizar las diferencias entre los que desarrollaron displasia broncopulmonar y los que no lo hicieron.
2. Estudiar la función pulmonar y cardíaca en un grupo control de adolescentes de la misma edad que fueron prematuros moderados-tardíos y compararla con el grupo de adolescentes grandes prematuros.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio observacional transversal con emparejamiento que incluye a grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos nacidos en los años 2003 y 2004 en el Hospital Severo Ochoa (Leganés) y el Hospital Clínico San Carlos (Madrid).

RESUMEN

Se realizó recogida de antecedentes perinatales de la historia clínica, datos sobre evolución respiratoria y cuestionario ISAAC, medición de la presión arterial, medición de la fracción exhalada de óxido nítrico, pruebas cutáneas de sensibilización a neuroalérgenos, espirometría basal con prueba broncodilatadora y ecocardiograma.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 148 pacientes, 74 grandes prematuros y 74 prematuros moderados-tardíos. De los grandes prematuros, 21 tenían diagnóstico de displasia broncopulmonar.

Los grandes prematuros presentaron cifras más altas de presión arterial diastólica (62 mmHg, RIQ 10) que los prematuros moderados-tardíos (60 mmHg, RIQ 8,8) ($p=0,04$). Los prematuros extremos presentaron además cifras más altas de presión arterial sistólica (114 mmHg, RIQ 27,5) que los prematuros moderados-tardíos (110 mmHg, RIQ 20) ($p=0,04$). No se encontraron diferencias entre grandes prematuros con y sin displasia broncopulmonar.

Los grandes prematuros precisaron más ingresos por motivo respiratorio a lo largo de la infancia (45,9%) que los prematuros moderados-tardíos (28,4%) ($p=0,03$, OR 2,1, IC95% 1,1-4,2), requiriendo también más ingresos en UCIP (12,2%) que los prematuros moderados-tardíos (2,7%) ($p=0,03$, OR 4,5, IC95% 1,1-20,1). Los grandes prematuros con displasia broncopulmonar presentaron un riesgo 4 veces superior a los grandes prematuros sin displasia broncopulmonar de ingresar en UCIP.

Los grandes prematuros tuvieron más diagnóstico actual de asma (21,6%) que los prematuros moderados y tardíos (9,5%) ($p=0,04$, OR 2,3 IC95% 1,1-5,2). En los pacientes con displasia broncopulmonar moderada-grave, el riesgo de asma actual se fue cuatro veces superior al de los grandes prematuros sin displasia broncopulmonar.

No se detectaron diferencias significativas en la función pulmonar entre grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar ni entre grandes prematuros y prematuros moderados y tardíos. El grupo de prematuros extremos presentó un valor

RESUMEN

menor de FEF_{25-75} ($83,01 \pm 20,2\%$, z score $-0,82 \pm 1,02$) comparado con prematuros moderados-tardíos ($94,09 \pm 24,7\%$, z score $-0,37 \pm 1,14$) ($p=0,02$ y $p=0,04$).

En la valoración del ventrículo derecho, los grandes prematuros comparados con prematuros moderados-tardíos presentaron una relación E/E' mayor ($3,4$, RIQ $1,5$ vs. $3,1$, RIQ $1,1$) ($p=0,02$) y un índice MPI mayor ($0,36$, RIQ $0,17$ vs. $0,30$, RIQ $0,11$) ($p=0,001$).

En la valoración del ventrículo izquierdo, los grandes prematuros presentaron un menor diámetro diastólico ($44,06$ mm, RIQ 0) que los prematuros moderados-tardíos ($47,8$ mm, RIQ $3,4$) ($p=0,06$). Al comparar grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos, los primeros presentaron una menor velocidad de la onda E' ($18,7$ cm/s, RIQ 6 vs. $21,5$ cm/s, RIQ 3) ($p=0,03$), una mayor relación E/E' ($5,20 \pm 1,11$ vs. $4,23 \pm 1,09$) ($p=0,05$) y un mayor valor de índice MPI septal ($0,33$, RIQ $0,08$ vs. $0,29$, RIQ $0,08$) ($p<0,001$). Al comparar grandes prematuros con displasia broncopulmonar moderada-grave con aquellos que no la desarrollaron, el primer grupo presentó menor fracción de acortamiento ($37,5 \pm 3,20$ vs. $40,7 \pm 4,95\%$, $p=0,07$), menor fracción de eyección ($68 \pm 4,38$ vs $71,23 \pm 5,37\%$, $p=0,06$) y mayor relación E/E' ($6,4 \pm 0,8$ vs. $4,9 \pm 1,04$, $p=0,01$).

CONCLUSIONES

Los recién nacidos prematuros presentaron en la adolescencia cambios a nivel respiratorio y cardiovascular que podrían constituir la base de enfermedades del adulto. Presentaron cifras más altas de presión arterial, más necesidad de ingreso por motivo respiratorio y más necesidad de tratamiento para control de síntomas respiratorios. No se detectaron cambios en la función respiratoria, salvo en los prematuros extremos, que presentaron menor valor de FEF_{25-75} . En los grandes prematuros se objetivó peor función diastólica y global de ambos ventrículos. El seguimiento a largo plazo de los pacientes prematuros permite detectar pequeñas alteraciones precozmente, evitar factores de riesgo y promocionar hábitos saludables que minimicen las consecuencias de la prematuridad en la edad adulta.

RESUMEN

DESCRIPTORES

Gran prematuro, prematuro moderado-tardío, adolescencia, asma, presión arterial, función pulmonar, función sistólica, función diastólica.

ABSTRACT

BACKGROUND

Preterm birth represents a growing problem across the world. In recent years, treatment strategies for preterm newborns has improved significantly, resulting in an increase in the survival rate of such babies. However, these patients remain at risk of developing various complications, not only in the neonatal period but also as young children, adolescents and even as adults. As they were born at such a vulnerable time, very and extremely premature babies are the most likely to be affected. However, due to an increase in the birth of moderately and late preterm babies, these patients have been gaining increasing prominence. Traditionally, they have been considered near term and thus, little attention has been paid to their long-term development. Discovering the medium- and long-term development of preterm patients is fundamental for the planning of preventive strategies and for the minimisation of the long-term consequences of premature births.

AIMS

1. To study pulmonary and cardiac function of 13 and 14-year-old adolescents who were born very preterm. To analyse the differences between those who developed bronchopulmonary dysplasia and those who did not.
2. To study pulmonary and cardiac function of a control group of adolescents of the same age who were born moderately or late preterm and compare them with the group of very preterm adolescents.

PATIENTS AND METHODS

An observational cross-sectional study was performed with a pairing made up of very preterm and moderately-late preterm babies born in 2003 and 2004 in the Hospital Severo Ochoa (Leganés, Spain) and the Hospital Clínico San Carlos (Madrid, Spain).

ABSTRACT

Key information was collected, including perinatal records from the patients' medical history, data on respiratory symptoms and ISAAC questionnaires, blood pressure measurements, exhaled nitric oxide measurements, skin tests for sensitisation to aeroallergens, basal spirometry with bronchodilator tests and echocardiograms.

RESULTS

The study included a total number of 148 patients, 74 of which were very preterm and 74 of which were moderately-late preterm. Of the very preterm, 21 had been diagnosed with bronchopulmonary dysplasia.

The very preterm group showed higher diastolic blood pressure (62 mmHg, IQR 10) than the moderately-late preterm group (60 mmHg, IQR 8,8) ($p=0,04$). The extremely preterm group also showed higher systolic blood pressure (114 mmHg, IQR 27,5) than the moderately-late preterm group (110 mmHg, IQR 20) ($p=0,04$). No differences were found between the very premature patients who suffered from bronchopulmonary dysplasia and those who did not.

The very preterm group had been admitted to hospital due to respiratory problems throughout childhood more frequently (45.9%) than the moderately-late preterm group (28,4%) ($p=0,03$, OR 2,1, IC95% 1,1-4,2). They also required more admissions in a Paediatric Intensive Care Unit (12,2%) than the moderately-late preterm group (2,7%) ($p=0,03$, OR 4,5, IC95% 1,1-20,1). The very preterm individuals with bronchopulmonary dysplasia showed a four times greater risk of being admitted to a Paediatric Intensive Care Unit than the very preterm individuals without bronchopulmonary dysplasia.

The very preterm group had more current diagnose of asthma (21.6%) than the moderately and late preterm group (9,5%) ($p=0,04$, OR 2,3 IC95% 1,1-5,2). In patients with moderate-severe bronchopulmonary dysplasia, the current risk of asthma was four times greater than that of very preterm individuals without bronchopulmonary dysplasia.

ABSTRACT

No significant differences were found in the pulmonary function of very preterm individuals with and without bronchopulmonary dysplasia, nor between the very preterm and the moderately-late preterm groups. The extremely preterm group showed a lower FEF₂₅₋₇₅ value ($83,01 \pm 20,2\%$, z score $-0,82 \pm 1,02$) compared to the moderately-late preterm group ($94,09 \pm 24,7\%$, z score $-0,37 \pm 1,14$) ($p=0,02$ and $p=0,04$).

When assessing the right ventricle, the very preterm group showed a greater E/E' ratio (3,4, IQR 1,5 vs. 3,1, IQR 1,1) ($p=0,02$) and a greater MPI (0,36, IQR 0,17 vs. 0,30, IQR 0,11) ($p=0,001$) than the moderately-late preterm group. When assessing the left ventricle, the very preterm group showed a lower end-diastolic diameter (44,06 mm, IQR 0) than the moderately-late preterm group (47,8 mm, IQR 3,4) ($p=0,06$). When comparing the very preterm and moderately-late preterm groups, the very preterm group showed less velocity in the E wave (18,7 cm/s, IQR 6 vs. 21,5 cm/s, IQR 3) ($p=0,03$), a greater E/E' ratio ($5,20 \pm 1,11$ vs. $4,23 \pm 1,09$) ($p=0,05$) and a greater septal MPI (0,33, IQR 0,08 vs. 0,29, IQR 0,08) ($p<0,001$). When comparing very preterm individuals with moderate-severe bronchopulmonary dysplasia to those who did not develop it, the first group showed less shortening fraction ($37,5 \pm 3,20\%$ vs. $40,7 \pm 4,95\%$, $p=0,07$), less ejection fraction ($68 \pm 4,38\%$ vs. $71,23 \pm 5,37\%$, $p=0,06$) and a greater E/E' ratio ($6,4 \pm 0,8$ vs. $4,9 \pm 1,04$, $p=0,01$).

CONCLUSION

In adolescence, preterm infants develop changes in their respiratory and cardiovascular functions that could constitute the basis of diseases in adulthood. They show higher blood pressure figures, more frequent hospital admissions due to respiratory problems and more frequent treatment to control respiratory symptoms. However, no changes were found in their respiratory function, except for in extremely preterm individuals, who had a lower FEF₂₅₋₇₅ value. In very preterm individuals, worse diastolic function and global function of both ventricles were noted. The long-term monitoring of preterm patients enables the detection of small changes caused by preterm birth, the avoidance

ABSTRACT

of risk factors and the promotion of healthy habits that minimise the consequences of premature birth in adulthood.

KEYWORDS

Very preterm, moderately-late preterm, adolescence, asthma, blood pressure, pulmonary function, systolic function, diastolic function

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

La prematuridad supone un problema creciente a nivel mundial. Los avances que han tenido lugar en los últimos años en el campo de la Neonatología han conseguido que sobrevivan recién nacidos cada vez más inmaduros. Conocer la evolución de estos pacientes, no sólo en el periodo neonatal, sino también en la etapa pediátrica y adulta, es fundamental para planear estrategias preventivas y tratamientos que mejoren su calidad de vida y su pronóstico a largo plazo.

1. RECIÉN NACIDO PREMATURO

1.1. Definiciones

La prematuridad supone un problema creciente en nuestra sociedad debido al aumento de la edad materna, la utilización de técnicas de reproducción asistida y el aumento en el número de gestaciones múltiples. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define recién nacido prematuro (RNPT) como aquel que nace antes de las 37 semanas completas o de los 259 días desde el primer día de la última menstruación (1–3). Aunque existe variabilidad entre distintos países, el límite de la viabilidad de un recién nacido se establece entre las 22 y 24 semanas de gestación (3,4). A partir de las 25 semanas se indica la reanimación cardiopulmonar en todos los casos; entre las 22 y 24 semanas, la denominada “zona gris”, se indica la reanimación en función de la vitalidad del recién nacido y de la decisión de los padres una vez se les ha informado de las posibles complicaciones.

La determinación de la edad gestacional se realiza con la fecha de última menstruación (FUM) y con los datos de la ecografía temprana en el embarazo, siendo de elección la segunda en caso de discordancia (3).

INTRODUCCIÓN

Los RNPT se dividen en varios grupos en función de sus características y la patología que les afecta con más frecuencia: prematuro extremo (nace con menos de 28 semanas de gestación), gran prematuro (entre las 28 y 32 semanas), prematuro moderado (entre las 32 y 34 semanas) y prematuro tardío (entre las 34 y 37 semanas)(4). El desarrollo fetal es un proceso continuo y, por tanto, el límite de las 37 semanas es arbitrario. Aún considerándose todos como recién nacidos a término, se ha visto que el riesgo de eventos adversos de los que nacen entre las 37 y 38 semanas de edad gestacional (EG) es mayor que el de los que lo hacen entre las 39 y 40 semanas, por eso se ha implementado en los últimos años el concepto de término precoz (3) (Figura 1).

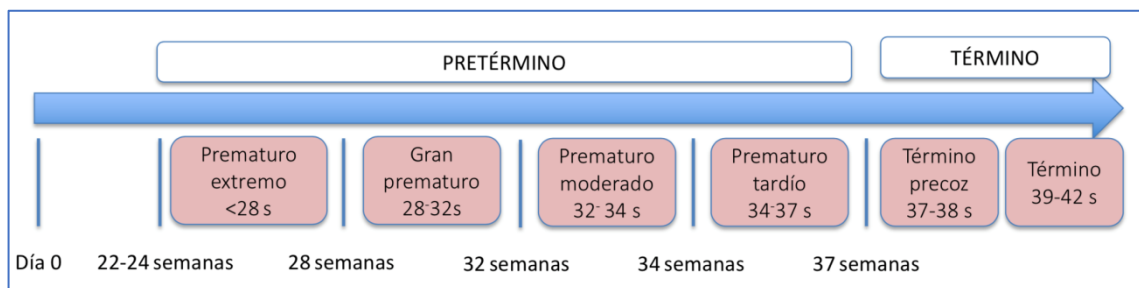


Figura 1. Clasificación de recién nacidos según la edad gestacional. Adaptado de: Blencowe et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013; 10: 1-14.

Dado que el peso del recién nacido (PRN) supone un importante condicionante de morbilidad, también se clasifica a los neonatos en función del peso al nacimiento: bajo peso (< 2500 g), muy bajo peso (< 1500 g) y extremado bajo peso (<1000 g).

1.2.Epidemiología

La prematuridad constituye la primera causa de morbilidad en el primer año de vida. A nivel mundial, se estima que el 12% de los nacimientos se producen de forma prematura (15 millones nacen antes de las 37 semanas) (4,5), con cifras que van desde un 5% en países del norte de Europa hasta un 16% en países de África (figura 2). El 60% de los nacimientos prematuros se produce en países con nivel de desarrollo

INTRODUCCIÓN

medio-bajo(4). Según datos del Instituto Nacional de Estadística, los nacimientos prematuros suponen un 7-8% del total de nacimientos en España.

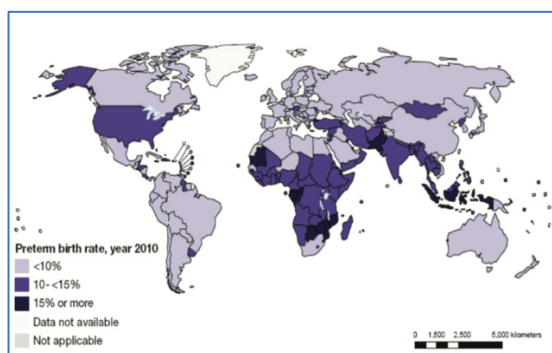


Figura 2. Blencowe et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013; 10: 1-14.

En los últimos años se está produciendo un incremento en el número de partos prematuros, fundamentalmente debido al aumento de los prematuros moderados y tardíos(4,6). Los prematuros tardíos suponen el grupo mayoritario (60-70%), seguido de los prematuros moderados (20%), grandes prematuros (15%) y prematuros extremos (5%) (5) (figura 3).

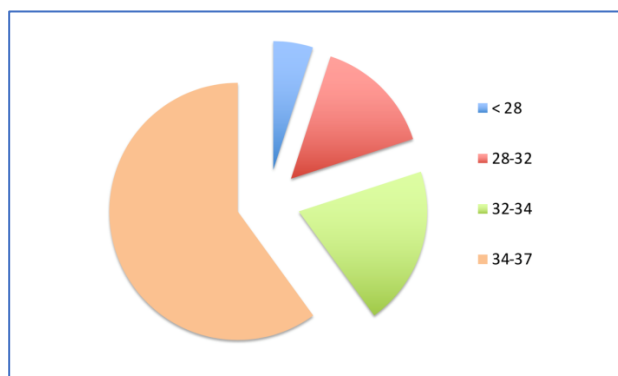


Figura 3. Distribución de prematuros según su edad gestacional

La mejoría en los cuidados pre y postnatales ha logrado una mayor supervivencia de los recién nacidos más inmaduros en las últimas décadas (4,7). Esta mejoría de la supervivencia no se ha traducido en un aumento de la morbilidad neonatal, pero sí condiciona un aumento del número de individuos de riesgo a corto, medio y largo plazo, que requieren un manejo y seguimiento específico (8).

1.3. Factores implicados en los nacimientos prematuros

El parto prematuro constituye un síndrome con múltiples causas implicadas sin que se haya podido establecer un mecanismo fisiopatológico claro: en más del 50% de los casos no se conoce la causa exacta que lo desencadena(9).

De forma global, un tercio de los nacimientos pretérmino se producen por indicación médica (causa materna o fetal) y los dos tercios restantes son espontáneos (3,5).

Los factores de riesgo implicados en el nacimiento prematuro los podemos dividir en 3 grupos (5):

a) Maternos

- Etnia (la raza afroamericana presenta el mayor riesgo).
- Antecedentes obstétricos: antecedente de parto prematuro, edad (mayor riesgo en mujeres menores de 19 o mayores de 45 años) (10)
- Estilo de vida materno: estrés psicosocial elevado, estado nutricional (más riesgo a menor índice de masa corporal), hábitos tóxicos (drogas, tabaco)
- Enfermedades maternas (infecciones, hipertensión arterial, diabetes, enfermedades autoinmunes, lesiones de cérvix uterino)
- Factores genéticos que aún no están bien establecidos(11)

b) Fetales

- Sexo masculino
- Crecimiento intrauterino retardado (CIR)
- Malformaciones
- Infecciones

INTRODUCCIÓN

c) Úteroplacentarios

- Técnicas de reproducción asistida
- Placenta previa
- Periodos intergenésicos cortos (menos de 6-12 meses)
- Extremos en la cantidad de líquido amniótico (polihidramnios, oligoamnios)
- Estados proinflamatorios (corioamnionitis, infecciones urinarias). Aunque la infección no sea claramente evidente, se cree que está detrás de hasta un 25% de los nacimientos prematuros (6).
- Gestaciones múltiples (hasta en el 60% se producirá el nacimiento antes de las 37 semanas).

El parto pretérmino no se produce por una única causa, sino que tiene lugar debido a un solapamiento de diversos factores. Villar et al., (12) establecen una clasificación fenotípica para entender mejor la fisiopatología del nacimiento prematuro que incluye factores maternos, fetales y placentarios, junto con los signos de inicio del parto y el mecanismo del parto (figura 4).



Figura 4. Adaptado de: Villar et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. Am J Obstet Gynecol. 2012; 206: 119-23.

2.PATOLOGÍA DE LA PREMATURIDAD

Las complicaciones derivadas de la prematuridad son la causa del aumento de morbimortalidad de los recién nacidos prematuros con respecto a los términos. El riesgo de eventos adversos aumenta de forma inversamente proporcional a la EG, de manera que los prematuros por debajo de las 28 semanas son los más vulnerables.

La patología derivada de la prematuridad la podemos dividir en complicaciones a corto plazo y secuelas a medio y largo plazo.

2.1.Complicaciones a corto plazo

2.1.1.Enfermedad de membrana hialina (EMH).

La morbilidad respiratoria se relaciona con el nacimiento en un momento en el que el desarrollo pulmonar no se ha completado. El desarrollo pulmonar es un proceso complejo en el que la formación de la vía aérea se relaciona de forma estrecha con el desarrollo vascular.

Para comprender la patología respiratoria, vamos a repasar brevemente la formación del árbol respiratorio (figura 5). Ésta se inicia a los 26 días de gestación. En la fase pseudoglandular (5-16 semanas) se produce la ramificación del árbol respiratorio. Entre las 16 y 24 semanas tiene lugar la fase canalicular, en la que se originan los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares, sin que haya contacto entre el epitelio respiratorio y los vasos sanguíneos. A partir de las 20 semanas de gestación se diferencian los neumocitos tipo II, encargados de la producción de surfactante. En el periodo sacular (25-40 semanas) se incrementa el número de alveolos y se hace posible el intercambio gaseoso. El número de alveolos va aumentando desde 0 (32 semanas de gestación) hasta 50-150 millones en el recién nacido a término y 300 millones en la edad adulta.

INTRODUCCIÓN

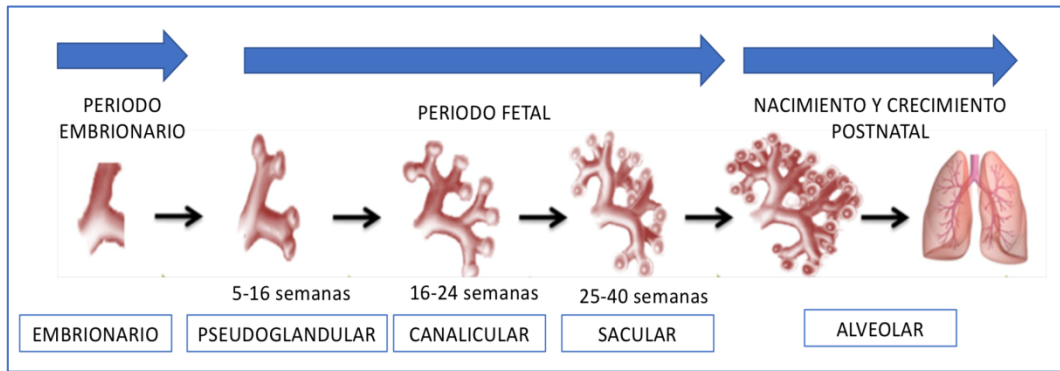


Figura 5. Desarrollo pulmonar. Adaptado de: Hussain M, Chengyun X, Ahmad M. Notch signaling: linking embryonic lung development and asthmatic airway remodeling. *Mol Pharmacol.* 2017; 92: 676-93.

La EMH o síndrome de distrés respiratorio tipo I (SDR I) se produce por un déficit de surfactante que se traduce en aumento de la tensión superficial en los alveolos produciendo atelectasias, inflamación pulmonar y alteración de la relación ventilación-perfusión. La incidencia de EMH aumenta conforme disminuye la EG (93% en menores de 28 semanas, 10% en prematuros tardíos (13)). Los síntomas se inician en los primeros minutos de vida, progresando en las primeras 48-72 horas y con mejoría en torno a la semana de vida. La clínica incluye dificultad respiratoria, acidosis respiratoria, hipoxemia e hipercapnia. Esta historia natural de la EMH se ha visto completamente modificada por el empleo de corticoides antenatales, el uso de surfactante exógeno y el empleo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

Los corticoides antenatales (dexametasona, betametasona) inducen la maduración de neumocitos tipo I y II y activan los receptores beta-adrenérgicos y canales de sodio del epitelio encargados de la reabsorción de líquido pulmonar. El empleo de corticoides ha demostrado disminuir la incidencia y la gravedad de EMH, además de conseguir otros beneficios como la reducción del riesgo de hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (ECN), mortalidad neonatal y sepsis(14). Los corticoides antenatales están indicados entre las semanas 22⁰ a 33⁶ en caso de riesgo de parto pretérmino en los siguientes 7 días. En caso de no producirse el nacimiento en los siguientes 15 días y mantenerse el riesgo de parto pretérmino, se puede administrar un segundo ciclo. El empleo de corticoides más allá de las 34 semanas

INTRODUCCIÓN

resulta controvertido. Aunque los corticoides antenatales han demostrado ser beneficiosos, no están exentos de riesgo; el empleo de varios ciclos de corticoides antenatales no parece tener implicación en niños, pero sí se ha relacionado con enfermedades metabólicas y cardiovasculares en la edad adulta (resistencia a la insulina, hipertensión arterial) (15,16).

La eficacia de la terapia con surfactante exógeno se conoce desde principios de los años 90 (17), teniendo efecto sinérgico sobre el beneficio que suponen los corticoides antenatales (18). El empleo de surfactante se asocia con una disminución de la incidencia y gravedad de EMH, mortalidad, displasia broncopulmonar (DBP) y neumotórax, fundamentalmente en menores de 30 semanas de EG. Sin embargo, no ha demostrado tener efecto sobre otras patologías como ECN, HIV o retinopatía de la prematuridad (ROP) (18). Los surfactantes empleados son naturales de origen porcino o bovino. Aunque inicialmente se propuso la administración profiláctica de surfactante, según las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP) (19) y la Guía de Consenso Europeo sobre el manejo de SDR (20), se debe estabilizar con CPAP a los prematuros con SDR y administrar surfactante endotraqueal a aquellos con SDR persistente y necesidades crecientes de oxígeno ($FiO_2 >30\%$). La administración de surfactante de rescate de forma precoz en las 2 primeras horas de vida (preferentemente en los primeros 30-60 minutos), ha demostrado ser más eficaz que la administración tardía (21). Tradicionalmente la administración de surfactante se ha realizado mediante intubación endotraqueal, pero en los últimos años han surgido nuevas técnicas que buscan evitar las complicaciones derivadas de la intubación y ventilación mecánica (VM) al administrarse mediante un catéter intratraqueal fino mientras el RN respira espontáneamente (*LISA- less invasive surfactant administration*, *MIST- minimal invasive surfactant therapy*) (22).

Las técnicas no invasivas de asistencia respiratoria se empleaban tras la retirada de VM en los prematuros, pero en los últimos años se han establecido como la base del tratamiento del SDR. La estabilización inicial con CPAP tras el nacimiento ha demostrado

INTRODUCCIÓN

prevenir el daño pulmonar y el pronóstico a largo plazo, disminuyendo la mortalidad y la incidencia de DBP (23). Los dispositivos de CPAP suministran un flujo de gas que asegura una presión controlada, de forma que mantiene expandida la vía aérea, previene el colapso teleespiratorio y favorece la liberación de surfactante endógeno. Recientemente se ha extendido el uso los dispositivos de alto flujo (gafas nasales de alto flujo, GNAF), aunque todavía hay pocos datos sobre su empleo como primera opción en el manejo del SDR en prematuros.

Hasta la mitad de los prematuros extremos requerirá VM, empleándose estrategias controladas por volumen y limitadas por presión para minimizar el daño pulmonar (volutrauma y atelectotrauma).

La suplementación con oxígeno (O₂) ha generado controversia en las últimas décadas, en un intento por mantener un equilibrio entre los efectos negativos del exceso de oxígeno (ROP) y de la hipoxia (aumento de mortalidad, ECN y complicaciones neurológicas). El empleo de oxigenoterapia produce radicales libres que contribuyen a la inflamación pulmonar, siendo el pulmón de los prematuros más vulnerable dado que los sistemas antioxidantes se desarrollan durante el tercer trimestre. Aunque todavía existe incertidumbre, parece razonable mantener saturaciones de oxígeno entre 90-95%(24) .

2.1.2. Conducto o ductus arterioso persistente (DAP)

El conducto arterioso es un vaso de unión entre la arteria pulmonar y la aorta descendente, presente en la circulación fetal, cuyo cierre fisiológico se produce en los primeros días de vida. Se denomina DAP a aquel que permanece abierto más allá de las 72 horas de vida. Su incidencia es inversamente proporcional a la EG (30% de los menores de 1500 g, 60% de los menores de 1000 g) (25) debido a que los mecanismos de cierre en el prematuro están alterados (peor respuesta a la acción vasoconstrictora del oxígeno y alta sensibilidad a la acción vasodilatadora de las prostaglandinas).

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas y hemodinámicas van a depender del tamaño del ductus y de la diferencia de presiones entre el territorio pulmonar y el sistémico. Por un lado, la sobrecarga de flujo a nivel pulmonar lleva a edema, disminución de la distensibilidad e inhibición de surfactante, factores que contribuyen a la aparición de enfermedad pulmonar crónica. Por otro lado, se produce una hipoperfusión sistémica que puede condicionar ECN, HIV e insuficiencia renal (figura 6).

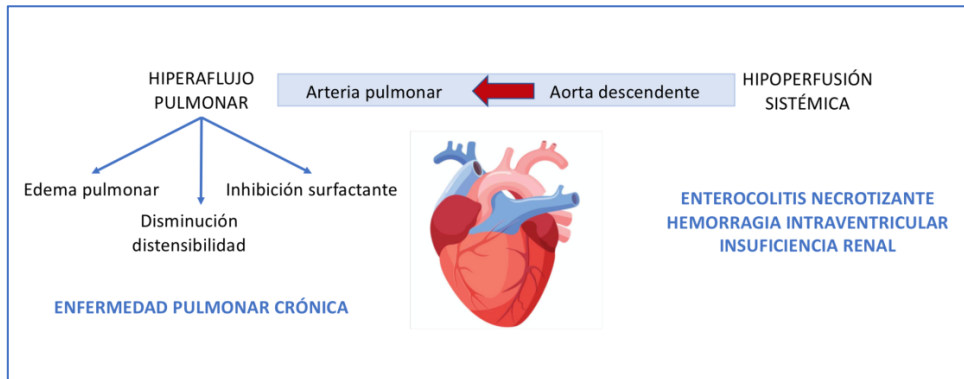


Figura 6. Fisiología y repercusión clínica del ductus arterioso persistente

No se recomienda el tratamiento profiláctico en todos los prematuros y se debe realizar sólo en caso de repercusión hemodinámica, aunque la definición del DAP hemodinámicamente significativo ha sido revisada en varias ocasiones sin llegar a un consenso. Inicialmente se instaura tratamiento conservador con medidas que disminuyan el hiperaflujo pulmonar (mantener adecuada oxigenación, uso de presión de distensión continua, restricción hídrica). En caso de que no sea suficiente con el tratamiento conservador se iniciará tratamiento médico. Hasta hace unos años el tratamiento de elección era la indometacina, pero en la última década se ha establecido el ibuprofeno como primera opción por su eficacia similar y disminución de efectos secundarios. El paracetamol está adquiriendo protagonismo en los últimos años, pero de momento se emplea como alternativa al ibuprofeno en caso de fracaso o contraindicación de éste. El tratamiento quirúrgico se reserva para situaciones en las que se mantenga la repercusión hemodinámica y haya fracasado el tratamiento médico.

2.1.3. Displasia broncopulmonar

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que, como consecuencia de múltiples factores que se suman a la prematuridad, provoca una disminución del crecimiento pulmonar, tanto de vasos como de vía aérea, dando lugar a una disminución del área disponible para el intercambio gaseoso y aumento de la resistencia vascular pulmonar que conduce a una limitación de la función respiratoria. Afecta fundamentalmente a RNPT, especialmente a los menores de 1000 g. A pesar de la mejoría en los cuidados del RNPT, la incidencia de DBP no ha disminuido, reflejando el aumento de la supervivencia de RN cada vez más inmaduros. La incidencia se estima en torno al 40% de los menores de 28 semanas (26), suponiendo la complicación más frecuente de los prematuros extremos.

Descrita inicialmente por Northway en 1967 (27), afectaba a prematuros mayores de 32 semanas que habían recibido VM agresiva con grandes concentraciones de oxígeno. A esta forma de DBP se la conoce como DBP clásica y se caracteriza por lesiones heterogéneas con metaplasia escamosa del epitelio pulmonar, hiperplasia del músculo liso, fibrosis intersticial y lesiones vasculares.

En los últimos años, con la mejoría en las técnicas de ventilación, el empleo de corticoides y surfactante, ha mejorado la supervivencia de los prematuros más extremos cambiando la fisiopatología y clínica de la DBP. Actualmente, la DBP afecta a menores de 28 semanas como consecuencia de la interrupción del desarrollo pulmonar al producirse el nacimiento entre las fases canalicular y sacular. Es lo que se conoce como nueva DBP, que se caracteriza por presentar menos componente de inflamación y fibrosis que la DBP clásica y aparece en pacientes con menos síntomas respiratorios agudos y que han precisado menos soporte respiratorio. Por lo tanto, la DBP clásica se caracteriza por presentar inflamación y fibrosis pulmonar, mientras que la nueva DBP se asocia con una disrupción del desarrollo alveolar.

INTRODUCCIÓN

La prematuridad supone el principal factor de riesgo (28). Otros factores que se han visto implicados en su desarrollo son el tabaquismo materno durante el embarazo, crecimiento intrauterino retardado (CIR), toxicidad de O₂, ventilación agresiva (volutrauma, atelectotrauma), hiperaflujo pulmonar (DAP), situaciones proinflamatorias (corioamnionitis, sepsis) y la colonización por *Ureaplasma urealyticum* (28) (figura 7) .

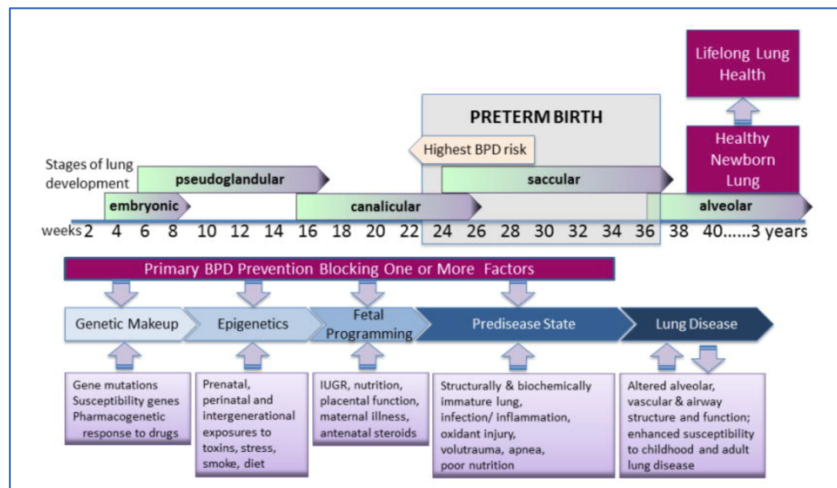


Figura 7. Factores implicados en el desarrollo de displasia broncopulmonar. Aschner JL et al. Can we prevent bronchopulmonary dysplasia? J Pediatr. 2017; 189:26-30.

Los criterios para definir la DBP han ido evolucionando desde su descripción inicial y aún resultan controvertidos. Inicialmente se definió como la necesidad de O₂ suplementario a los 28 días junto con cambios radiológicos característicos (28). La definición más empleada es la propuesta por Shennan (29), que definió DBP como la necesidad de O₂ suplementario a las 36 semanas de edad gestacional corregida (EGC), junto con la escala de gravedad propuesta por el consenso del NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) del año 2000 (30).

Ante la heterogeneidad de los criterios diagnósticos en las distintas unidades, la Sociedad Española de Neonatología (SEN) (31) estableció unas normas de referencia y recomienda emplear la clasificación del NICHD seguido del test de reducción de oxígeno (TRO) propuesto por Walsh (32) (figura 8).

INTRODUCCIÓN

De esta forma, se establece el diagnóstico de DBP cuando se mantienen las necesidades de O₂ suplementario durante 28 días o más. La gravedad se define en función de las necesidades de O₂ y/o asistencia respiratoria en una evaluación posterior que se realiza a las 36 semanas EGC o al alta (lo que ocurra antes) en menores de 32 semanas, o a los 56 días de vida o al alta (lo que ocurra antes) en los mayores de 32 semanas.

El TRO consiste en disminuir lentamente FiO₂ hasta llegar a aire ambiente. Los casos leves serían aquellos en los que se documentase una SaO₂>90% con FiO₂ 0,21, moderados los que necesitan FiO₂ 0,21-0,3 para mantener SaO₂>90% y los casos graves los que precisan FiO₂ ≥0,3 y/o CPAP o VM.

Edad gestacional al nacimiento	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Definición	Necesidad de oxigenoterapia ≥ 28 días	
Momento de evaluación	36 semanas EGC/alta (lo que ocurra antes)	56 días de vida /alta (lo que ocurra antes)
DBP LEVE	No precisa oxigenoterapia	
DBP MODERADA	FiO ₂ 0,21-0,3	
DBP GRAVE	FiO ₂ ≥ 0,3 /CPAP o VM (independientemente de FiO ₂)	

Figura 8. Definición y clasificación de la displasia broncopulmonar (DBP)

El diagnóstico de DBP continúa siendo un tema de debate. La definición de DBP ha ido cambiando en un intento por conseguir un diagnóstico que se correlacione mejor con la morbilidad a medio y largo plazo, como veremos más adelante. Así se ha propuesto establecer el diagnóstico a las 40 semanas para seleccionar a aquellos prematuros con más riesgo de desarrollo de complicaciones (33). Por otro lado, en los últimos años ha evolucionado el manejo respiratorio de los RN con la generalización del empleo de gafas nasales de alto y bajo flujo, quedando estos RN fuera de las clasificaciones tradicionalmente empleadas. Recientemente se ha publicado una nueva

INTRODUCCIÓN

propuesta de definición y clasificación de DBP para intentar solucionar las limitaciones previas(34) (figura 9). De esta manera, se establece el diagnóstico de DBP en prematuros menores de 32 semanas EG que a las 36 semanas de EGC continúan necesitando algún tipo de asistencia respiratoria u O₂ suplementario, como se resume en la figura 9. En lugar de clasificar a los pacientes como DBP leve, moderada o grave, lo hace en estadios I,II, III y IIIA.

Grados	Ventilación invasiva	N-CPAP/N-VPPI/gafas nasales ≥ 3 l/min	Gafas nasales 1-3 l/min	Carpa O ₂	Gafas nasales < 1 l/min
I	---	21	22-29	22-29	22-70
II	21	22-29	≥ 30	≥ 30	> 70
III	> 21	≥ 30			
III A	Exitus entre los 14 días y las 36 semanas EGC relacionada con fracaso respiratorio que no se atribuye a otras causas				

Figura 9. Nueva propuesta de definición y clasificación de displasia broncopulmonar (DBP). Adaptado de: Higgins RD et al. J Pediatr. 2018; 197:300-8.

Las estrategias para prevenir la DBP en prematuros incluyen un manejo respiratorio cuidadoso, evitando volutrauma, atelectotrauma y empleando la mínima FiO₂ posible. En este sentido ha cobrado especial protagonismo en los últimos años el empleo de ventilación mecánica no invasiva. La estabilización con CPAP al nacimiento se asocia con mejor pronóstico pulmonar. La administración de metilxantinas como la cafeína también disminuye la DBP al disminuir el tiempo de VM y se ha asociado con beneficios a largo plazo (35). La vitamina A tiene un efecto reparador del epitelio pulmonar y su deficiencia se asocia con alteración en la formación de los septos alveolares.

Una vez se establece el diagnóstico de DBP el tratamiento incluye un soporte respiratorio adaptado a las necesidades del RN. Asimismo, juega un papel fundamental

INTRODUCCIÓN

la nutrición, puesto que la malnutrición impide un crecimiento pulmonar normal y una adecuada reparación del daño establecido. Los diuréticos (fundamentalmente la furosemida) se emplean para mejorar la mecánica pulmonar evitando la sobrecarga hídrica, pero no han demostrado claro beneficio a largo plazo (36).

El empleo de corticoides como profilaxis y/o tratamiento en la DBP resulta controvertido. Si bien es cierto que mejoran la DBP al disminuir la inflamación pulmonar, sus importantes efectos secundarios (principalmente alteraciones del neurodesarrollo, miocardiopatía hipertrófica, alteraciones gastrointestinales y sepsis) hacen necesario individualizar su uso. Por lo general, no se emplean en las dos primeras semanas de vida. A partir de entonces se podrían emplear en pacientes de alto riesgo con patología pulmonar grave (por ejemplo, pacientes dependientes de VM a las 2-3 semanas de vida que no mejoran con otras estrategias).

Otras medidas terapéuticas que se encuentran aún en fase experimental, pero con resultados prometedores, son la administración intratraqueal de surfactante y budesonida y las células madre mesenquimales.

2.1.4. Enfermedad vascular pulmonar (EVP). Hipertensión pulmonar (HP)

Durante la etapa fetal las resistencias vasculares pulmonares (RVP) están elevadas con un flujo pulmonar muy bajo. En RNT sanos estas resistencias disminuyen rápidamente después de iniciar las primeras respiraciones, como consecuencia de la distensión mecánica y del aumento de la presión parcial de oxígeno, permitiendo un adecuado flujo pulmonar tras el nacimiento; sin embargo, no se conoce bien cómo se produce la adaptación cardiopulmonar en RN grandes prematuros.

La etiología de la EVP es multifactorial, pero dentro de sus factores de riesgo la prematuridad juega un papel muy importante puesto que queda interrumpido de forma precoz el desarrollo vascular y alveolar. Esto explica la estrecha relación entre DBP e HP

INTRODUCCIÓN

y el hecho de que ambas compartan factores de riesgo: hipoxia, hiperoxia, anomalías cardiovasculares (DAP, estenosis de venas pulmonares, colaterales aorto-pulmonares), ambiente proinflamatorio, preeclampsia y CIR entre otros. Todos ellos producen un daño del endotelio que induce proliferación de la capa muscular en los vasos, disminución del diámetro de los mismos, aumento de las RVP y aumento de la reactividad de arterias pulmonares a diversos estímulos.

Aunque no existen unos criterios claramente definidos (menos aún en pacientes prematuros), en general la adaptación cardiopulmonar normal consigue cifras normales de presión en la arteria pulmonar (PAP) en las primeras 72 horas de vida. Si se mantienen cifras elevadas de PAP a los 4-5 días podemos hablar de un retraso de la adaptación cardiopulmonar. Si persisten cifras altas de PAP en los primeros 15 días de vida se trata de HP transitoria. Si estos valores se mantienen más allá de los 15 días de vida hablamos de HP persistente (37).

El diagnóstico de HP se confirma por cateterismo, pero la ecocardiografía es el método no invasivo de elección. Se habla de HP significativa en RN cuando las cifras de PAP sistólica (PAPs) estimada son mayores del 50% de la cifra de presión arterial sistólica sistémica (PAS). A partir de los 3 meses, se define HP cuando la PAP media es superior a 25 mmHg (medición invasiva) o cuando la PAPs estimada es superior a 35 mmHg.

El tratamiento de RN con HP incluye el empleo de oxígeno, un adecuado manejo nutricional y medidas que eviten infecciones respiratorias. En caso de persistir, se emplearían vasodilatadores como el óxido nítrico inhalado o sildenafil.

Como hemos comentado previamente, el desarrollo vascular y alveolar van asociados, por lo tanto, HP y enfermedad pulmonar crónica están íntimamente relacionados. Se sabe que los prematuros con HP o con retraso de la adaptación cardiopulmonar tienen más riesgo de desarrollo de DBP (37,38). De forma inversa, la enfermedad pulmonar crónica supone uno de los principales factores de riesgo de HP

INTRODUCCIÓN

en la edad pediátrica. La incidencia de HP asociada con DBP no está bien establecida, pero se calcula que afecta a un 25% de los pacientes (39). La HP en grandes prematuros se establece en las primeras semanas de vida y mejora generalmente con el crecimiento (40), pero su presencia empeora el pronóstico de pacientes con DBP. Se recomienda la realización de un ecocardiograma para despistaje de HP en todos los pacientes en el momento de establecer el diagnóstico de DBP y un seguimiento cardiológico estrecho (41,42).

La alteración de la función cardíaca puede ser resultado de la HP (disfunción ventricular derecha) o puede contribuir a ella (disfunción ventricular izquierda). El ventrículo derecho (VD) y la circulación pulmonar constituyen una unidad funcional de forma que el aumento de RVP que ocurre en la EVP conlleva disfunción y alteraciones de la geometría del VD (43) (figura 10).

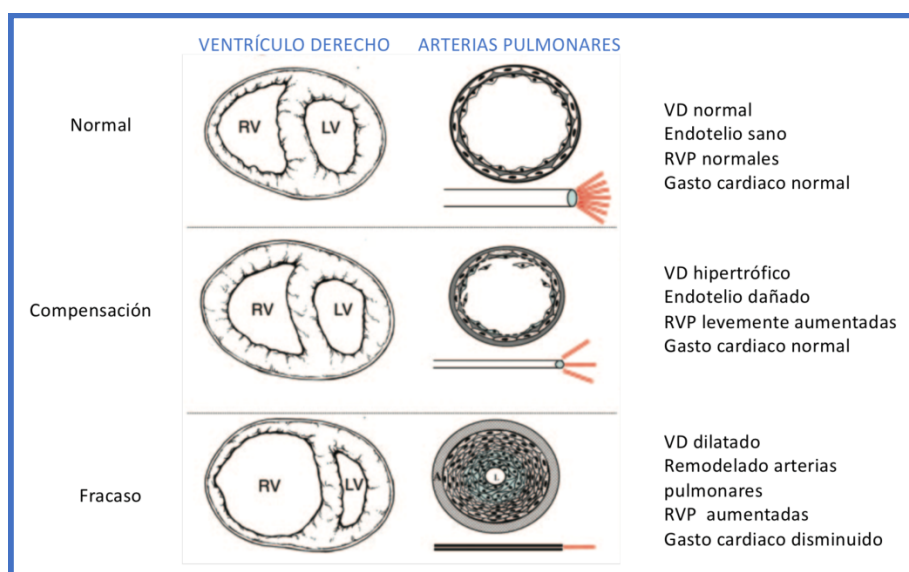


Figura 10. Relación funcional de la circulación pulmonar y ventrículo derecho. Adaptado de: Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical research implications. *Circulation*; 2009; 992-1007.

2.1.5.Otros problemas relacionados con la prematuridad

En este apartado describimos brevemente otros problemas importantes relacionados con la prematuridad que no son objeto de esta revisión.

La apnea de la prematuridad se define como un cese de la respiración de al menos 20 segundos de duración o menos si asocia bradicardia (<100 lpm, latidos por minuto), cianosis o palidez. Aparecen hasta en el 80% de los < 32 semanas EG. La mayoría de los eventos en prematuros son mixtos, combinando causas obstructivas con la inmadurez del centro respiratorio. Generalmente se resuelven en torno a las 37-38 semanas de EG, aunque puede retrasarse en < 26 semanas o en pacientes con DBP hasta las 41-42 semanas EGC. El tratamiento de elección es el citrato de cafeína, que se ha asociado también a disminución de la duración de VM e incidencia de DBP y a mejor pronóstico neurológico. El empleo de CPAP nasal, junto con cafeína, es eficaz para disminuir la incidencia de apneas (44).

La hemorragia de la matriz germinal (HMG) y la HIV suponen una importante causa de daño cerebral en prematuros. Las fluctuaciones en la presión arterial llevan a daño en los vasos de la matriz germinal, originando un sangrado que tiene lugar en los primeros días de vida. El diagnóstico se realiza mediante ecografía transfontanelar. Se distinguen 4 grados: leves (I y II) y graves (III y IV). Los RNPT con HIV grados III y IV tienen más riesgo de lesión en la sustancia blanca, siendo la leucomalacia periventricular (LPV) su forma más frecuente. Consiste en focos de necrosis periventriculares con formación de quistes y se asocia a parálisis cerebral, discapacidad cognitiva y alteraciones visuales.

La ROP es una anomalía del desarrollo de la retina y del vítreo, consecuencia de una angiogénesis anormal, que conduce a trastornos visuales graves y ceguera. La retina de los RNPT en el momento del nacimiento no está vascularizada completamente. La exposición a oxígeno tras el nacimiento conduce a hiperoxia retiniana y

INTRODUCCIÓN

vasoconstricción, que produce una detención de la vascularización. Como consecuencia, aumenta la expresión de factores de crecimiento (IGF-1, VEGF) produciendo una angiogénesis anormal y desorganizada que conduce a una inflamación, fibrosis y desprendimiento de retina. Por este motivo la exposición a oxígeno en prematuros ha sido un tema controvertido desde hace décadas, intentando conseguir un balance que evite tanto la patología respiratoria como la ROP.

La ECN es la patología digestiva más grave del periodo neonatal. Consiste en una lesión isquémica que suele afectar a íleon distal y colon proximal. Dentro de sus factores de riesgo se incluye la prematuridad (7% de los RN <1500 g), CIR, DAP, policitemia y el inicio de alimentación enteral muy precoz y con altos volúmenes o concentraciones. La lactancia materna (LM) es un factor protector. El manejo es conservador en los casos más leves y quirúrgico en estadios más avanzados. Las complicaciones a largo plazo incluyen las estenosis digestivas y el síndrome de intestino corto.

2.2. Secuelas a medio y largo plazo

Las estrategias de cuidado de los RNPT han mejorado muchísimo en los últimos años, consiguiendo un aumento de la supervivencia de los RN más inmaduros. Sin embargo, estos pacientes están en riesgo de desarrollar múltiples complicaciones, no sólo en el período neonatal, sino en la etapa escolar, adolescencia e incluso en la edad adulta. Por tanto, los grandes prematuros se perfilan como una población que requiere un seguimiento específico para detectar precozmente y evitar la aparición de complicaciones en etapas posteriores, como veremos a continuación.

Son muchos los factores que intervienen en las consecuencias que tendrá la prematuridad a medio y largo plazo (figura 11). El nacimiento prematuro supone la interrupción del desarrollo fetal de muchos órganos, que tendrán que desarrollarse en el ambiente extrauterino. Los pacientes con más afectación son los grandes prematuros

INTRODUCCIÓN

y prematuros extremos. El manejo médico, nutricional, psicológico y en otras áreas de estos pacientes durante la infancia y adolescencia, contribuirán a la situación funcional de la etapa adulta.

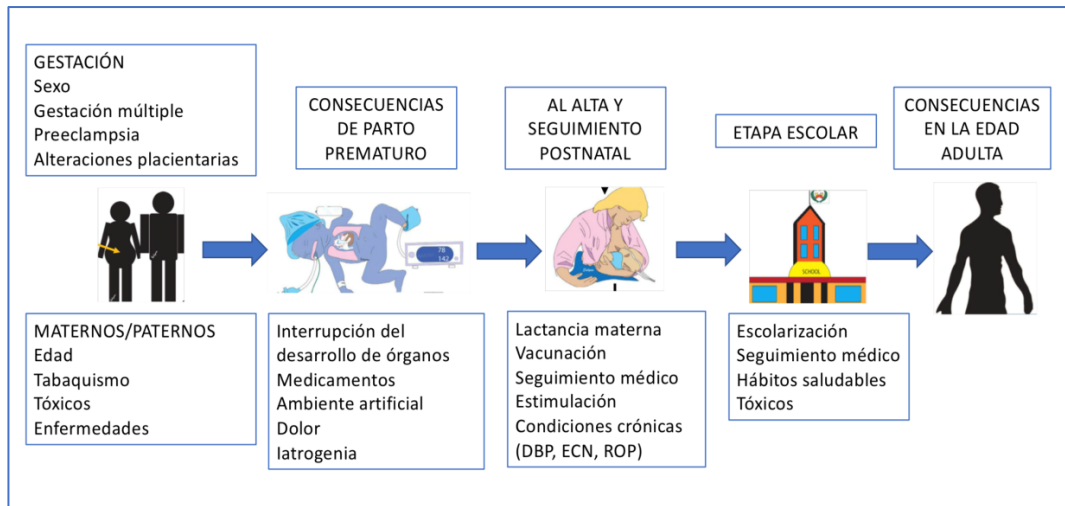


Figura 11. Factores que intervienen en la situación funcional del adulto prematuro. Adaptado de: Raju TNK, Buist AS, Blaisdell CJ. Adults born preterm: a review of general health and system-specific outcomes. *Acta Paediatr.* 2017; 106: 1409-37.

2.2.1. Crecimiento y complicaciones metabólicas

Los RN prematuros presentan una menor ganancia de peso y talla al compararlos con RNT durante la infancia y adolescencia. Es cierto que alcanzan una talla dentro de valores considerados normales en la edad adulta, cercana a su potencial genético, pero menor que en controles sanos (45–47).

El crecimiento lento inicial va seguido de una fase acelerada de ganancia de peso que tiene lugar entre los 5 años y la adolescencia, aunque parece que peso, talla y perímetro cefálico son menores en adultos prematuros comparados con sus controles a término (48). La fase de crecimiento rápido puede conducir a aumento del índice de masa corporal (IMC), obesidad central y riesgo de enfermedad cardiovascular (CV) en la etapa adulta (45,47).

INTRODUCCIÓN

Los RN con peso al nacimiento <1500 g presentan otras alteraciones que se asocian a aumento de riesgo CV. Se ha descrito en adultos una alteración de la tolerancia a la glucosa, con resistencia a la insulina, cifras más altas de hemoglobina glicosilada y riesgo aumentado de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Asimismo, se ha descrito alteración del perfil lipídico con aumento de cifras de colesterol total, a expensas de disminución de colesterol HDL y aumento de colesterol LDL, y aumento de triglicéridos (49,50).

En cuanto a la mineralización ósea, sabemos que el 80% del calcio en los RNT se deposita en los huesos en el tercer trimestre de gestación; por lo tanto, los RNPT tienen un defecto de mineralización. Este defecto se mantiene en el tiempo, algunos estudios han valorado pacientes a los 20 años de edad detectando una densidad ósea menor en los pacientes con muy bajo peso al nacimiento (46). Esto no se traduce en un aumento del riesgo de fracturas, si bien es cierto que a esta edad el riesgo de fracturas en la población general es bajo.

2.2.2. Enfermedad cardiovascular

La prematuridad supone una afectación a varios niveles del sistema cardiovascular.

En primer lugar, el nacimiento prematuro supone una interrupción en el desarrollo de múltiples órganos, entre ellos el árbol vascular, que ocasiona un aumento de rigidez y disminución del calibre de los vasos. Al nacimiento, el tamaño de las arterias es proporcional a la edad gestacional. La alteración del crecimiento del lecho microvascular que ocurre en prematuros se asocia a aumento de las resistencias vasculares periféricas. La disfunción endotelial asociada al parto pretérmino, que condiciona una disminución de la producción de óxido nítrico, junto con la disminución

INTRODUCCIÓN

de los depósitos de elastina, condicionan un aumento de la rigidez y disminución de la capacidad de relajación arterial.

Por lo tanto, tras el nacimiento prematuro se altera la arquitectura de los vasos, produciendo engrosamiento de la capa íntima y media y disminución de su elasticidad. Todo ello explica el riesgo de hipertensión arterial (HA) descrito en pacientes prematuros, independientemente de otros factores genéticos o ambientales (51–53). La preeclampsia supone un factor de riesgo adicional para el desarrollo de HA (54). Los pacientes prematuros presentan una cifra de PAS/PAD 4,2/2,6 mmHg mayor que los controles sanos(53), siendo estas diferencias mayores en mujeres que en hombres (55). Existen múltiples datos de pacientes adolescentes y adultos, pero la diferencia de PA parece notable desde la edad escolar (56). Esta HA, junto con otros factores de riesgo previamente comentados (dislipemia, resistencia a la insulina) convierten a los prematuros en una población especialmente susceptible a la cardiopatía isquémica y al accidente cerebrovascular (57).

La morfología y función del VI también se ven modificados en pacientes prematuros. En el momento del nacimiento pretérmino, los miocardiocitos inmaduros se exponen a cambios importantes de flujo y resistencia vascular, conduciendo a una hipertrofia acelerada con aumento de los depósitos de colágeno. En el caso de pacientes con enfermedad pulmonar que reciben tratamiento con corticoides, es conocido que esta hipertrofia de VI es más llamativa, aunque transitoria. Sin embargo, estos cambios se han documentado en el periodo preescolar y escolar (58,59) y, lejos de limitarse a los primeros años de vida, varios estudios demuestran que se mantienen en la adolescencia y edad adulta (60,61). El corazón del paciente prematuro se caracteriza por un aumento de la masa ventricular izquierda, que se relaciona inversamente con la edad gestacional y que es independiente de la cifra de presión arterial (PA). Además, presenta engrosamiento de las paredes de VI, reducción de la cavidad ventricular y desplazamiento del ápex. La función sistólica y diastólica en pacientes prematuros

INTRODUCCIÓN

también se encuentra alterada, con una disminución del volumen sistólico, volumen telediastólico, alteraciones en la deformación miocárdica y disminución de la relajación.

Otra posible complicación cardiovascular en prematuros con enfermedad pulmonar crónica es la HP. La vasculatura pulmonar de estos pacientes se ve alterada desde etapas precoces, con disminución de la angiogénesis, aumento de la reactividad vascular y proliferación de fibroblastos y de la capa muscular, que llevan a aumento de la resistencia vascular pulmonar. La estrecha relación entre circulación pulmonar y VD hace que se desarrolle una hipertrofia de VD que, generalmente, con el adecuado tratamiento de la patología pulmonar, se resuelve entre los 6 y 12 meses de vida.

Sin embargo, aunque la HP en pacientes con DBP parece resolverse, sí se ha documentado en pacientes prematuros en edad escolar un aumento de la reactividad vascular pulmonar que lleva remodelado cardíaco con cambios en la estructura y geometría del VD (62), asociado a disfunción sistólica y diastólica (63,64). Lewandowski et al., demuestran que adultos jóvenes con antecedente de prematuridad tienen un aumento de la masa ventricular derecha, disminución de la cavidad ventricular y disminución de la función sistólica (65). Estos cambios se relacionan de forma inversamente proporcional a la EG y son más llamativos en VD que los previamente descritos en VI. Además de la EG, otros factores que parecen implicados en los cambios observados en VD son la asistencia respiratoria durante el periodo neonatal, patología respiratoria en las primeras semanas de vida, DAP (65), DBP y la duración de la asistencia respiratoria(64).

2.2.3. Problemas respiratorios

El sistema respiratorio presenta un crecimiento y desarrollo muy importante en el último trimestre de la gestación y primer año de vida, para continuar creciendo durante los primeros 20 años y disminuir posteriormente según avanza la edad (66) (figura 12). Los pacientes prematuros sufren una alteración precoz del desarrollo

INTRODUCCIÓN

pulmonar que puede traer consecuencias a medio y largo plazo, siendo los que nacen durante la fase canalicular o sacular del desarrollo pulmonar los más afectados. Aunque la prematuridad es el principal factor implicado, otras situaciones que se han asociado con una alteración del crecimiento pulmonar son factores genéticos, raza negra/afroamericana, sexo masculino, la malnutrición, el consumo de alcohol o exposición a tabaco durante la gestación, el estrés oxidativo, la asistencia respiratoria, las infecciones respiratorias víricas recurrentes y la contaminación ambiental (66–68).

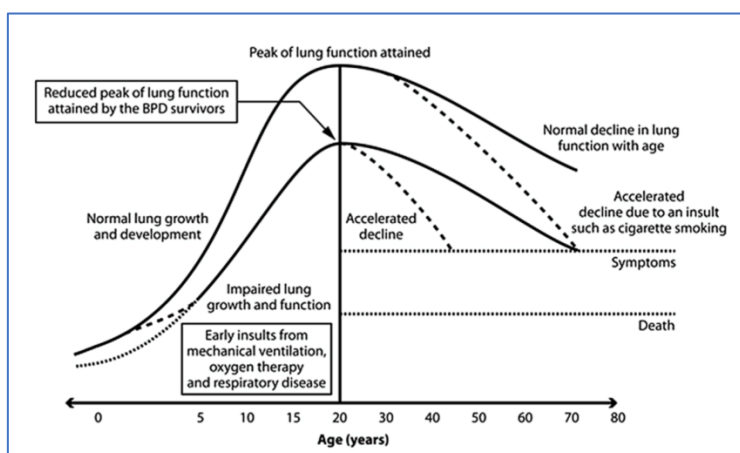


Figura 12. Desarrollo pulmonar normal y en pacientes prematuros. Gibson AM, Doyle LW. Respiratory outcomes for the tiniest or most immature infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19:105-11

La alteración en el desarrollo pulmonar supone una disminución en el número de unidades alveolares, un atrapamiento aéreo, una hipertrofia del músculo liso bronquial que se asocia a disminución de la distensibilidad y aumento de la resistencia de la vía aérea, y un aumento de la reactividad bronquial. Estos cambios se mantienen, al menos, hasta el adulto joven y son los responsables de la morbilidad respiratoria (69). La prematuridad predispone al desarrollo de enfermedad pulmonar crónica como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)(70).

Resulta controvertido el hecho de si existe diferencia en cuanto a la evolución respiratoria a largo plazo entre pacientes grandes prematuros con DBP y aquellos que no la desarrollaron. Durante los primeros 3 años de vida, los pacientes con DBP presentan peor función respiratoria, más episodios de sibilancias y mayor necesidad de

INTRODUCCIÓN

ingreso (71), pero parece que estas diferencias entre pacientes grandes prematuros con y sin enfermedad pulmonar crónica se atenúan con la edad (72). En etapas posteriores, la mayoría de los estudios comparan pacientes con DBP y controles a término, encontrando diferencias importantes, pero estas diferencias son menos aparentes al compararlos con pacientes prematuros sin DBP. Doyle et al., (73,74) y Gough et al., (75) afirman que los pacientes con DBP tienen más síntomas respiratorios y peor función respiratoria, mientras que otros autores como Cazzato et al., (76) y Hakulinen et al., (77) no encuentran diferencias en la función respiratoria entre prematuros con y sin DBP. Algunos autores explican que el hecho de que no se encuentren diferencias se debe a la gran variabilidad que existe entre las distintas unidades en cuanto a la definición de DBP y a la diferencia metodológica entre estudios (61). Podríamos decir que, aunque la edad gestacional es determinante para el desarrollo de complicaciones respiratorias a largo plazo, el antecedente de DBP empeora el pronóstico (26).

La relación entre EVP e HP en el periodo neonatal y primeros meses de vida y las consecuencias respiratorias en edades posteriores tienen un interés creciente. En un estudio reciente se ha demostrado que la presencia de EVP, aún sin cumplir criterios de HP, junto con la necesidad de ventilación mecánica a los 7 días, tienen un alto valor predictivo para la presencia de patología respiratoria a medio y largo plazo (78).

En la etapa preescolar (menores de 5 años), la prematuridad se ha asociado a una alteración de la función respiratoria con patrón obstructivo (disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FEV₁, aumento de la capacidad residual funcional, CRF) y una disminución leve de la capacidad pulmonar total (CPT) (70). Los pacientes con DBP en etapa preescolar tienen peor pronóstico y más episodios de sibilancias, necesidad de tratamiento broncodilatador y hospitalizaciones en los primeros dos años de vida (79,80).

Durante la etapa escolar, la alteración de la función respiratoria con patrón obstructivo se mantiene, con estudios que demuestran una disminución de FEV₁,

INTRODUCCIÓN

capacidad vital forzada (FVC), FEV_1/FVC y del flujo espiratorio entre el 25-75% de la capacidad vital forzada (FEF_{25-75}), demostrando alteración de vía aérea grande, mediana y pequeña, junto con un aumento de la reactividad bronquial (81). Resulta controvertido el hecho de que los prematuros tengan alteración del intercambio gaseoso, representado por una disminución de la difusión de dióxido de carbono (DL_{CO}) (82). Los volúmenes pulmonares como CRF y CPT se encuentran normales o levemente disminuidos. Por otro lado, los estudios de imagen realizados con tomografía computarizada (TC) en esta edad demuestran alteraciones en el crecimiento de la vía aérea periférica que predispone a enfermedad pulmonar crónica (83,84). Si bien es cierto que estos hallazgos en las pruebas de imagen y en las pruebas de función respiratoria no siempre se correlacionan con síntomas clínicos, el diagnóstico de asma es hasta dos veces más frecuente en niños prematuros en edad escolar comparado con controles a término (81). Al estudiar en este grupo de edad los prematuros con y sin antecedente de DBP, no se encuentran diferencias en cuanto al riesgo de desarrollo de asma, dermatitis atópica ni rinitis en ambos grupos (72). En los meta-análisis que tenemos disponibles sobre el riesgo de desarrollo de asma en edad escolar y adolescencia (85–87), se concluye que el riesgo de asma es inversamente proporcional a la EG. Sin embargo, no analizan específicamente si la DBP supone un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma.

El patrón obstructivo descrito previamente, con disminución de FEV_1 y FEF_{25-75} se mantiene en adultos jóvenes mayores de 18 años. En este grupo de edad la presencia de sibilancias y el empleo de fármacos para el control de asma es hasta dos y tres veces más frecuente respectivamente en pacientes prematuros, siendo estas diferencias mayores en mujeres (75). El patrón de enfisema (pérdida de parénquima pulmonar) es frecuente en los pacientes prematuros con antecedente de DBP (88). Debemos tener en cuenta que la mayoría de los estudios que hacen referencia a los efectos de la prematuridad en adultos pertenecen a una época anterior a la generalización del surfactante y del empleo de técnicas ventilatorias menos agresivas, por lo que hay que interpretar con cuidado estos resultados.

INTRODUCCIÓN

La capacidad de ejercicio es menor en pacientes prematuros en edad escolar y en adultos, con aumento de la frecuencia respiratoria, disminución del volumen corriente, un consumo máximo de oxígeno disminuido y broncoespasmo inducido por ejercicio (89,90). Estos cambios son más llamativos en prematuros con antecedente de DBP (91).

2.2.4. Problemas neurológicos, psicológicos y sensoriales

Los pacientes prematuros, especialmente aquellos con DBP, están expuestos durante el periodo neonatal a episodios recurrentes de hipoxia, hipercapnia y acidosis respiratoria que predisponen al desarrollo de daño hipóxico cerebral. Además, es conocido que el empleo de corticoides para la profilaxis o tratamiento de DBP en prematuros se asocia a déficits neurológicos a medio y largo plazo. Se estima que un 25% de los grandes prematuros tiene algún tipo de morbilidad neurológica (45), siendo el riesgo inversamente proporcional a la EG.

El volumen cerebral de los pacientes prematuros es menor que en los RNT, fundamentalmente debido a pérdida de sustancia blanca y gris en áreas frontales, temporales, insular y occipital. A pesar de estas diferencias en las pruebas de imagen, la relación con el pronóstico funcional es muy variable, probablemente debido a la plasticidad neuronal.

La parálisis cerebral representa la secuela neurológica más conocida, con una prevalencia inversamente proporcional a la edad gestacional (20% en 25-26 semanas, 3% en mayores de 27 semanas) (45,71). El aumento de la supervivencia de prematuros cada vez más inmaduros ha hecho que su prevalencia se mantenga estable. Aún sin diagnóstico de parálisis cerebral, los problemas de motricidad gruesa y fina son más frecuentes en prematuros.

INTRODUCCIÓN

El riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) aumenta de 2 a 4 veces en grandes prematuros. Dentro de la disfunción cognitiva, se ven más afectadas las áreas de lectoescritura y aritmética. Otros problemas psicológicos que se han relacionado con la prematuridad y que afectan al rendimiento escolar son la ansiedad, problemas de sociabilización y depresión (69). La disfunción cognitiva y los problemas escolares se ven claramente influenciados por el entorno socioeconómico de cada paciente.

Dentro de los problemas sensoriales, la ROP sigue siendo el principal. Si bien es cierto que el pronóstico visual ha mejorado mucho en los últimos años con una disminución drástica de la tasa de ceguera, los pacientes prematuros tienen más problemas visuales como hipermetropía y miopía que los RNT (45). Los problemas auditivos graves afectan al 5% de los grandes prematuros (45), con la consecuente dificultad en la adquisición del lenguaje y problemas escolares.

2.2.5. Otras secuelas de los grandes prematuros

Los grandes prematuros requieren más ingresos hospitalarios durante los 2 primeros años de vida. Hasta la mitad de los prematuros extremos ingresan en alguna ocasión en el primer año de vida, fundamentalmente debido a infecciones respiratorias (45). Además de la necesidad de ingreso, estos pacientes requieren más seguimiento por parte de los servicios sanitarios, al menos, en los primeros 10-20 años de vida. Asimismo, requieren más tratamientos crónicos que los RNT, fundamentalmente medicamentos para el control de asma.

Debido a los problemas escolares previamente descritos, en la mayoría de los estudios se ha comprobado que los pacientes con antecedente de prematuridad tienen una ligera desventaja en cuanto a la capacidad de independencia y empleo.

INTRODUCCIÓN

A pesar de todos los problemas descritos previamente, el grupo de pacientes prematuros considera que tiene buena calidad de vida en la mayoría de los estudios (92). Los RNPT tienen menos conductas de riesgo (consumo de alcohol, tabaco y drogas), probablemente debido a un mayor control parental. Las familias muestran mayor estrés en los primeros años de vida, pero no se encuentran diferencias con respecto a las familias de RNT una vez alcanzan la adolescencia.

3.PREMATUROS MODERADOS Y TARDÍOS

La mayoría de partos prematuros que tienen lugar en países desarrollados corresponden a prematuros moderados y tardíos (PMT), convirtiéndose en un problema de salud relevante en la última década. A estos prematuros se les ha considerado tradicionalmente cercanos a término y no se les ha prestado demasiada atención; sin embargo, en los últimos años se ha comprobado que presentan más morbilidad y mortalidad que los RNT tanto a corto como a medio y largo plazo, generando un interés creciente.

3.1.Definición

Se define prematuro moderado a aquel que nace entre las 32⁰ y las 33⁶ semanas de EG y prematuro tardío al que lo hace entre las semanas 34⁰ y 36⁶.

3.2. Epidemiología

El grupo de pacientes PMT supone el 6-7% del total de nacimientos (93) y alrededor del 80% de los nacimientos pretérmino (94,95), con un aumento progresivo en los últimos años. Este incremento se debe a la cada vez mayor edad materna, al frecuente uso de técnicas de reproducción asistida (con el consiguiente aumento de las gestaciones múltiples) y a un mayor control obstétrico en las últimas semanas de gestación que detecta anomalías que llevan a la indicación de parto pretérmino.

3.3. Complicaciones en el periodo neonatal

En el momento del nacimiento, los PMT son todavía inmaduros en muchos aspectos, lo que explica la mayor necesidad de ingreso comparado con RNT como consecuencia de las patologías que repasamos a continuación.

3.3.1. Patología respiratoria

El pulmón entre las 32 y 37 semanas está evolucionando de una fase sacular a la formación de alveolos maduros con una adecuada red capilar y niveles suficientes de surfactante. El nacimiento en este momento, en el que el pulmón aún es inmaduro y con poca superficie, se asocia a déficit de surfactante e inadecuado intercambio gaseoso.

Por otro lado, en el momento del parto se activan una serie de mecanismos que se encargan de eliminar el líquido intrapulmonar (canales de sodio epiteliales, sistema linfático). Dado que estos mecanismos no están suficientemente desarrollados en este grupo de prematuros, se produce un retraso de reabsorción de líquido pulmonar que favorece el desarrollo de clínica respiratoria.

INTRODUCCIÓN

Los PMT tienen más riesgo de distrés respiratorio, taquipnea transitoria, neumonía e HP, con mayor necesidad de asistencia respiratoria que los RNT (95,96). Como hemos comentado previamente, el empleo de corticoides antenatales por encima de las 34 semanas de EG, que contribuiría a la maduración pulmonar, continúa siendo un tema controvertido.

3.3.2. Apnea

La incidencia de pausas de apnea en PMT es mayor que en RNT (7% vs 2%) debido a una inmadurez del centro respiratorio y a una disminución del tono de la musculatura laríngea (97,98).

3.3.3. Inestabilidad térmica

El control de la temperatura corporal depende de la superficie corporal, de la cantidad de tejido adiposo pardo y de la madurez del sistema hipotálamo-hormonal. Los PMT tienen menos cantidad de tejido adiposo, más superficie corporal en relación a su peso y un sistema hormonal aún inmaduro, lo que hace que no puedan generar calor de forma tan eficaz como lo hace un RNT (97) .

3.3.4. Hipoglucemia

Tras el parto se interrumpe el aporte transplacentario de glucosa, por lo que el RN tiene que poner en funcionamiento los mecanismos de gluconeogénesis y glucogenolisis en las primeras horas de vida. Estos mecanismos son aún inmaduros en los PMT con el consiguiente riesgo de hipoglucemia(97).

3.3.5.Hiperbilirrubinemia

La bilirrubina debe conjugarse a nivel hepático para ser eliminada. En PMT el sistema enzimático encargado de la conjugación de la bilirrubina no es del todo eficaz y tiene un aumento de la circulación enterohepática, por lo que en estos prematuros el riesgo de hiperbilirrubinemia es 2 veces mayor que en los RNT (97).

Por otro lado, las dificultades en la alimentación que presenta este grupo de prematuros (succión débil, incoordinación succión-deglución) les expone a deshidratación e hiperbilirrubinemia.

La hiperbilirrubinemia que requiere tratamiento constituye la principal causa de ingreso en el periodo neonatal en este grupo de RN(99).

3.3.6.Infección

El grupo PMT tienen un riesgo aumentado de infección comparado con los RNT. Esta susceptibilidad se explica por varios motivos: la corioamnionitis como desencadenante de parto pretérmino, los procedimientos invasivos y la inmadurez del sistema inmune innato(98).

3.4.Complicaciones a medio y largo plazo

3.4.1.Complicaciones generales

Los PMT requieren más ingresos hospitalarios que los RNT (100), siendo los principales motivos ictericia, sepsis y problemas respiratorios (bronquiolitis, sibilancias, asma y neumonía). Esta diferencia en la necesidad de ingreso disminuye a medida que los pacientes crecen, igualándose prácticamente en la adolescencia (101).

3.4.2.Crecimiento

El grupo de PMT presenta menor ganancia ponderal en los primeros meses de vida, con peso por debajo de dos desviaciones estándar (DS) a los 6 y 12 meses, sin encontrarse diferencias con los RNT a los 18 meses (102). Sin embargo, algunos autores defienden que estas diferencias se mantienen, al menos, hasta los 3-5 años (93).

3.4.3.Problemas neurológicos y psicológicos.

Los PMT nacen en un momento en el que su sistema nervioso central aún no está completamente desarrollado. Diversos estudios han documentado un aumento de incidencia de parálisis cerebral, retraso madurativo, trastornos del lenguaje, alteraciones del comportamiento, TDAH y disminución del rendimiento escolar (97,103,104).

3.4.4.Problemas respiratorios

Existen pocos datos acerca del pronóstico respiratorio a largo plazo de los PMT. Durante los primeros cinco años de vida, especialmente en el primer año, se ha documentado una mayor necesidad de ingreso por causa respiratoria y más síntomas respiratorios (105). Asimismo, en la etapa escolar, los PMT presentan peor función respiratoria (disminución FEV₁, FVC, FEF₂₅₋₇₅) (106), que se mantiene hasta la adolescencia(107). Sin embargo, los resultados son contradictorios en cuanto al riesgo de desarrollo de asma. Algunos autores como Abe et al., (108) y Crump et al., (109) no encuentran una asociación entre PMT y desarrollo posterior de asma, mientras que otros autores como Goyal et al., (110) y Escobar et al., (111) describen en sus estudios que la PMT supone un factor de riesgo para desarrollo de asma. Estas diferencias podrían deberse a criterios metodológicos distintos. Además del nacimiento prematuro, otros factores implicados en la persistencia de síntomas respiratorios son el eccema, tabaquismo pasivo en la infancia, susceptibilidad a infección por virus respiratorio

sincitial (VRS) y antecedentes familiares de asma (96,96). Los datos que hacen referencia al riesgo de asma en PMT adolescentes y adultos son muy escasos.

3.4.5. Problemas cardiovasculares

Las complicaciones cardiovasculares de PMT a largo plazo apenas han sido estudiadas. Se ha sugerido que los cambios que pueden sufrir estos pacientes son similares a los que hemos descrito en el grupo de grandes prematuros, pero mucho más leves. Se han documentado en adolescentes cifras más altas de PA en PMT comparado con RNT, siendo más marcada esta diferencia en mujeres y en los de menor EG (por cada semana de EG disminuye la PAS de 0,5 mmHg y de la PAD de 0,2 mmHg)(112). En adolescentes con antecedente de PMT también se ha descrito una resistencia a la insulina y una alteración del perfil lipídico que supone un factor de riesgo cardiovascular y que es más llamativa en varones(112).

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

III. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1. Justificación

Es conocido que la prematuridad y la DBP se asocian con alteraciones de la función pulmonar y cardíaca en los primeros años de la vida. Sin embargo, no se han realizado estudios en nuestro medio sobre función pulmonar y cardíaca en adolescentes con antecedentes de gran prematuridad, con o sin DBP. Tampoco se dispone de suficiente información sobre la evolución clínica en lo que respecta a morbilidad respiratoria y cardiovascular en estos grandes prematuros al alcanzar la adolescencia.

Más allá de sus consecuencias en los primeros años de vida, etapa en la que los efectos de la prematuridad y de las lesiones pulmonares son más evidentes, es igualmente importante conocer la repercusión clínica de la gran prematuridad y la DBP en edades posteriores. La DBP en el primer año de vida puede condicionar una situación de hipertensión pulmonar que ocasione una alteración funcional de ventrículo derecho fundamentalmente, que pueda mantenerse a lo largo del tiempo.

Además, la inmensa mayoría de los estudios publicados hacen referencia a la evolución clínica y de la función pulmonar de adolescentes tras la forma “clásica” de DBP. Sin embargo, en los últimos 20 años, los continuos avances en el cuidado de los RN prematuros extremos están dando lugar a formas de DBP cada vez más diferentes a la originalmente descrita. Estos avances incluyen el uso de corticoides en la gestante, la administración de surfactante, las nuevas técnicas de ventilación, y la mejoría en el manejo nutricional, hemodinámico y de la infección. Sin embargo, la situación clínica, la función pulmonar y la función cardíaca de los adolescentes que padecieron esta “nueva” DBP todavía son, en gran parte, desconocidas.

Por otro lado, los estudios sobre función pulmonar y cardíaca en adolescentes que fueron prematuros moderados y tardíos son escasos y en ocasiones discordantes. El interés que este grupo de prematuros ha despertado en los últimos años, justifica que se lleven a cabo estudios para tratar de conocer con mayor precisión sus repercusiones a largo plazo sobre la función pulmonar y cardíaca.

2. Hipótesis de trabajo

1. La función pulmonar y cardíaca podrían permanecer alteradas en adolescentes con antecedentes de gran prematuridad. Estas alteraciones serían mayores en aquéllos que desarrollaron DBP, aun teniendo en cuenta que el impacto sobre la función pulmonar y cardíaca es presumiblemente menor en la forma actual de DBP que en la forma clásica.

2. La prevalencia de asma en adolescentes con antecedente de gran prematuridad posiblemente supere a la de la población general, como consecuencia de su efecto sobre el crecimiento pulmonar y de las vías respiratorias. Cabría esperar que esta prevalencia fuera aún mayor en los prematuros que desarrollaron DBP.

3. La prematuridad moderada y tardía podría suponer un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades respiratorias y/o alteraciones en la función pulmonar y cardíaca, que podría hacer aconsejable un seguimiento más exhaustivo de estos pacientes.

3.Objetivos

Objetivo principal:

Estudiar la función pulmonar y la función cardíaca en adolescentes de 13 y 14 años con antecedente de gran prematuridad (edad gestacional < 32 semanas). Analizar las diferencias en la función pulmonar y la función cardíaca entre los que desarrollaron displasia broncopulmonar y los que no desarrollaron la enfermedad.

Objetivos secundarios:

- Estudiar la función pulmonar y la función cardíaca en un grupo control de adolescentes de la misma edad que fueron prematuros moderados y tardíos (edad gestacional 32¹- 36⁶semanas) y compararla con la del grupo de grandes prematuros con y sin displasia broncopulmonar.

- Estudiar la función pulmonar y la función cardíaca en un grupo control de adolescentes de 13 y 14 años que fueron prematuros extremos (edad gestacional < 28 semanas) y compararla con la del grupo de prematuros moderados-tardíos.

- Estudiar y comparar la prevalencia de disfunción ventricular derecha y/o izquierda entre adolescentes que fueron grandes prematuros con y sin displasia broncopulmonar y el grupo que fueron prematuros moderados-tardíos.

- Describir la evolución respiratoria en adolescentes con antecedente de gran prematuridad, con y sin displasia broncopulmonar.

- Estudiar y comparar la prevalencia de asma entre adolescentes que fueron grandes prematuros, con y sin displasia broncopulmonar, prematuros extremos y adolescentes que fueron prematuros moderados-tardíos.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

- Analizar posibles asociaciones entre las variables de la etapa neonatal y la situación clínica y función respiratoria y cardíaca actual en el grupo de adolescentes que fueron grandes prematuros.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

IV.PACIENTES Y MÉTODOS

1.DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional transversal con emparejamiento. Incluye a pacientes nacidos entre los años 2003 y 2004 en el Hospital Universitario Severo Ochoa y en el Hospital Universitario Clínico San Carlos.

La realización del estudio fue aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Severo Ochoa (anexo 1). Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes y padres o tutores legales (anexos 2 y 3).

Este estudio fue financiado con una beca obtenida en la IX Convocatoria de ayudas para grupos de investigación, desarrollo e innovación Fundación Santander-UAX 2017 (anexo 4).

2.ÁMBITO DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés. Pertenece al área sanitaria Suroeste de la Comunidad de Madrid. Para alcanzar el tamaño muestral necesario, se reclutó un 22% de los pacientes con antecedente de gran prematuridad (< 32 semanas de edad gestacional) en el Hospital Clínico San Carlos, que da cobertura al área centro de la ciudad de Madrid. En el momento en que nacieron los pacientes del estudio (años 2003 y 2004), ambas UCIN contaban con el mismo nivel de complejidad (nivel III-A), con la salvedad de que en el Hospital Universitario Severo Ochoa no se disponía de Cirugía Infantil, por lo que ambas poblaciones de estudio son similares.

3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

3.1. Grupo de estudio

Adolescentes con antecedente de gran prematuridad (menores de 32⁰ semanas de edad gestacional), nacidos entre los años 2003 y 2004 en los hospitales del estudio.

3.2. Grupo de comparación

Adolescentes con antecedente de prematuridad moderada (edad gestacional 32¹ – 34⁰ semanas) y tardía (edad gestacional 34¹ – 36⁶) nacidos entre los años 2003 y 2004 en los hospitales del estudio.

3.3. Criterios de exclusión

Se consideraron criterios de exclusión la presencia de los siguientes datos:

- Retraso mental
- Tetraplejía o cualquier otra patología incapacitante para el estudio de función pulmonar
- Antecedente de cirugía torácica que implique resección pulmonar
- Antecedente de cardiopatía congénita compleja (no se incluye en este criterio: foramen oval permeable, comunicación interauricular, comunicación interventricular, ductus arterioso persistente)
- Distancia geográfica más allá de los límites de la Comunidad Autónoma (criterio de exclusión relativo)
- Negativa de padres y/o pacientes a participar en el estudio.

3.4.Reclutamiento

La población de estudio fue obtenida del registro de partos del Hospital Universitario Severo Ochoa y Hospital Universitario Clínico San Carlos de los años 2003 y 2004. Se obtuvo un listado de grandes prematuros y otro de prematuros moderados y tardíos.

Por orden cronológico de nacimiento, se contactó telefónicamente con las familias para seleccionar a los interesados, con los que se concertó una cita para realizar el estudio.

Cada caso de gran prematuro se emparejó con un control de prematuro moderado-tardío.

4.DESARROLLO DEL ESTUDIO

La valoración se realizó en el hospital en una única visita. Antes de iniciar el estudio, se entregó a los padres o tutores legales el consentimiento informado escrito (anexo 2) y a los pacientes el consentimiento informado adaptado al menor (anexo 3).

4.1 Identificación del paciente y recogida de antecedentes perinatales

Todos los datos fueron recogidos en un registro independiente de forma anónima, siguiendo las recomendaciones respecto a la confidencialidad del Reglamento Europeo General de Protección de Datos 2016/679 y en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos las recomendaciones internacionales recogidas en la declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores.

Los datos perinatales se extrajeron de la historia clínica de cada paciente antes de la visita. En caso de faltar algún dato, se completó durante la anamnesis. Los datos se recopilaron en el cuaderno de recogida de datos (anexo 5).

4.2 Anamnesis

En la visita se cumplimentó un cuestionario que recoge datos epidemiológicos, antecedentes familiares de asma y atopia, exposición al tabaco, clínica respiratoria hasta el momento del estudio, necesidad de ingreso y tratamientos recibidos (anexo 5).

La presencia de síntomas de asma se valoró utilizando el cuestionario ISAAC de síntomas de asma para niños de 13-14 años, cuya versión traducida al español ha sido validada y empleada en un gran número de niños en nuestro país(113) (anexo 6).

5.PRUEBAS RESPIRATORIAS Y CARDIOLÓGICAS

5.1. Medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO})

Se realizó empleando el medidor portátil NiOx VERO (Aerocrine AB, Suecia) siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) y de la Sociedad Torácica Americana (ATS) de 2005(114). Con el sujeto en sedestación y empleando pantalla incentivadora, se realizó inspiración profunda a través de boquilla con filtro hasta la capacidad pulmonar total, seguida de espiración con flujo controlado (50 ml/s), obteniendo el valor de FE_{NO} de forma automática.

5.2. Medición de la presión arterial

Se realizó empleando el medidor automático oscilométrico Philips Sure Signs VS3. Los pacientes permanecieron sentados en los 5 minutos previos a la medición. La medición se realizó sobre el brazo no dominante, seleccionando el manguito según el tamaño del brazo y colocando el brazo a la altura de la aurícula derecha. Se realizaron dos mediciones, obteniendo la media de ambas. Se calcularon percentiles y desviaciones estándar según los estándares de National High Blood Pressure Education Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (115).

5.3. Pruebas de función respiratoria

Se realizó espirometría forzada con prueba broncodilatadora siguiendo las recomendaciones de la ERS y de la ATS de 2005 (116). Se empleó el espirómetro portátil *Easy on-PC*.

Previamente se comprobó que el paciente no presentara broncoespasmo ni hubiera precisado tratamiento broncodilatador en las 24 horas previas. Se emplearon los siguientes criterios de calidad: inspección de curvas de 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 dos maniobras aceptables con una diferencia menor al 5%. Se consideró la mejor curva aquella con la mayor suma de FVC y FEV₁. Se eligieron los mejores valores de FEV₁ y FVC, aunque procediesen de curvas distintas.

Se registraron los siguientes datos: capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada (FEV₁/FVC) y máximo flujo espiratorio entre el 25 y 75% de la capacidad vital forzada (FEF₂₅₋₇₅). Se obtuvieron los valores absolutos y los porcentajes sobre el valor predicho para la edad, sexo y talla de cada sujeto. Los patrones de referencia empleados para establecer los valores teóricos fueron los de Zapletal (117). Se calcularon los percentiles y el z score a través de *Global Lung Function Initiative* (118). Se repitió la espirometría a los 15 minutos de administrar 400 mcg de salbutamol inhalado con cámara espaciadora. Se consideró prueba broncodilatadora positiva si presentaba reversibilidad en la obstrucción al flujo aéreo, definida como un cambio en FEV₁ superior al 12% sobre el valor basal (116).

5.4. Estudio de sensibilización a neumoaérgenos

Se realizó mediante pruebas cutáneas (*prick test*) empleando una batería de extractos alérgicos estandarizados (ALK-Abelló, Madrid, España), siguiendo las recomendaciones de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica(119). Previamente se comprobó que el paciente no hubiera recibido en los 7 días anteriores al estudio tratamiento con antihistamínicos orales ni corticoides tópicos. Asimismo, se descartaron lesiones en la zona de punción tales como dermatitis atópica activa, urticaria o dermografismo.

Se realizó una punción a través de una gota de extracto alérgico colocado en la cara anterior del antebrazo con una lanceta introducida perpendicularmente con una profundidad de 1 mm. Se testó un control positivo (histamina) y un control negativo (suero salino fisiológico). El resultado se interpretó a los 15 minutos de su aplicación. Se consideró resultado positivo una pápula con diámetro medio >3 mm respecto al control negativo.

La batería de extractos alérgicos incluía: *Dermatophagoides pteronyssimus*, *Dermatophagoides farinae*, *Alternaria*, mezcla de pólenes de gramíneas (*Dactylis glomerata*, *Festuca elatior*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis*, *Phleum pratense*), plátano, olivo y epitelios de perro, gato y caballo.

5.5. Ecocardiograma

Se realizó valoración de morfología y función cardíacas siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía Pediátrica y Cardiopatías Congénitas(120). Se empleó un ecógrafo modelo Vivid Pro 7 (General Electric Healthcare, Estados Unidos), con sonda transductor 3 MHz y registro

electrocardiográfico simultáneo. Los valores Doppler se obtuvieron de la media de 3 ciclos cardíacos consecutivos para evitar la variación respiratoria.

-Posición del paciente: la mayor parte del estudio se realizó en decúbito lateral izquierdo a 45-60 ° (planos paraesternal y apical). Cuando la imagen lo requería (plano subcostal y supraesternal), se colocó al paciente en decúbito supino.

-Sincronismo con el ciclo cardíaco a través de ECG de superficie.

-Ajuste de ganancia y compresión según las características de cada paciente.

-Velocidad de muestreo de modo M y curvas Doppler: 70-150 mm/s.

-Límite Nyquist del modo Doppler color: 70-100 mm/s.

Se calcularon z score según las referencias de Pettersen et al. (121), Eidem et al. (122) y Cui et al. (123).

6. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Las variables analizadas fueron:

6.1. Historia materna y obstétrica:

-Edad materna durante el embarazo (años).

-Tabaquismo materno durante la gestación (sí/no).

-Gestación múltiple (sí/no).

-Diagnóstico prenatal de crecimiento intrauterino retardado (sí/no).

-Preeclampsia (sí/no).

-Corticoides antenatales (completo si recibe dos dosis de corticoides/incompleto si recibe una dosis de corticoides / no).

-Corioamnionitis (sí/no).

6.2.Periodo neonatal

-Sexo (mujer/hombre).

-Edad gestacional calculada a partir de fecha de última menstruación o estimación ecográfica (semanas).

-Peso recién nacido (gramos, percentil y z score de peso de recién nacido calculados a partir de los estándares de Fenton 2013 (124)).

-Tipo de parto (eutócico/instrumental/cesárea).

-APGAR 1 y 5 minutos: puntuación 1 a 10

-Tipo de reanimación precisada al nacimiento: ninguna/aspiración de secreciones/presión espiratoria continua en la vía aérea/ventilación con presión positiva intermitente/intubación/masaje /fármacos.

-Administración de surfactante (sí/no). Número de dosis totales de surfactante. Edad en el momento de administración de la primera dosis (horas).

-Ventilación mecánica no invasiva (VMNI) (sí/no). En caso afirmativo: tipo (CPAP/BiPAP) y duración total (días).

-Ventilación mecánica invasiva (VMI) (sí/no). En caso afirmativo: tipo (convencional/alta frecuencia) y duración total (días).

-Ventilación de alta frecuencia (VAF) (sí/no).

-Oxigenoterapia (sí/no). En caso afirmativo: tipo (gafas nasales, oxígeno indirecto) y duración total (días).

-Máxima asistencia respiratoria (teniendo en cuenta cualquier tipo de ventilación): PEEP (cmH₂O), PIP (cmH₂O), FiO₂ (porcentaje), duración total (días).

-Vitamina A (sí/no).

-Sepsis (sí/no). Se definió sepsis clínica como la presencia de clínica compatible con infección y positividad de parámetros de laboratorio (recuento leucocitario/reactantes de fase aguda) y sepsis confirmada si se aisló germen patógeno en el hemocultivo. En caso afirmativo: precoz (si aparece en los primeros 3 días de vida) / tardía (si aparece más allá de los 3 días de vida).

-Diagnóstico de enfermedad respiratoria: ninguno/ enfermedad de membrana hialina/ taquipnea transitoria del recién nacido/ síndrome de aspiración meconial/ neumonía/ neumotórax.

-Diagnóstico de ductus arterioso persistente (DAP) (sí/no). Se definió ductus arterioso persistente cuando esta estructura permanece abierta más allá de las 72 horas de vida. En caso afirmativo: necesidad de tratamiento (sí/no), edad de tratamiento (días), tipo de tratamiento (indometacina/ibuprofeno/paracetamol/cirugía).

-Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (sí/no).

-Diagnóstico de DBP (sí/no). En caso afirmativo: gravedad (leve/moderada/grave) y necesidad oxigenoterapia domiciliaria (sí/no). El diagnóstico y la de gravedad se establecieron según los criterios diagnósticos de la NICHD 2000 (30,31).

6.3. Antecedentes familiares

-Asma en padre/madre (sí/no). Diagnóstico médico de asma o empleo de fármacos para el asma en los últimos 5 años.

-Atopia en padre/madre (sí/no). Diagnóstico médico de rinitis alérgica/dermatitis atópica en algún momento de la vida.

-Asma en hermanos (sí/no). Diagnóstico médico de asma o empleo de fármacos para el asma en los últimos 5 años.

-Atopia en hermanos (sí/no). Diagnóstico médico de rinitis alérgica/dermatitis atópica en algún momento de la vida.

-Tabaquismo familiar (sí/no).

6.4. Seguimiento

- Edad (años).

- Peso (kg) y talla (cm). Percentil y desviación estándar según gráficas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud.

- Índice de masa corporal (IMC): peso (kg)/cuadrado de la talla (m²).
- Presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) (mmHg).
- Asistencia a guardería en los dos primeros años de vida (sí/no).
- Lactancia materna (LM) (sí/no). Duración (meses).
- Administración de Palivizumab en el primer año de vida (sí/no).
- Diagnóstico no invasivo de hipertensión pulmonar en primer año de vida (HP) (sí/no). Se consideró hipertensión pulmonar si la presión sistólica estimada en la arteria pulmonar es > 35 mmHg.
- Resultados del cuestionario de síntomas de asma ISAAC.
- Asma actual (sí/no). Se consideró que un paciente presentaba asma actual si su respuesta a la pregunta número 2 del cuestionario de síntomas de asma ISAAC fue afirmativa. Asma en algún momento (sí/no): se consideró que un paciente había presentado asma en algún momento si su respuesta a la pregunta número 6 del cuestionario de síntomas de asma ISAAC fue afirmativa.
- Ingresos por motivo respiratorio (sí/no). En caso afirmativo: menos de 3 ingresos/ más de 3 ingresos.
- Ingresos en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) (sí/no).
- Empleo de fármacos para controlar síntomas respiratorios por periodos superiores a 3 meses (sí/no).
- Síntomas con ejercicio (sí/no).

6.5. Pruebas cutáneas de sensibilización a neuroalérgenos

- Hongos (sí/no), ácaros (sí/no), pólenes (sí/no), epitelios de animales (sí/no).

6.6. Medición de óxido nítrico exhalado (FE_{NO})

- Fracción exhalada de óxido nítrico (partes por billón, ppb).

6.7. Función respiratoria

- FEV₁ basal: valor absoluto (litros), porcentaje sobre valor teórico, z score.
- FEV₁ post broncodilatación: valor absoluto (litros), porcentaje sobre valor teórico, z score.
- FVC basal: valor absoluto (litros), porcentaje sobre valor teórico, z score.
- FEF₂₅₋₇₅: valor absoluto (litros/segundo), porcentaje sobre valor teórico, z score.

6.8. Morfología y función cardíaca

- Morfología ventrículo derecho: diámetro basal, diámetro medio, longitud (mm).
- Función sistólica ventrículo derecho: TAPSE (mm), fracción de acortamiento del área (porcentaje), onda S' (cm/s).
- Función diastólica ventrículo derecho: onda E (cm/s), onda A (cm/s), relación E/A, onda E', relación E/E'.
- Función global ventrículo derecho: índice MPI por doppler tisular.
- Estimación de presión sistólica pulmonar (mmHg). Se realizará siempre que sea posible a partir de insuficiencia tricuspídea o cortocircuitos (comunicación interventricular o ductus arterioso).
- Morfología ventrículo izquierdo: diámetro diastólico (mm), septo interventricular (mm), pared posterior (mm).
- Función sistólica ventrículo izquierdo: fracción de acortamiento (porcentaje), fracción de eyección (porcentaje), onda S' (cm/s).
- Función diastólica ventrículo izquierdo: onda E (cm/s), onda A (cm/s), relación E/A, onda E', relación E/E'.
- Función global ventrículo izquierdo: índice MPI por doppler tisular a nivel septal y lateral.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el cálculo del tamaño muestral se estimó que la prevalencia de asma (respuesta afirmativa de la pregunta 2 del cuestionario ISAAC) en la población de niños con EG menor de 32 semanas sería de 25% (125), mientras que en los mayores de esta EG sería del 10%, similar a la población general (126). Asimismo, se consideró un error alfa de 0,05 con una potencia estadística del 80%. Con estos datos el cálculo de tamaño muestral estimado es de 98 casos por cada grupo.

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas en los grupos de comparación. Las variables cualitativas se describieron empleando frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se describieron utilizando media y desviación estándar (DE) en variables que seguían una distribución normal y mediana y rango intercuartílico (RIQ) en variables que no seguían una distribución normal.

Para la comparación entre grupos de variables cualitativas se empleó el test X^2 o el test exacto de Fisher. En el caso de variables cuantitativas, se empleó el test de la T de Student o el test U de Mann-Whitney.

Para evaluar la asociación independiente de las variables clínicas y epidemiológicas, incluyendo variables perinatales, que en el análisis bivariado se relacionaron de forma significativa con la situación funcional respiratoria y cardiovascular se empleó la regresión lineal múltiple y logística.

Se consideró significativo un valor $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron empleando el paquete estadístico SPSS (versión 24).

IV.RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1. Descripción general de la muestra

En el Hospital Severo Ochoa nacieron en 2003 y 2004 un total de 3289 y 2631 recién nacidos vivos (RNV) respectivamente. De ellos, 51 fueron menores de 32 semanas de EG en 2003 y 49 en 2004 (constituyendo el 1,5% y 1,8% del total de nacimientos respectivamente). Del total de menores de 32 semanas de EG, fallecieron 15 pacientes (9 en 2003 y 6 en 2004). De los 85 pacientes que cumplían criterios de inclusión, 43 accedieron a participar en el estudio. Se contactó con 72 pacientes del grupo de PMT que accedieron a participar en el estudio.

Para completar el tamaño muestral se contó con la colaboración del Hospital Clínico San Carlos, de donde procedían 33 pacientes (22,3% del total de la muestra), de los cuales 31 eran grandes prematuros y 2 PMT.

Por tanto, se incluyeron en el estudio 74 menores de 32 semanas y 74 mayores de 32 semanas. En la siguiente figura se muestra el diagrama de flujo de los pacientes incluidos (figura 13).

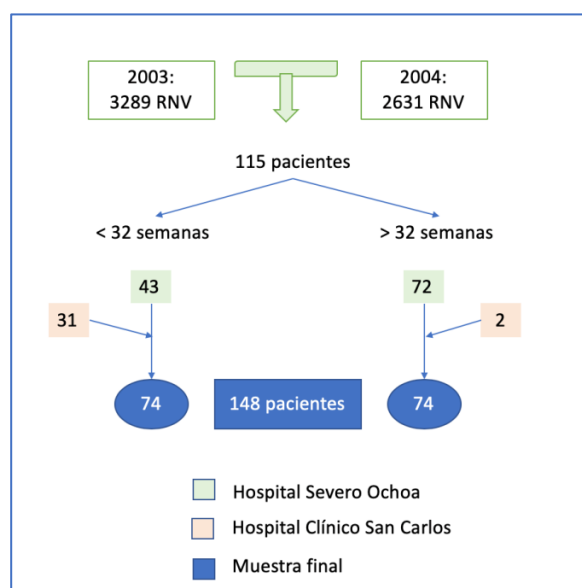


Figura 13. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio

RESULTADOS

La distribución por semanas de EG de todos los pacientes incluidos en el estudio se muestra en la figura 14.

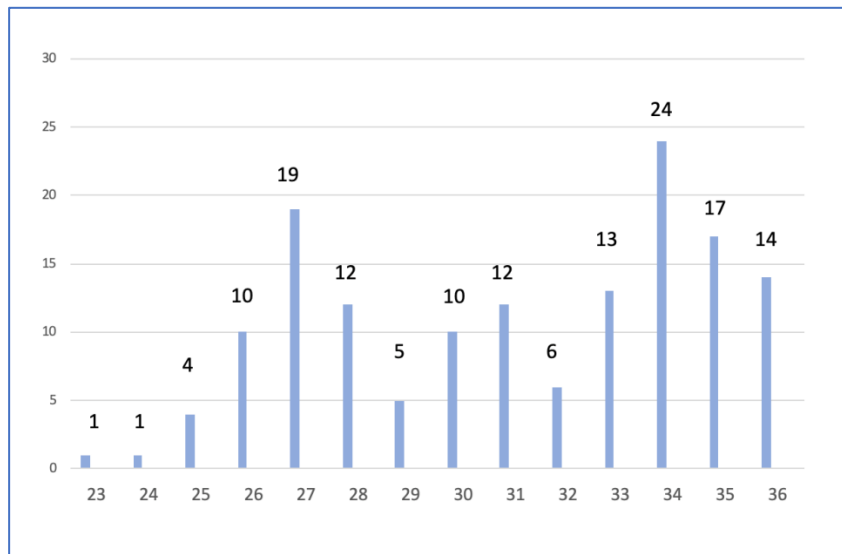


Figura 14. Distribución de pacientes según la edad gestacional al nacimiento

Todos los pacientes con antecedente de DBP eran grandes prematuros, 9 procedían del Hospital Severo Ochoa y 12 del Hospital Clínico San Carlos. De ellos, 12 tenían diagnóstico de DBP leve, 8 DBP moderada y 1 DBP grave (figura 15).

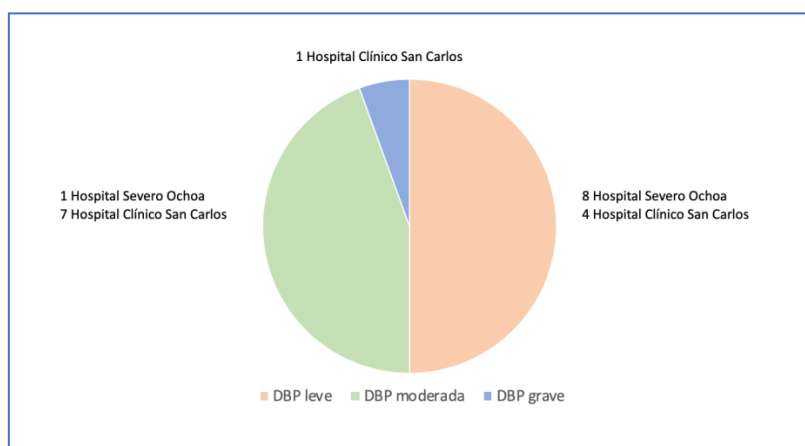


Figura 15. Distribución de pacientes con displasia broncopulmonar (DBP) según su gravedad

La edad media de los pacientes en el momento de realizar el estudio fue de 14,12 años (12,7-15,3).

RESULTADOS

La muestra estaba compuesta por 74 varones y 74 mujeres distribuidos de la siguiente forma (tabla 1):

Tabla 1. Distribución por sexo y edad gestacional

	< 32 semanas	>32 semanas
Mujeres	38	36
Varones	36	38

2. Grandes prematuros: comparación de pacientes con DBP y sin DBP

Se describe en este apartado el grupo de pacientes grandes prematuros y se analizan las diferencias entre aquellos que desarrollaron DBP frente a los que no lo hicieron.

Se incluyeron un total de 74 grandes prematuros, de los cuales 53 (72%) no desarrollaron DBP y 21 (28%) sí lo hicieron. De estos 21, 12 (16%) tenían diagnóstico de DBP leve, 8 (11%) moderada y 1 (1%) grave (figura 16).

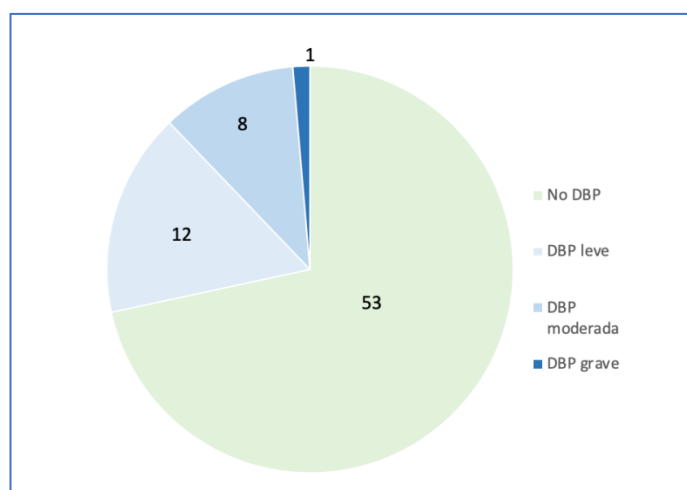


Figura 16. Distribución de grandes prematuros según el diagnóstico de displasia broncopulmonar (DBP)

RESULTADOS

No se observaron diferencias en cuanto a la distribución por sexos en ambos grupos. En el grupo sin DBP 28 (52,8%) fueron mujeres y 10 (47,8%) en el grupo con DBP (figura 17).

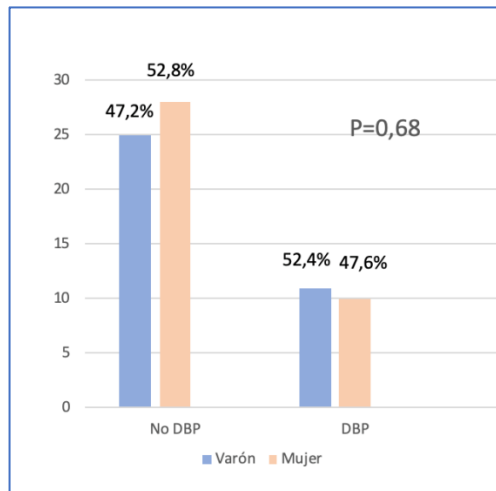


Figura 17. Distribución por sexo de grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

2.1. Antecedentes prenatales

No se encontraron diferencias en cuanto a los antecedentes prenatales estudiados en ambos grupos. Los datos quedan resumidos en la tabla 2.

Eran gestaciones múltiples el 30% en el grupo sin DBP y el 28% en el grupo con DBP. Tenían diagnóstico obstétrico de CIR el 5,6% de los niños sin DBP y el 14,2% de los con DBP. Las gestantes presentaron preeclampsia o HTA en el 24,5% del grupo sin DBP y en el 14,2% de los pacientes con DBP. El tabaquismo materno durante la gestación se reconoció en el 13,2% de los pacientes sin DBP y 19% de los pacientes con DBP. Las gestantes tenían edad avanzada (>35 años) en el 28,3% de los pacientes sin DBP y el 42,9% de los pacientes con DBP.

RESULTADOS

Tabla 2. Antecedentes prenatales de grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

	No DBP n=53	DBP n=21	
Gestación múltiple	16 (30,1%)	6 (28,1%)	p= 0,89
CIR	3 (5,6%)	3 (14,2%)	p= 0,34
Preeclampsia/hipertensión arterial	13 (24,5%)	3 (14,2%)	p= 0,5
Tabaquismo materno	7 (13,2%)	4 (19%)	p= 0,5
Edad materna avanzada	15 (28,3%)	9 (42,9%)	p=0,23

La edad media de las madres durante la gestación era similar en ambos grupos: 32 años (RIQ 8) en el grupo sin DBP y 33 (RIQ 9) años en el grupo con diagnóstico de DBP (p= 0,24) (figura 18).

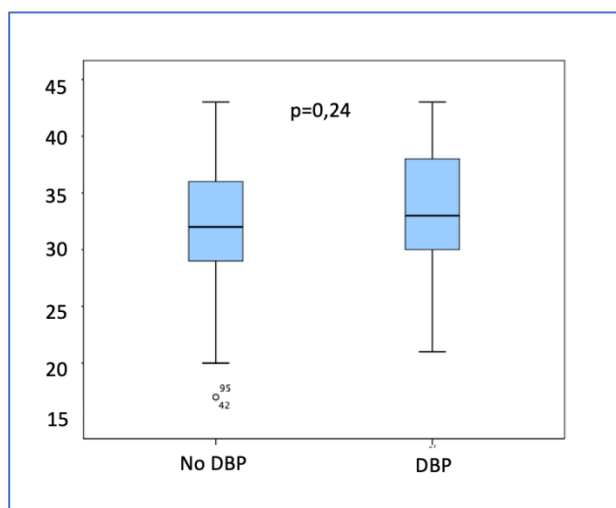


Figura 18. Edad materna durante la gestación de grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

Se administró un ciclo completo de corticoides antenatales en el 58,5% de los niños sin DBP y en el 66,6% de los pacientes con DBP. La maduración pulmonar fue incompleta en el 18,8% y 9,5% de los pacientes sin y con DBP respectivamente. Un 22,2% de los pacientes sin DBP y un 23,8% de los pacientes con DBP no habían recibido ninguna dosis de corticoide antes del parto (p=0,61) (figura 19).

RESULTADOS

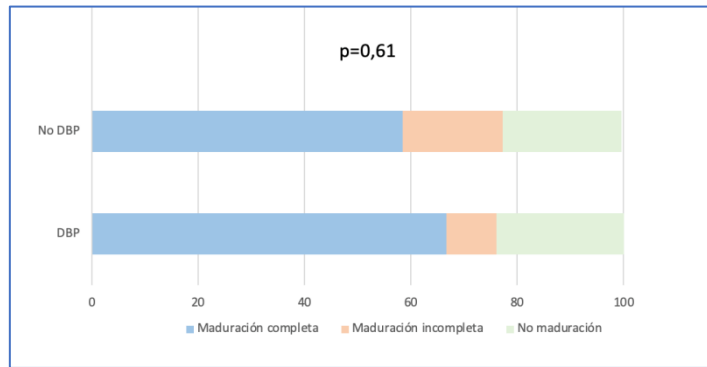


Figura 19. Maduración pulmonar con corticoides antes del parto en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

2.2. Antecedentes neonatales

La mediana de EG al nacimiento del grupo sin DBP fue 28 semanas (RIQ 3), mayor que en el grupo con DBP (26 semanas, RIQ 2) ($p < 0,001$).

El peso al nacimiento fue 1185 g (RIQ 505) en el grupo sin DBP y 770 g (RIQ 220) en el grupo con DBP ($p < 0,01$). El valor z score de peso al nacimiento en el grupo sin DBP fue $0,05 \pm 1,2$ y en el grupo con DBP $-0,55 \pm 1,2$ ($p = 0,09$) (figura 20).

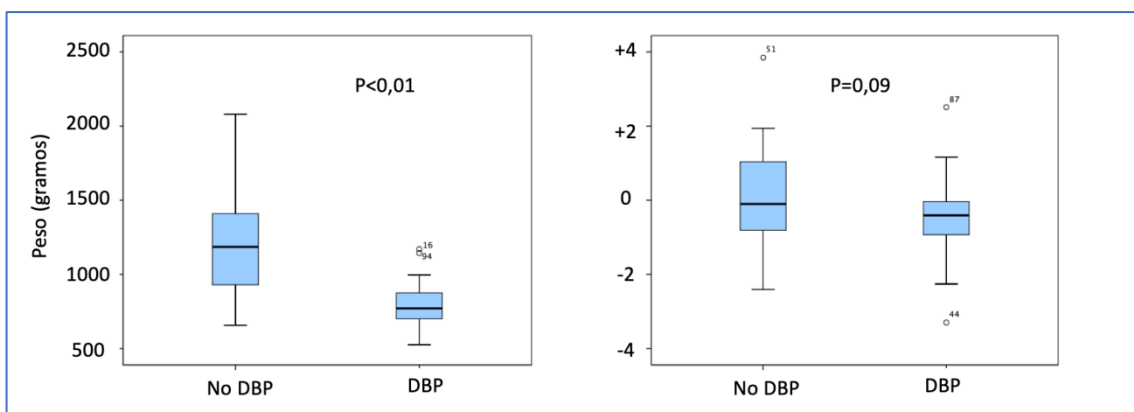


Figura 20. Peso y z score de peso al nacimiento en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

RESULTADOS

En cuanto al tipo de parto, no hubo diferencias entre ambos grupos. En el grupo de pacientes sin DBP, el parto fue eutócico en 22 (41,5%) pacientes, parto instrumental en 3 (5,6%) y cesárea en 28 (58,2%). En el grupo de pacientes con DBP, el parto fue eutócico en 10 (47,6%) de los RN, instrumental en 1 (4,7%) y cesárea en 10 (47,6%) ($p=0,89$) (figura 21).

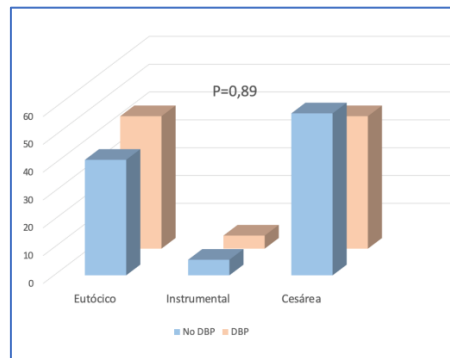
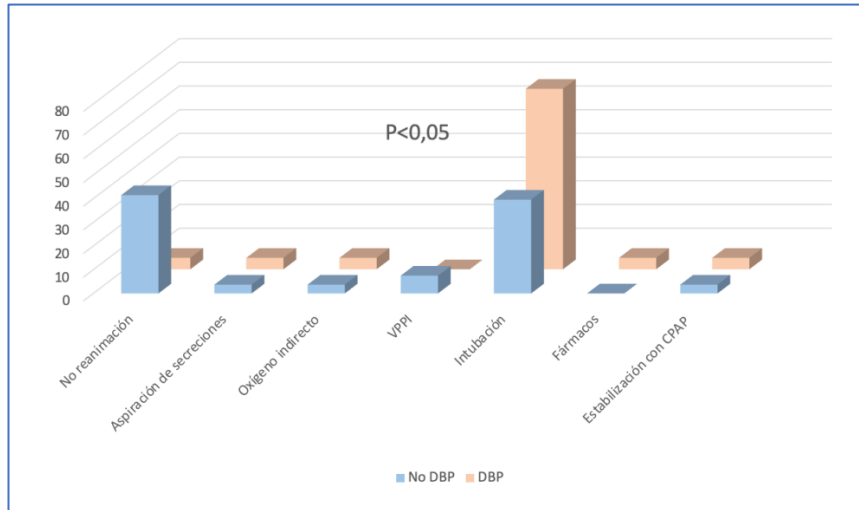


Figura 21. Tipo de parto en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

En el grupo de pacientes sin DBP, la mayoría (22 pacientes, 41,5%) no necesitó ningún tipo de reanimación cardiopulmonar (RCP) al nacimiento. Dos (3,7%) RN necesitaron aspiración de secreciones, 2 (3,7%) administración de O₂ indirecto, 4 (7,5%) ventilación no invasiva con presión positiva intermitente (VPPI) y 21 (39,6%) intubación endotraqueal. Dos (3,7%) pacientes se estabilizaron con CPAP. Ningún paciente precisó fármacos durante la reanimación en paritorio (figura 22).

En el grupo de pacientes con DBP, la mayoría (16 pacientes, 76,2%) requirió intubación endotraqueal en sala de partos. Sólo un RN (4,8%) no precisó ningún tipo de RCP, 1 (4,8%) necesitó aspiración de secreciones, 1 (4,8%) O₂ indirecto y 1 (4,8%) requirió el empleo de fármacos. Un paciente (4,8%) se estabilizó con CPAP en paritorio (figura 22).

RESULTADOS



VPPI: ventilación con presión positiva intermitente, CPAP: presión positiva continua en la vía aérea
 Figura 22. Necesidad y tipo de reanimación al nacimiento en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

Precisaron la administración de surfactante en algún momento 25 (47,2%) de los pacientes sin DBP y 16 (76,2%) de los pacientes con DBP ($p=0,02$, OR 3,6 (IC 95% 1,14-11,2)) (figura 23).

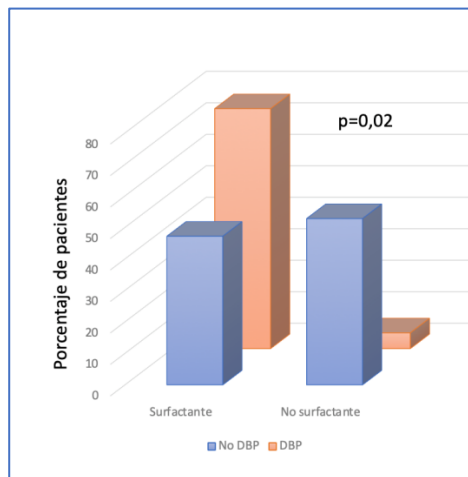


Figura 23. Necesidad de surfactante en algún momento en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

No hubo diferencias en el momento de administración de la primera dosis de surfactante ya que en ambos grupos la mayoría de los pacientes lo recibió en la primera hora de vida.

RESULTADOS

En cambio, sí se encontraron diferencias en cuanto al número de dosis totales de surfactante recibidas. Así, mientras en el grupo sin DBP 29 (54,7%) pacientes no recibieron ninguna dosis de surfactante, 18 (34%) recibieron 1 dosis y 6 (11,3%) recibieron 2 dosis, en el grupo de pacientes con DBP, 4 (19%) niños no precisaron ninguna dosis de surfactante, 12 (57,1%) precisaron 1 dosis y 5 (23,8%) recibieron 2 dosis ($p=0,02$) (figura 24).

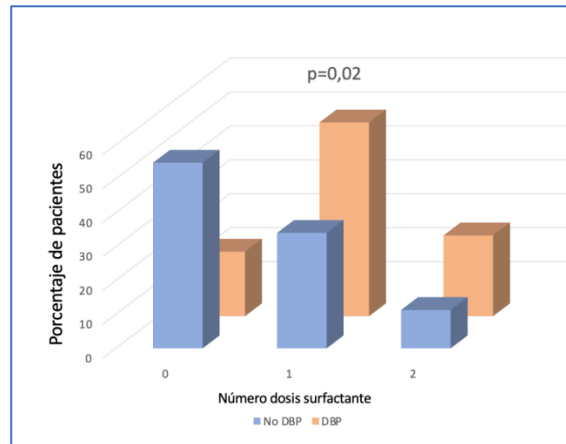


Figura 24. Número de dosis de surfactante recibidas en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

Se administró vitamina A intramuscular a 9 (17%) pacientes del grupo sin DBP y a 10 (47,6%) pacientes del grupo con DBP ($p=0,07$) (figura 25).

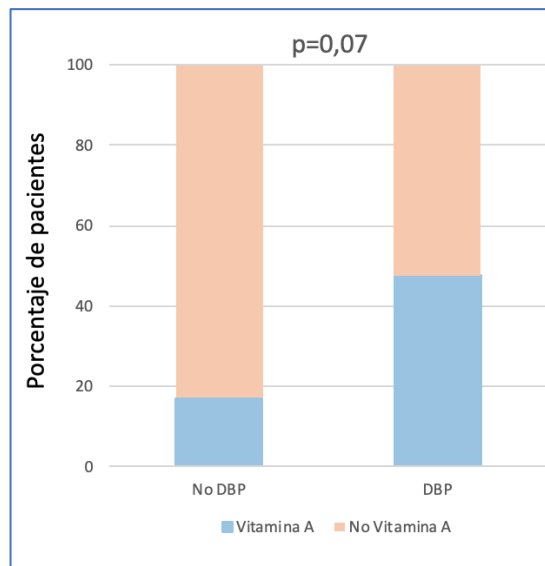


Figura 25. Administración de vitamina A a grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

RESULTADOS

Fueron diagnosticados de sepsis 14 (26,4%) pacientes del grupo sin DBP y 12 (57,1%) pacientes en el grupo con DBP ($p=0,01$). De los pacientes sin DBP, 7 (13,2%) tuvieron sepsis precoz y 7(13,2%) sepsis tardía. De los casos con DBP, 3 (14,2%) tuvieron sepsis precoz y 9 (42,8%) sepsis tardía (figura 26).

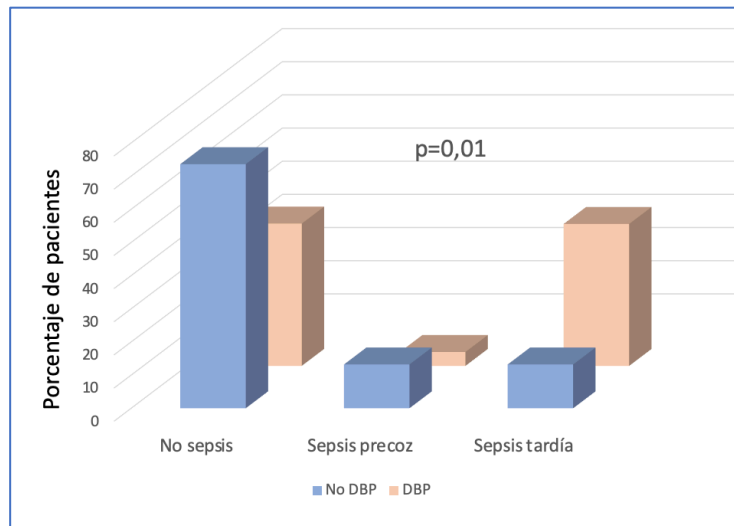


Figura 26. Diagnóstico de sepsis en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

Mientras que ningún paciente del grupo sin DBP tenía diagnóstico clínico de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), en el grupo con DBP 2 (9,5%) pacientes se diagnosticaron de ERGE $p=0,02$, OR 2,2 (IC 95% 1,08-4,8) (figura 27).

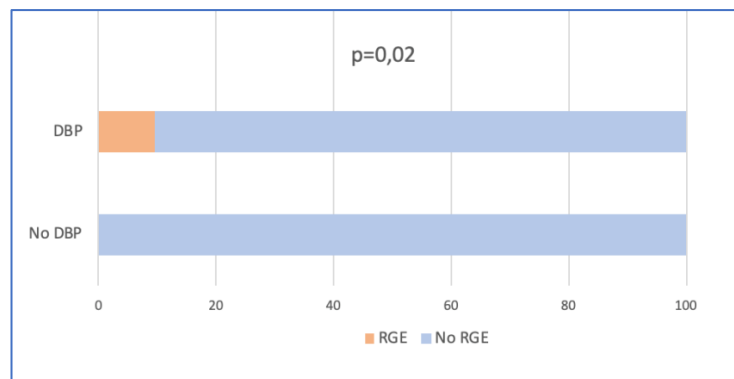


Figura 27. Diagnóstico reflujo gastroesofágico (RGE) en grandes prematuros con y sin displasia broncopulmonar (DBP)

RESULTADOS

Diez (18,9%) pacientes en el grupo sin DBP y 9 (42,9%) pacientes en el grupo con DBP presentaron criterios de DAP hemodinámicamente significativo ($p=0,03$) (OR 3,2 (IC 95% 1,06-9,7) (figura 28).

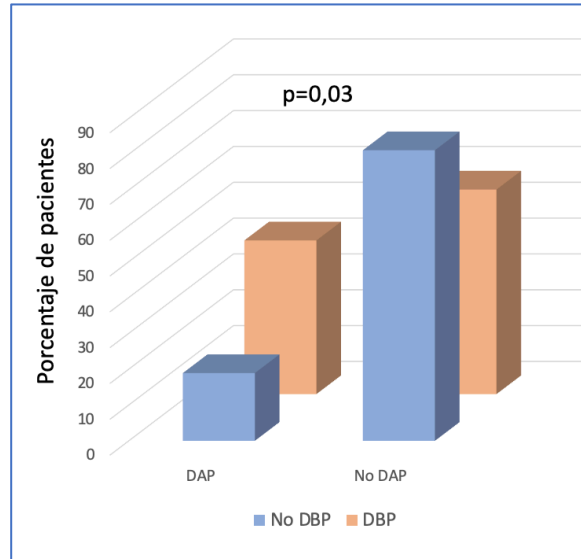


Figura 28. Diagnóstico ductus arterioso persistente (DAP) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

En el grupo de pacientes sin DBP, 44 (83%) no recibieron ningún tratamiento para el cierre del DAP, 7 (13,2%) recibieron indometacina y 2 (3,7%) ibuprofeno. Ningún paciente incluido en este grupo precisó tratamiento quirúrgico. En el grupo de pacientes con DBP, 13 (61,9%) no recibieron ningún tratamiento, 6 (28,5%) indometacina y 2 (9,5%) requirió cierre quirúrgico del DAP ($p=0,03$) (figura 29).

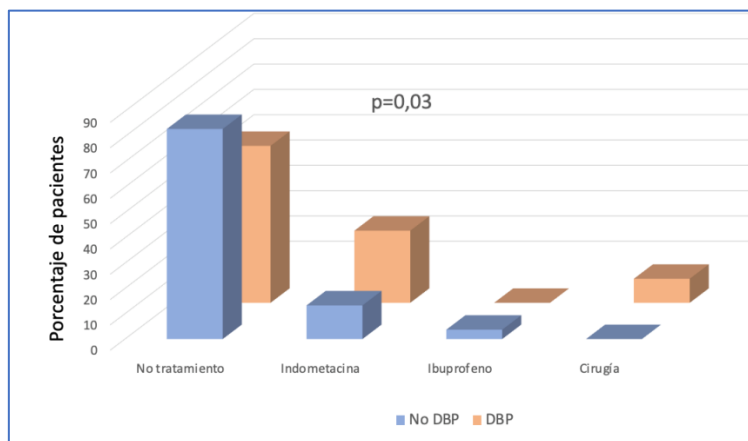
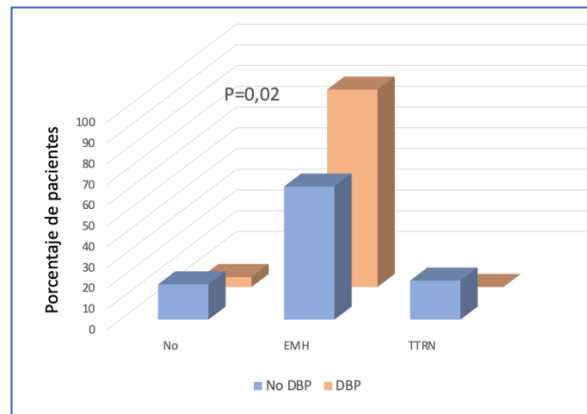


Figura 29. Tratamiento para cierre de ductus arterioso persistente (DAP) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

RESULTADOS

En cuanto al diagnóstico de enfermedad respiratoria tras el nacimiento, en el grupo sin DBP 9 (17%) pacientes no presentaron ninguna patología, 34 (64,2%) fueron diagnosticados de EMH y 10 (18,8%) de taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN). En el grupo con DBP, 1 (4,8%) paciente no presentaron patología inicial y 20 (95,2%) se diagnosticaron de EMH ($p=0,02$) (figura 30).



EMH: enfermedad de membrana hialina, TTRN: taquipnea transitoria del recién nacido
Figura 30. Enfermedad respiratoria neonatal en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

En el grupo de pacientes sin DBP requirieron algún tipo de asistencia respiratoria durante el periodo neonatal 45 (84,9%) pacientes, mientras que en el grupo con DBP lo requirieron todos los pacientes ($p=0,06$) (figura 31).

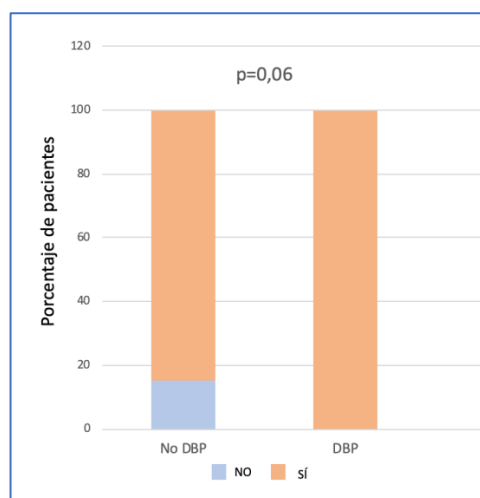


Figura 31. Necesidad de asistencia respiratoria tras el nacimiento en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

RESULTADOS

En el grupo sin DBP requirieron VMNI en algún momento 38 (71,6%) pacientes, mientras que en el grupo con DBP lo hicieron 19 (90,4%) ($p=0,08$) (figura 32). La mediana de duración de la VMNI fue de 1,75 días (RIQ 2,5) en el grupo sin DBP y 7 días (RIQ 15) en el grupo con DBP ($p<0,001$) (figura 33).

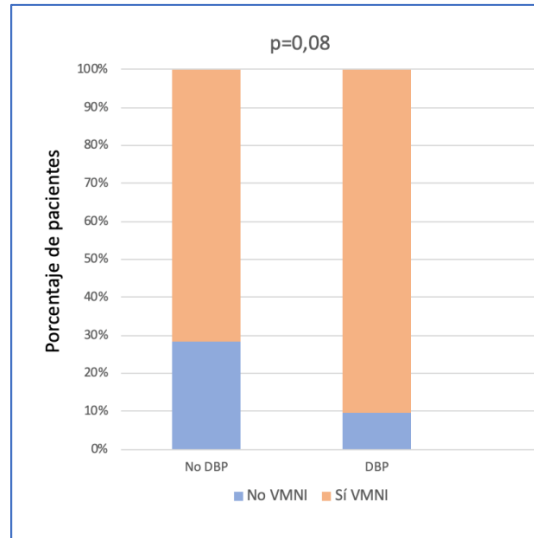


Figura 32. Asistencia respiratoria con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

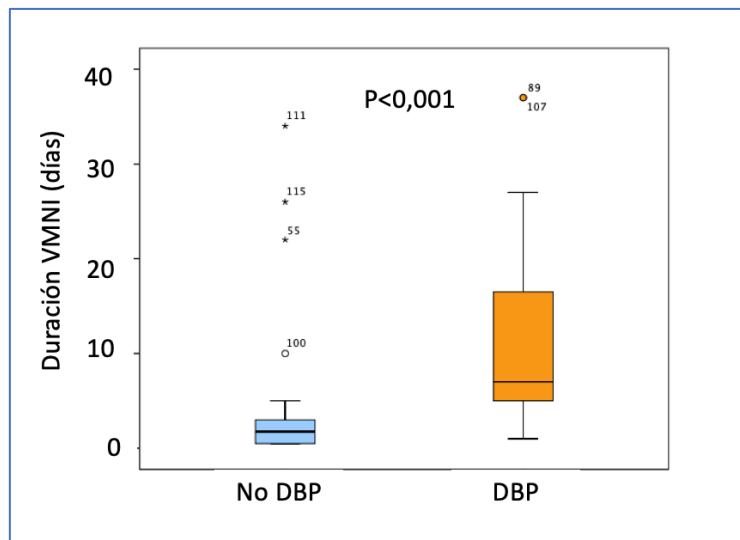


Figura 33. Duración de la asistencia respiratoria con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

RESULTADOS

Precisaron VMI 29 (54,7%) pacientes del grupo sin DBP y 19 (90,4%) del grupo con DBP ($p=0,04$, OR 7,8 (1,6-37)) (figura 34). La mediana de duración de la asistencia respiratoria con VMI fue de 1 día (RIQ 1,5) en el grupo sin DBP y 7 días (RIQ 18) en el grupo con DBP ($p<0,001$) (figura 35).

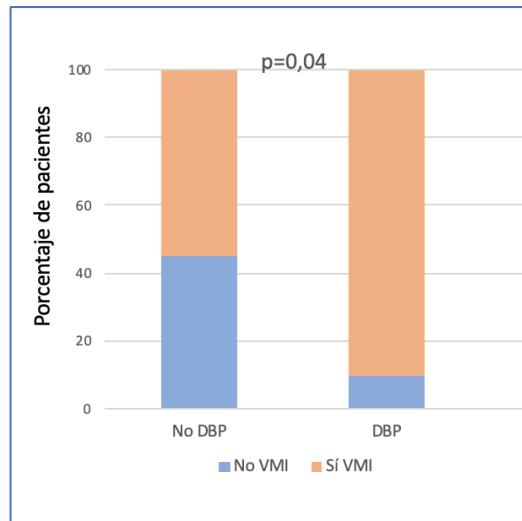


Figura 34. Asistencia respiratoria con ventilación mecánica invasiva (VMI) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

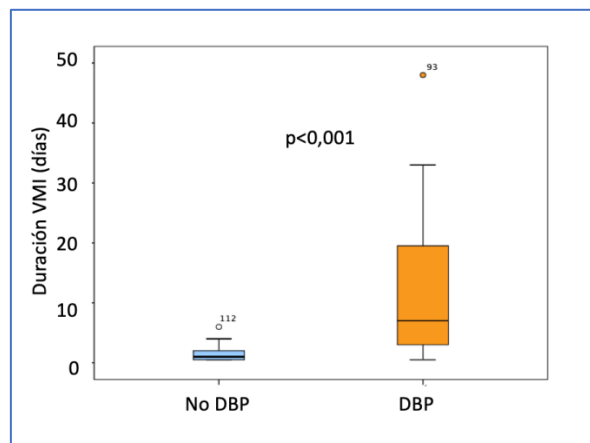


Figura 35. Duración de la asistencia respiratoria con ventilación mecánica invasiva (VMI) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

Requirió ventilación con alta frecuencia (VAF) 1 paciente (4,8%) del grupo con DBP con una duración total de 12 horas. Ningún paciente en el grupo sin DBP precisó este tipo de asistencia respiratoria.

RESULTADOS

Recibieron oxigenoterapia 17 (32%) pacientes en el grupo sin DBP: 16 (30,1%) con gafas nasales y 1 (1,8%) con carpa. En el grupo con DBP, recibieron oxigenoterapia 17 (80,9%) pacientes: 16 (76,2%) lo recibieron mediante gafas nasales y 1 (4,8%) mediante carpa ($p<0,001$) (figura 36). La duración de la oxigenoterapia en el grupo sin DBP fue de 5 días (RIQ 4,35) y en el grupo con DBP fue de 60 días (RIQ 33,5) ($p<0,001$) (figura 37).

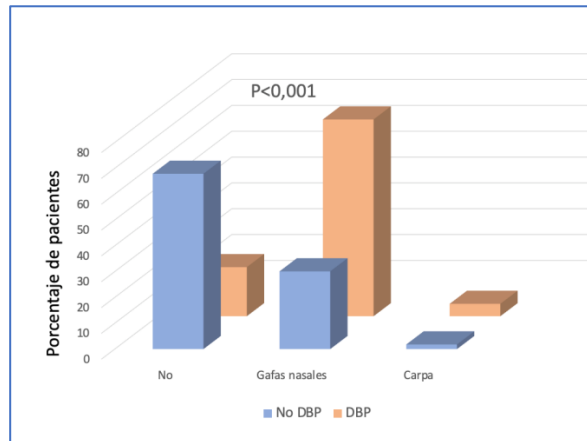


Figura 36. Necesidad de oxigenoterapia y forma de administración en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

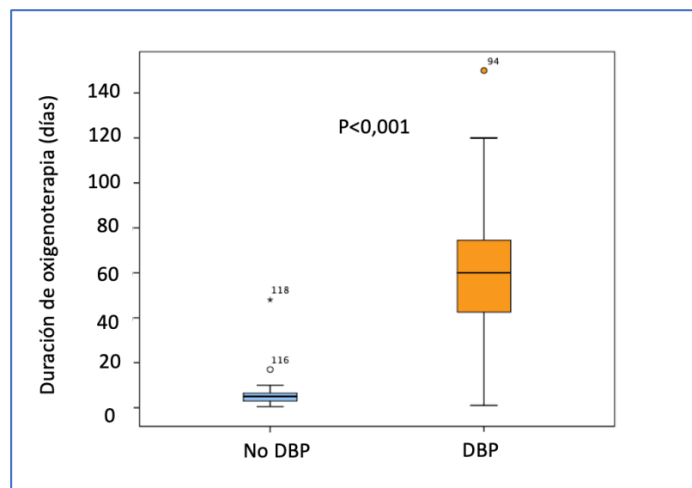


Figura 37. Duración de la oxigenoterapia en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

Los parámetros máximos de asistencia respiratoria empleados con cualquier tipo de dispositivos en los dos grupos se resumen en la tabla 3. La presión positiva al final de la espiración (PEEP) mediana en el grupo sin DBP fue 5 cmH₂O (RIQ

RESULTADOS

1) y en el grupo con DBP 4,5 cmH₂O (RIQ 1) (p=0,65). La presión positiva inspiratoria (PIP) en el grupo sin DBP fue 13,4±4,3 cmH₂O y en el grupo con DBP 15,5±4,7 cmH₂O (p=0,23). La FiO₂ máxima empleada en el grupo sin DBP fue 40% (RIQ 21) y en el grupo con DBP 45% (RIQ 39) (p=0,03). La duración total de asistencia respiratoria fue 3 días (RIQ 8,5) en el grupo sin DBP y 58 días (RIQ 51) en el grupo con DBP (p<0,001).

Tabla 3. Parámetros máximos de asistencia respiratoria en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

	No DBP n=53	DBP n=21	
PEEP máxima (cmH ₂ O) *	5 (RIQ 1)	4,5 (RIQ 1)	p=0,65
PIP máxima (cmH ₂ O) **	13,4±4,3	15,5±4,7	p=0,23
FiO ₂ máxima (%) *	40 (RIQ 21)	45 (RIQ 39)	p=0,03
Duración total (días)*	3 (RIQ 8,5)	58 (RIQ 51)	p<0,001

PEEP: presión espiratoria al final de la espiración, PIP: presión inspiratoria pico, FiO₂: fracción inspirada de oxígeno

*mediana (rango intercuartílico), ** media ± desviación estándar

En el grupo con DBP recibieron tratamiento con corticoides postnatales tres pacientes, dos de ellos con DBP moderada y uno con DBP grave.

2.3. Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares en ambos grupos se resumen en la tabla 4. Nueve (17%) pacientes del grupo sin DBP y 3 (14,3%) pacientes del grupo con DBP tenían antecedente de algún progenitor con diagnóstico médico de asma (p=0,77). Al menos un progenitor tenía diagnóstico de atopia en 22(41,5%) pacientes del grupo sin DBP y 8 (38%) pacientes del grupo con DBP (p=0,78). Tenían algún antecedente de asma entre sus hermanos 14 (26,4%) pacientes del grupo sin DBP y 7 pacientes (33,3%) en el grupo con DBP (p=0,55). Referían tener algún hermano atópico 11 (20,8%) pacientes en el grupo sin DBP y 7 (33,3%) en el grupo con DBP (p=0,25). Algún miembro de la familia

RESULTADOS

era fumador o lo había sido durante la infancia en 21 (39,6%) pacientes del grupo sin DBP y 8 (38,1%) del grupo con DBP ($p=0,9$).

Tabla 4. Antecedentes familiares de grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

	No DBP n=53	DBP n=21	
Padres asma	9 (17%)	3 (14,3%)	$p=0,77$
Padres atopia	22 (41,5%)	8 (38%)	$p=0,78$
Hermanos asma	14 (26,4%)	7 (33,3%)	$p=0,55$
Hermanos atopia	11 (20,8%)	7 (33,3%)	$p=0,25$
Tabaquismo familiar	21 (39,6%)	8 (38,1%)	$p=0,9$

2.4. Variables de seguimiento

En los 2 primeros años de vida acudieron a guardería 33 (62,3%) pacientes en el grupo sin DBP y 10 (47,6%) en el grupo con DBP ($p=0,25$). Recibieron LM 31(58,5%) pacientes en el grupo sin DBP y 14 (66,7%) pacientes en el grupo con DBP ($p=0,51$). En los pacientes que recibieron LM, la mediana de duración de LM fue 1 mes (RIQ 6) en el grupo sin DBP y 2 meses (RIQ 5) en el grupo con DBP ($p=0,98$). En ninguno de los pacientes se estableció el diagnóstico de HP en el primer año de vida. Recibieron profilaxis con palivizumab 5 (9,4%) pacientes del grupo sin DBP y 11 (52,3%) del grupo con DBP ($p<0,001$). Los datos quedan resumidos en la tabla 5.

Tabla 5. Variables de seguimiento de grandes prematuros con y sin displasia broncopulmonar (DBP)

	No DBP n=53	DBP n=21	
Guardería	33 (62,3%)	10 (47,6%)	$p=0,25$
LM	31 (58,5%)	14(66,5%)	$p=0,51$
Duración LM (meses)*	1 (RIQ 6)	2 (RIQ 5)	$p=0,98$
Palivizumab	5 (9,4%)	11 (52,3%)	$p<0,001$

*mediana (rango intercuartílico)

RESULTADOS

2.5. Edad, datos antropométricos y presión arterial

No se observaron diferencias en la edad de los pacientes en ambos grupos en el momento de la inclusión en el estudio: $13,84 \pm 0,6$ años en el grupo sin DBP y $14 \pm 0,6$ años en el grupo con DBP ($p=0,29$).

La mediana de peso en el grupo sin DBP fue 49 kg (RIQ 13,7) y en el grupo con DBP 45 kg (RIQ 12,7) ($p=0,21$), con un valor z score de peso en el grupo sin DBP de $-0,47$ (RIQ 1) y en el grupo con DBP de $-0,68$ (RIQ 1,06) ($p=0,05$). Los datos quedan reflejados en la figura 38.

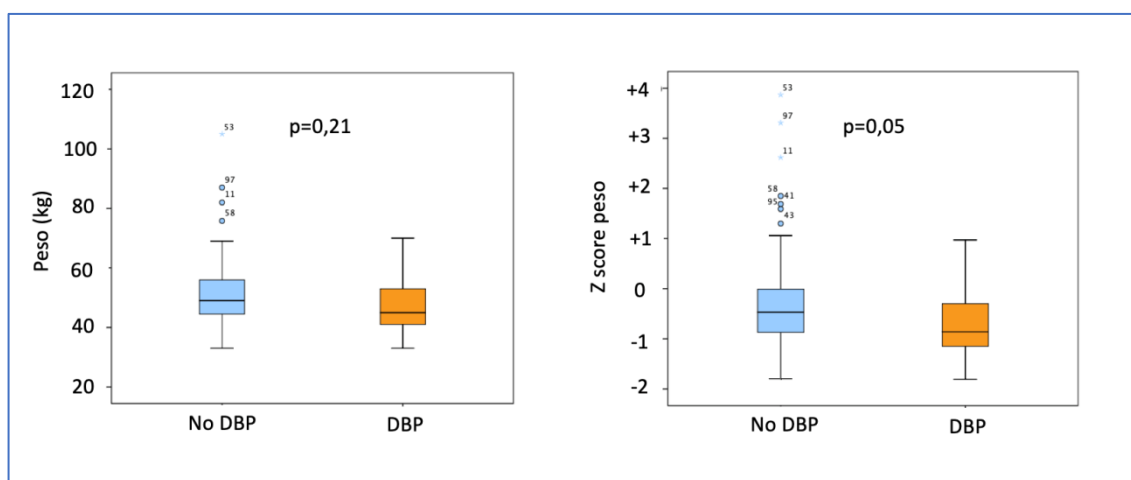


Figura 38. Comparación peso y z score de peso entre grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

La talla media de los pacientes sin DBP fue $160,4 \pm 9,82$ cm y en el grupo con DBP $155,48 \pm 9,17$ cm ($p=0,05$). El z score de talla en el grupo sin DBP fue $-0,16 \pm 1,24$ y en el grupo con DBP $-0,67 \pm 1,24$ ($p=0,12$). Los datos se presentan en la figura 39.

RESULTADOS

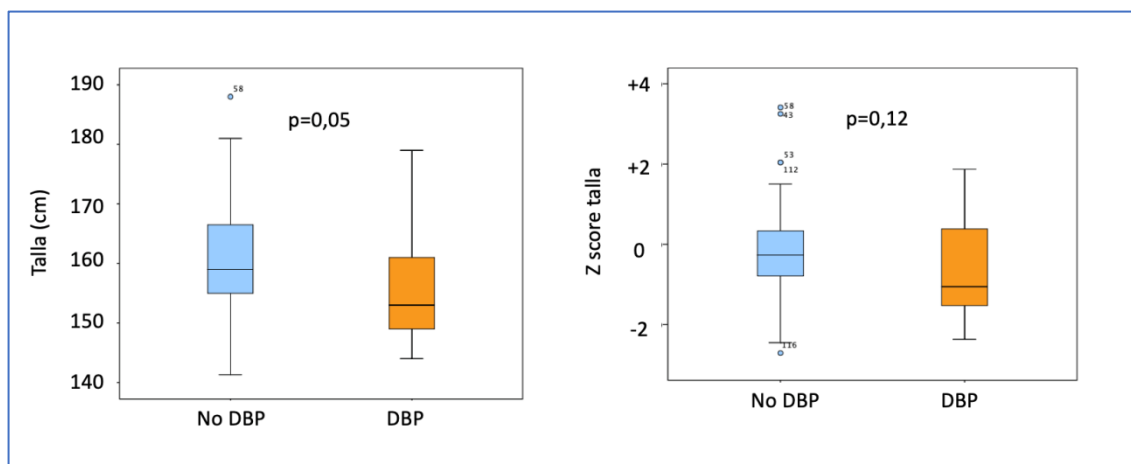


Figura 39. Comparación talla y z score de talla entre grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar DBP

La mediana de IMC en el grupo sin DBP fue 18,5 kg/m²(RIQ 3,97) y en el grupo con DBP 19,7 kg/m² (RIQ 5,19) (p=0,96). El z score de IMC fue -0,41 (RIQ 1,45) y -0,43 (RIQ 1,17) respectivamente (p=0,59). Los datos se representan en la figura 40.

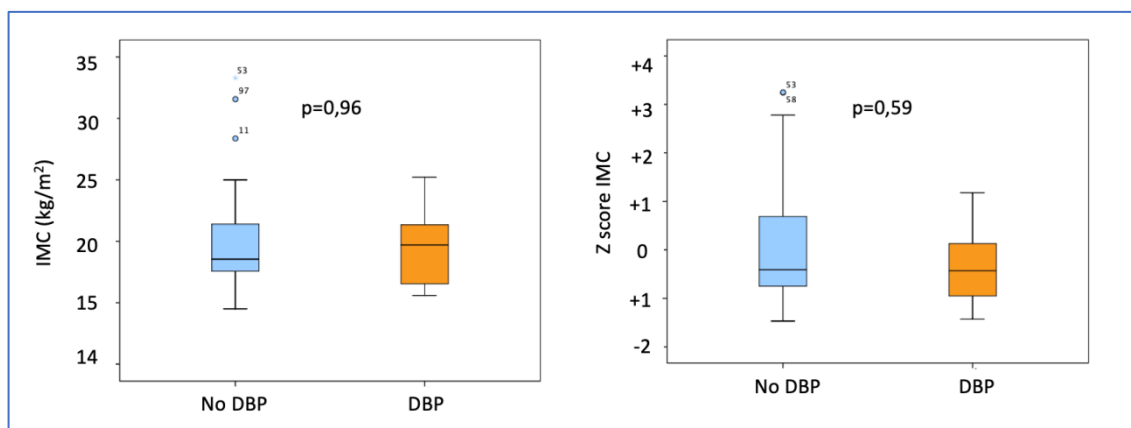


Figura 40. Comparación de índice de masa corporal (IMC) y z score de IMC entre grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

La mediana de PAS en el grupo sin DBP fue 110 mmHg (RIQ 20) y en el grupo con DBP 110 mmHg (RIQ 16) (p=0,59). El z score de PAS fue 0,11± 1,10 y 0,28 ± 0,98 respectivamente (p=0,62). La mediana de PAD en el grupo sin DBP fue 60 mmHg (RIQ 10) y en el grupo con DBP 65 mmHg (RIQ 12) (P=0,26). El z score de PAD fue -0,2 (RIQ 0,99) en el grupo sin DBP y 0,04 (RIQ 0,94) en el grupo con DBP (p=0,44). Los datos se presentan en las figuras 41 y 42.

RESULTADOS

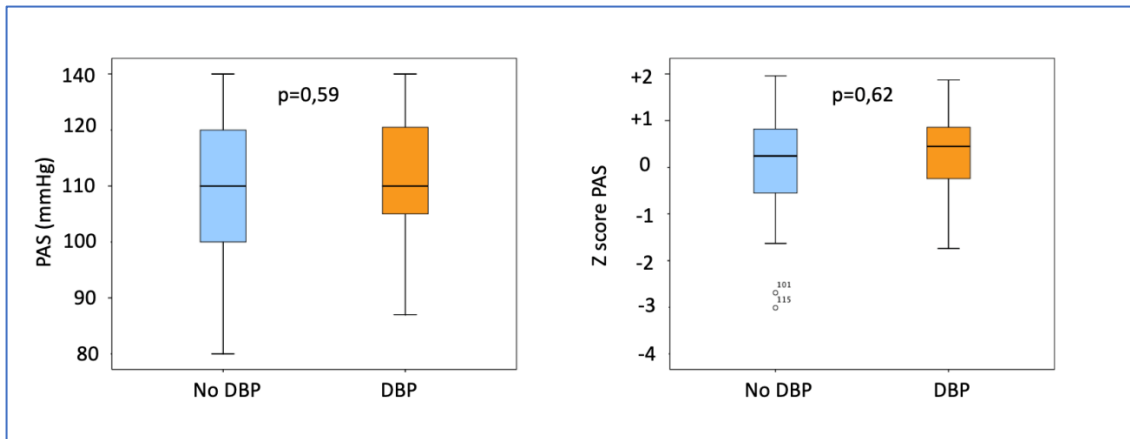


Figura 41. Comparación de presión arterial sistólica (PAS) y z score de PAS entre grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

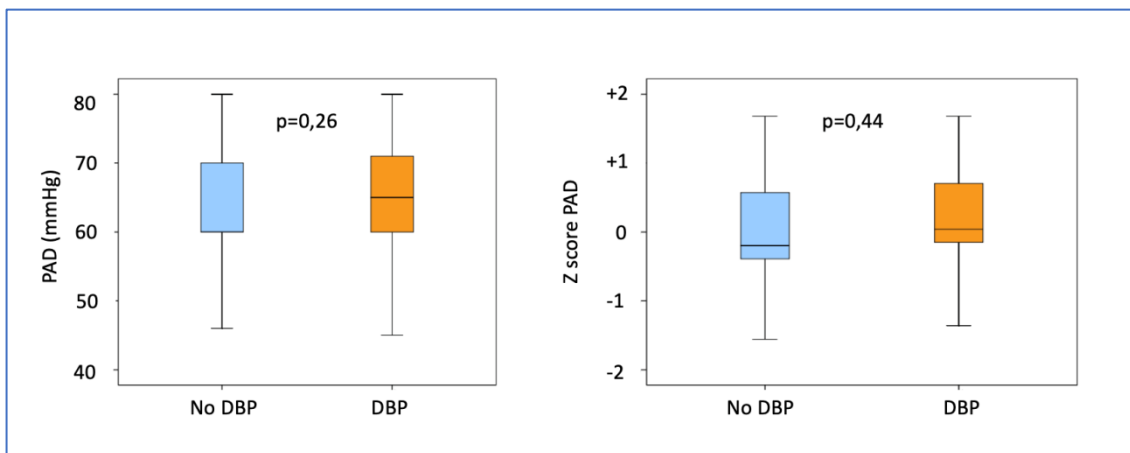


Figura 42. Comparación de presión arterial diastólica (PAD) y z score de PAD entre grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

2.6. Evolución respiratoria

No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto al número de ingresos hospitalarios por motivo respiratorio tras el alta de la Unidad Neonatal. En el grupo sin DBP, 7 (13,2%) pacientes precisaron 3 o más ingresos, 16 (30,2%) habían ingresado en menos de 3 ocasiones y 30 (56,6%) pacientes no precisaron ningún ingreso. En el grupo con DBP, 4 (19%) ingresaron en 3 o más ocasiones, 7 (33,3%) ingresaron en menos de 3 ocasiones y 10 (47,6%) pacientes no precisaron ningún ingreso ($p=0,73$) (figura 43).

RESULTADOS

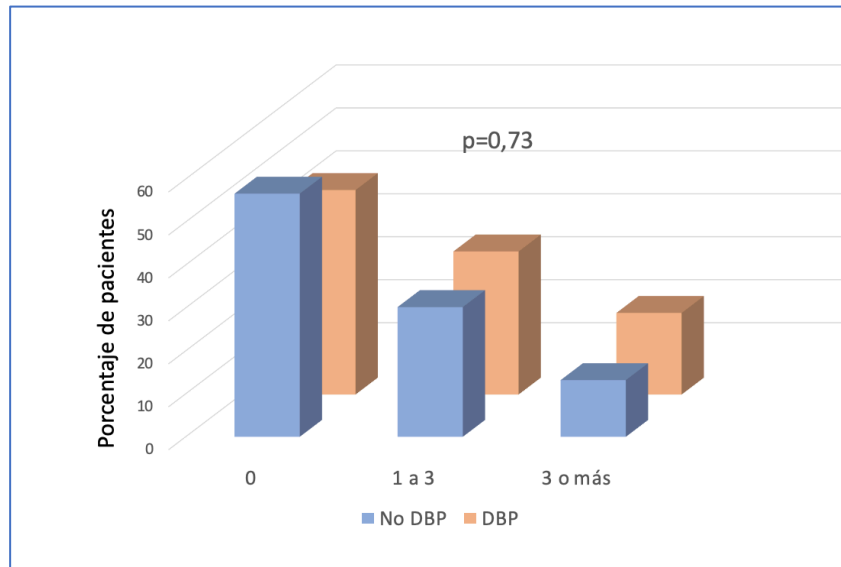


Figura 43. Número de ingresos por motivo respiratorio en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

Requirieron ingreso en UCIP por motivo respiratorio 3 (5,6%) pacientes del grupo sin DBP y 6 (28,5%) pacientes del grupo con DBP $p=0,01$, OR 5,05 (IC 95% 1,4-18,3) (figura 44).

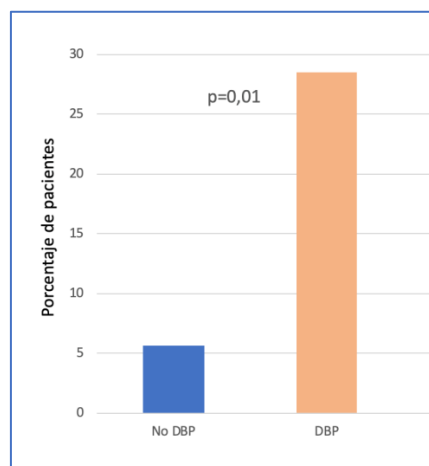


Figura 44. Grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) que requirieron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por motivo respiratorio

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la necesidad de tratamiento médico de mantenimiento para los síntomas respiratorios por periodos superiores a 3 meses. Refirieron haber recibido tratamiento con corticoides inhalados 24 (45,3%) pacientes del grupo sin DBP y 11 (52,4%) pacientes del grupo con DBP

RESULTADOS

($p=0,58$). Recibieron tratamiento con antileucotrienos 13 (24,5%) pacientes en el grupo sin DBP y 3 (14,3%) pacientes en el grupo con DBP ($p=0,33$). Recibieron ambos tratamientos 13 (24,5%) pacientes en el grupo sin DBP y 2 (9,5%) en el grupo con DBP ($p=0,37$).

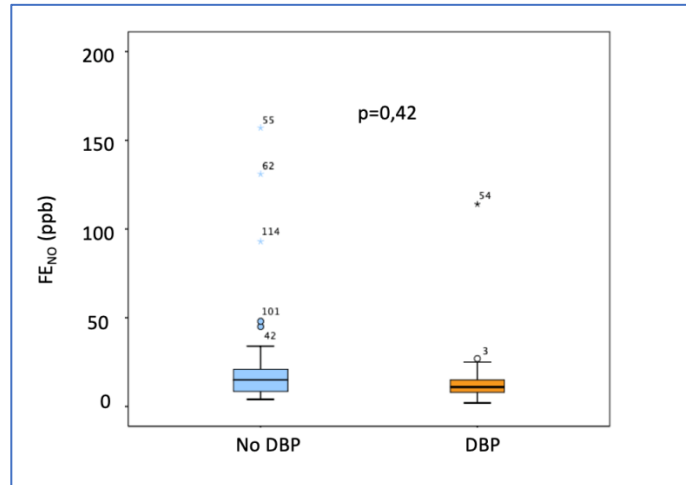
Las respuestas obtenidas de los pacientes de ambos grupos en el cuestionario ISAAC se reflejan en la tabla 6.

Tabla 6. Respuestas obtenidas en el cuestionario ISAAC en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

		No DBP n=53	DBP n=21	
¿Alguna vez has tenido pitos en el pecho en el pasado?	SÍ	33 (62,3%)	18 (85,7%)	$p=0,04$ OR 3,3 (IC95% 1,03-10,8)
	NO	20 (37,7%)	3 (14,3%)	
¿Has tenido silbidos en el pecho en los últimos 12 meses?	SÍ	10 (18,9%)	6 (28,6%)	$p=0,37$
	NO	43(81,1%)	15 (71,4%)	
¿Cuántos ataques de pitos has tenido en los últimos 12 meses?	Ninguno	43 (81,1%)	15 (71,4%)	$p=0,5$
	1-3	6 (11,3%)	5(23,8%)	
	4-12	3 (5,7%)	1 (4,8%)	
	>12	1 (1,9%)	0	
¿Cuántas veces has presentado síntomas nocturnos en los últimos 12 meses?	Nunca	47 (88,7%)	19 (90,5%)	$p=0,82$
	< 1 noche/semana	6 (11,3%)	2 (9,5%)	
	>1 noche/semana	0	0	
¿Los pitos te han interferido con el habla en los últimos 12 meses?	SÍ	6 (11,3%)	2 (9,5%)	$p=1$
	NO	47 (88,7%)	19 (90,5%)	
¿Has tenido alguna vez asma?	SÍ	20 (37,7%)	10 (47,6%)	$p=0,45$
	NO	33 (62,3%)	11 (52,4%)	
¿Has notado pitos al respirar durante o después de hacer ejercicio?	SÍ	4(7,5%)	1 (4,8%)	$p=1$
	NO	49 (92,5%)	20 (95,2%)	
¿Has tenido tos seca por la noche fuera de resfriados en los últimos 12 meses?	SÍ	4 (7,5%)	4 (19%)	$p=0,21$
	NO	49 (92,5%)	17 (81%)	

2.7. Fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) y sensibilización a neumoaérgenos

Los niveles de FE_{NO} fueron similares en ambos grupos. En el grupo sin DBP se detectó una mediana de 15 ppb (partes por billón) (RIQ 14) y en el grupo con DBP 11 ppb (RIQ 9,5) ($p=0,42$) (figura 45).



ppb: partes por billón

Figura 45. Niveles de fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

Las pruebas cutáneas de sensibilización a neumoaérgenos en el grupo sin DBP resultaron negativas en 12 (22,6%) pacientes, positivas en 18 (34%) y no se realizaron en 23 (43,4%). En el grupo con DBP fueron negativas en 6 (28,6%) pacientes, positivas en 3 (14,3%) y no se realizaron en 12 (57,1%). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,24$) (figura 46).

RESULTADOS

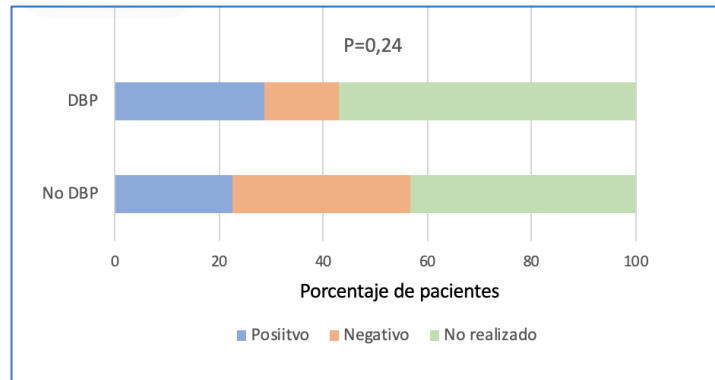


Figura 46. Pruebas de sensibilización a neumoalérgenos en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

De los pacientes en los que las pruebas cutáneas resultaron positivas, uno (3,3%) estaba sensibilizado a ácaros en el grupo sin DBP y uno (11,1%) en el grupo con DBP ($p=0,25$). Resultaron positivas a hongos en 4 (13,3%) pacientes en el grupo sin DBP y ninguno en el grupo con DBP ($p=0,56$); positivas a pólenes en 17 (56,7%) pacientes en el grupo sin DBP y 3 (33,3%) de los pacientes con DBP ($p=0,27$); positivas a epitelios de animales en 10 (33,3%) de los pacientes sin DBP y ninguno del grupo con DBP ($p=0,08$) (figura 47).

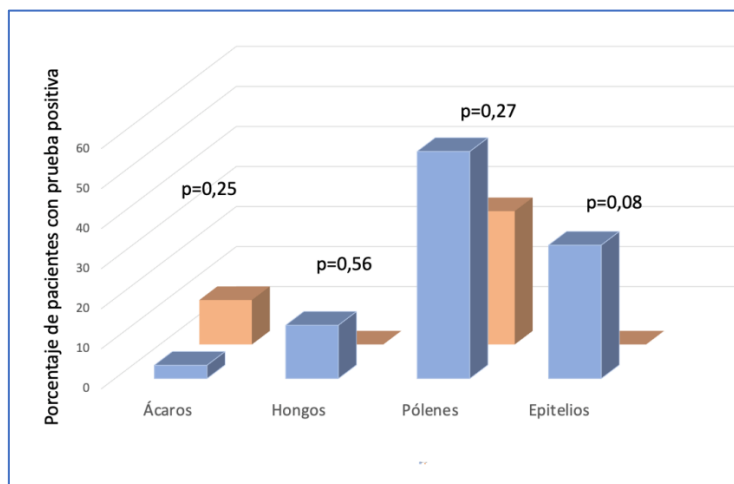


Figura 47. Sensibilización a neumoalérgenos en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

RESULTADOS

2.8. Pruebas de función respiratoria

Los valores obtenidos en la espirometría basal y tras prueba broncodilatadora en ambos grupos de grandes prematuros sin y con DBP quedan reflejados en la tabla 7. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables estudiadas.

Tabla 7. Resultados de espirometría basal y prueba broncodilatadora en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

	No DBP n=53	DBP n=21	
FEV ₁ basal (% predicho) *	95,3 ± 13,9	92,3 ± 11,5	p=0,31
FEV ₁ basal z score*	-0,36 ± 1,20	-0,63 ± 0,95	p=0,35
FEV ₁ post broncodilatación (%predicho) *	99,9 ± 15,5	95,6 ± 11,7	p=0,25
FEV ₁ post broncodilatación z score*	0,14 ± 1,21	-0,32 ± 1	p=0,45
FVC basal (% predicho) *	95,3 ± 14,5	92,1 ± 11,2	p=0,37
FVC basal z score*	-0,39 ± 1,24	-0,72 ± 0,86	p=0,27
FEV ₁ /FVC basal (%predicho) *	100,5 ± 9,3	98,8 ± 8,7	p=0,48
FEV ₁ /FVC basal z score*	0,23 ± 1,44	0,08 ± 1,16	p=0,54
FEF ₂₅₋₇₅ basal (%predicho) *	88,1 ± 21,8	84,2 ± 21,1	p=0,53
FEF ₂₅₋₇₅ basal z score*	-0,43 ± 1,23	-0,75 ± 1,03	p=0,38
Prueba broncodilatadora positiva	6 (11,3%)	2 (9,5%)	p=1

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: capacidad vital forzada, FEF₂₅₋₇₅: flujo espiratorio máximo entre el 25 y 75% de la capacidad vital forzada

*media± desviación estándar

2.9. Morfología y función cardíaca

2.9.1. Morfología cardíaca

Los datos obtenidos sobre la morfología del VD en grandes prematuros sin y con DBP se resumen en la tabla 8. No se encontraron diferencias en ninguna de las variables estudiadas en ambos grupos.

Tabla 8. Morfología del ventrículo derecho (VD) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

	No DBP n=53	DBP n=21	
VD basal (mm)*	30,1 ± 4,3	30,1 ± 5,6	p=0,85
Z score VD basal**	1,54 (RIQ 0,82)	1,53 (RIQ 0,52)	p=0,5
VD medio (mm)*	24,5 ± 4,7	24,2 ± 4,1	p=0,86
Longitud VD (mm)**	64,3 (RIQ 12)	63,9 (RIQ 13,78)	p=0,55

*media± desviación estándar, **mediana (rango intercuartílico)

Los resultados sobre la morfología del VI en ambos grupos quedan reflejados en la tabla 9, sin que se encontraran diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna de las variables estudiadas.

RESULTADOS

Tabla 9. Morfología del ventrículo izquierdo (VI) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

	No DBP n=53	DBP n=21	
DDVI (mm)*	44,5 ± 4,5	43,6 ± 3,7	p=0,29
Z score DDVI*	-0,10 ± 1	-0,34 ± 1,05	p=0,29
SIVd (mm)*	7,2 ± 1,2	6,5 ± 1,1	p=0,14
Z score SIVd *	-0,09 ± 0,73	-0,29 ± 0,71	p=0,78
PPVId (mm)*	7,2 ± 1,1	6,8 ± 1,2	p=0,21
Z score PPVId *	0,34 ± 0,77	0,35 ± 1	p=0,57

DDVI: diámetro diastólico de ventrículo izquierdo, SIVd: septo interventricular en diástole, PPVId: pared posterior de ventrículo izquierdo en diástole

*media± desviación estándar

2.9.2. Función de ventrículo derecho

Los resultados obtenidos de la comparación entre ambos grupos de la función sistólica del ventrículo derecho se resumen en la tabla 10. El valor z score del movimiento anteroposterior de la valva septal de la tricúspide (TAPSE) resultó mayor en el grupo sin DBP (0,88, RIQ 2,2) comparado con los pacientes con DBP (-0,5, RIQ 2,3) (p=0,04). No se encontraron diferencias en las demás variables estudiadas.

Tabla 10. Función sistólica del ventrículo derecho en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

	No DBP n=53	DBP n=21	
TAPSE (mm)*	23,8 (RIQ 3,7)	22 (RIQ 5,3)	p=0,91
Z score TAPSE*	0,88 (RIQ2,2)	-0,5 (RIQ 2,3)	p=0,04
Fracción de acortamiento (%) **	40,3 ± 8,45	39,1 ± 7,55	p=0,58
Onda S' (cm/s) *	13 (RIQ 3)	13 (RIQ 3)	p=0,98
Z score onda S' **	-0,58 ± 0,99	-0,59 ± 0,98	p=0,96

TAPSE: movimiento anteroposterior del velo septal de la tricúspide

*mediana (rango intercuartílico), **media± desviación estándar

RESULTADOS

Los resultados de la comparación de las variables relacionadas con función diastólica de ventrículo derecho entre prematuros sin y con DBP se resumen en la tabla 11. El valor de la relación de las ondas E/E' en el grupo sin DBP (3,3, RIQ 1,4) es menor que en el grupo de pacientes con DBP (3,9, RIQ 2,2) ($p=0,08$). Lo mismo ocurre con el z score de la relación E/E', resultando menor en los pacientes sin DBP ($0,03 \pm 1,20$) que en los pacientes con DBP ($0,7 \pm 1,33$) ($p=0,03$). No encontramos diferencias significativas con el resto de variables estudiadas.

Tabla 11. Función diastólica del ventrículo derecho en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

	No DBP n=53	DBP n=21	
Onda E (cm/s) *	52,9 \pm 16	60,1 \pm 19	p=0,21
Z score onda E**	-0,58 (RIQ 1,5)	-0,63 (RIQ 1,9)	p=0,1
Onda A (cm/s) **	31 (RIQ 13)	35 (RIQ 21)	p=0,11
Z score onda A**	-0,06 (RIQ 1,2)	0,05 (RIQ 2,05)	p=0,06
Relación E/A*	1,8 \pm 0,4	1,7 \pm 0,43	p=0,35
Z score relación E/A**	0,17 (RIQ 1,06)	0,21 (RIQ 1,48)	p=0,91
Onda E' (cm/s) **	15 (RIQ 4)	16 (RIQ 1,6)	p=0,52
Z score onda E'*	-0,52 \pm 1,11	-0,57 \pm 0,57	p=0,84
Relación E/E' **	3,3 (RIQ 1,4)	3,9 (RIQ 2,2)	p=0,08
Z score relación E/E'*	0,03 \pm 1,20	0,7 \pm 1,33	p=0,03

* media \pm desviación estándar, ** mediana (rango intercuartílico)

La función global (sistólica y diastólica) del VD valorada mediante el índice MPI (*myocardial performance index*) por doppler tisular resultó similar en ambos grupos. Los datos quedan reflejados en la tabla 12.

RESULTADOS

Tabla 12. Función global del ventrículo derecho en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

	No DBP n=53	DBP n=21	
Índice MPI*	0,38 ± 0,13	0,41 ± 0,13	p=0,5
Z score índice MPI*	-0,06 ± 1,22	-0,31 ± 0,88	p=0,6

MPI: *miocardial performance index*

* media ± desviación estándar

2.9.3. Presión sistólica pulmonar estimada

Se consiguió estimar la presión sistólica pulmonar mediante el gradiente de insuficiencia tricuspídea en 29 (39,2%) de los 74 pacientes. No se encontraron diferencias entre la presión sistólica pulmonar estimada en el grupo sin DBP (24,55 ± 5,37 mmHg) y el grupo con DBP (25,36 ± 6,21 mmHg) (p=0,71) (figura 48).

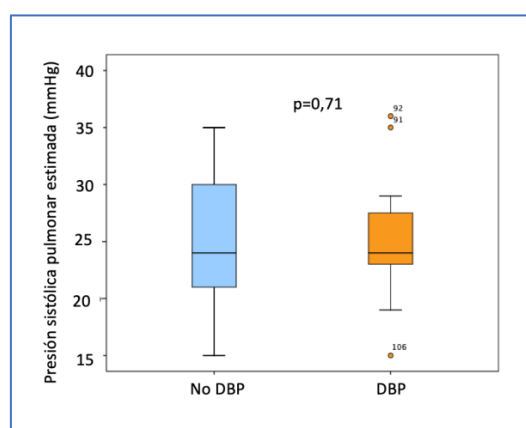


Figura 48. Presión sistólica pulmonar estimada en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

2.9.4. Función de ventrículo izquierdo

Los datos obtenidos de la valoración de la función sistólica del VI en los pacientes sin y con DBP quedan resumidos en la tabla 13. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las variables relacionadas con la función sistólica.

RESULTADOS

Tabla 13. Función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) de grandes prematuros con y sin displasia broncopulmonar (DBP)

	No DBP n=53	DBP n=21	
Fracción de acortamiento VI (%) *	39,7 ± 5,2	38,8 ± 3,9	p=0,47
Fracción de eyección VI (%)*	70,2 ± 5,7	69,4 ± 4,7	p=0,56
Onda S' (cm/s) **	12 (RIQ 5)	10 (RIQ 4)	p=0,47
Z score onda S' **	-0,1 (RIQ 2,2)	-0,62 (RIQ 1,4)	p=0,47

* media ± desviación estándar, ** mediana (rango intercuartílico)

Los resultados obtenidos de la comparación de las distintas variables que valoran la función diastólica del VI entre ambos grupos se exponen en la tabla 14. No se observaron diferencias entre los prematuros sin y con DBP en las variables relacionadas con la función diastólica del VI.

Tabla 14. Función diastólica del ventrículo izquierdo en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

	No DBP n=53	DBP n=21	
Onda E (cm/s) *	77,7 ± 21,4	84,1 ± 21,4	p=0,30
Z score onda E*	-0,65 ± 1,51	-0,51 ± 1,31	p=0,73
Onda A (cm/s) *	44,9 ± 16,5	41,9 ± 12,3	p=0,51
Z score onda A*	-0,03 ± 1,38	-0,42 ± 0,9	p=0,29
Relación E/A **	1,8 (RIQ 0,42)	1,8 (RIQ 0,47)	p=0,25
Z score relación E/A**	-0,02 (RIQ 1,05)	0,03 (RIQ 1,09)	p=0,58
Onda E' (cm/s) **	21 (RIQ 6)	21 (RIQ 4)	p=0,25
Z score onda E'*	-0,36 ± 1,01	-0,67 ± 1,11	p=0,29
Relación E/E'*	4,5 ± 1,62	5,1 ± 1,74	p=0,14
Z score relación E/E'*	-0,06 ± 1,21	0,19 ± 1,11	p=0,16

* media ± desviación estándar, ** mediana (rango intercuartílico)

RESULTADOS

La función global (sistólica y diastólica) del VI resultó mejor en el grupo sin DBP, con un índice MPI septal menor (0,35, RIQ 0,08) con respecto al grupo con DBP (0,41, RIQ 0,08) ($p=0,02$). No se encontraron diferencias en el índice MPI lateral entre ambos grupos. Los datos quedan resumidos en la tabla 15.

Tabla 15. Función global del ventrículo izquierdo en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP)

	No DBP n=53	DBP n=21	
Índice MPI septal*	0,33 (RIQ 0,08)	0,39 (RIQ 0,08)	$p=0,02$
Z score índice MPI septal**	0,43 \pm 0,80	0,69 \pm 1,02	$p=0,05$
Índice MPI lateral*	0,28 (RIQ 0,07)	0,29 (RIQ 0,08)	$p=0,89$
Z score índice MPI lateral*	0,19 (RIQ 0,7)	0,11 (RIQ 0,78)	$p=0,21$

MPI: *miocardial performance index*

* mediana (rango intercuartílico), ** $media \pm$ desviación estándar

3. Grandes prematuros sin y con DBP moderada-grave

Dado que la nueva definición de DBP propuesta por Higgins y colaboradores (34) establece el diagnóstico de DBP en menores de 32 semanas a las 36 semanas de EGC, al igual que muchas de las publicaciones revisadas, se decidió analizar los resultados siguiendo este criterio. A continuación se detallan los resultados obtenidos comparando pacientes sin DBP (que se corresponden con no DBP y DBP leve según la definición propuesta por la SEN) y pacientes que continúan precisando asistencia respiratoria a las 36 semanas de EGC (que se corresponden con DBP moderada-grave según la definición propuesta por la SEN (31)).

3.1. Antecedentes neonatales

En el grupo sin DBP resultaron mayores tanto la EG al nacimiento (27 semanas, RIQ 0) como el peso al nacimiento (855 gramos, RIQ 266) que en el grupo con DBP

RESULTADOS

moderada-grave (25,5 semanas, RIQ 3 y 765 gramos, RIQ 255). Sin embargo, no se encontró diferencia en el valor z score de peso al nacimiento (tabla 16).

En cuanto a la asistencia respiratoria recibida durante el periodo neonatal, tanto la necesidad como la duración de la VMNI, VMI y oxigenoterapia recibidas fueron menores en el grupo sin DBP que en el grupo con DBP moderada-grave. Los datos quedan reflejados en la tabla 16.

Tabla 16. Antecedentes neonatales y necesidad de asistencia respiratoria en periodo neonatal en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave

	No DBP n=65	DBP moderada- grave n=9	
Edad gestacional (semanas)*	27 (RIQ 0)	25,5 (RIQ 3)	p<0,001
Peso al nacimiento (gramos)*	855 (RIQ 266)	765 (RIQ 255)	p=0,03
Necesidad de asistencia respiratoria neonatal	57 (88%)	9 (100%)	p=0,6
Necesidad VMNI	48 (73,8%)	9 (100%)	p=0,1
Duración VMNI (días)*	2,5 (RIQ 2,9)	15 (RIQ 2,3)	p<0,001
Necesidad VMI	39 (60%)	9 (100%)	p=0,02 OR 3,3 (IC95% 2,6-4,3)
Duración VMI (días)*	2 (RIQ 4)	7,5 (RIQ 13)	p=0,25
Necesidad oxigenoterapia			p=0,001
No			
GN	39 (60%)	1 (11%)	
Carpa	24 (37%) 2 (3%)	8 (89%) 0	
Duración oxigenoterapia (días)*	6,5 (RIQ 42)	74,5 (RIQ 35,2)	p<0,001
PEEP máxima (cmH ₂ O)	4 (RIQ 1)	5 (RIQ 1)	p=0,8
PIP máxima (cmH ₂ O) **	12,5 ± 4,9	16,2 ± 5,8	p=0,25
FiO ₂ máxima (%) *	32,5 (RIQ 21)	55 (RIQ 40)	p=0,01
Duración total asistencia respiratoria*	16,8 (RIQ 46,5)	103 (RIQ 25,5)	P<0,001

* mediana (rango intercuartílico), ** media± desviación estándar

VMNI: ventilación mecánica no invasiva, VMI: ventilación mecánica invasiva, GN: gafas nasales, PEEP: presión espiratoria al final de la espiración, PIP: presión inspiratoria pico

3.2. Edad, datos antropométricos y presión arterial

No se encontraron diferencias entre los pacientes sin DBP y con DBP moderada-grave en las variables estudiadas. Los datos se reflejan en la tabla 17.

Tabla 17. Edad, datos antropométricos y presión arterial en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) leve-moderada

	No DBP n=65	DBP moderada-grave n=9	
Edad (años)*	13,8 (RIQ 0,92)	14,2 (RIQ 1,04)	p=0,12
Peso (kg)*	48,3 (RIQ 11,3)	52 (RIQ 17)	p=0,7
Z score de peso*	-0,52 (RIQ 1,04)	-0,67 (RIQ 1,33)	p=0,52
Talla (cm)**	159,3 ± 9,4	160,1 ± 11,6	p=0,96
Z score de talla**	-0,29 ± 1,16	-0,18 ± 1,43	p=0,93
IMC (kg/m ²) *	18,6 (RIQ 4,15)	18,9 (RIQ 5,9)	p=0,77
Z score de IMC*	-0,43 (RIQ 1,5)	-0,54 (RIQ 1,24)	p=0,88
PAS (mmHg)*	110 (RIQ 20)	120 (RIQ 15)	p=0,17
Z score de PAS**	0,11 ± 1,06	0,54 ± 1,17	p=0,31
PAD (mmHg)*	60 (RIQ 10)	65 (RIQ 9)	p=0,33
Z score de PAD*	-0,14 (RIQ 1)	0,2 (RIQ 0,99)	p=0,32

IMC: índice de masa corporal, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica

*mediana (rango intercuartílico), ** media± desviación estándar

3.3. Evolución respiratoria

Los resultados obtenidos de las variables estudiadas sobre evolución respiratoria quedan reflejados en la tabla 18.

No se encontraron diferencias en el número de ingresos hospitalarios por motivo respiratorio, pero sí en cuanto a su gravedad: los pacientes sin DBP precisaron menos ingresos en UCIP (6 pacientes 9,2%) que los pacientes con DBP moderada-grave (3 pacientes, 33,3%) p=0,04, OR 5,8 (1,8-18,2).

RESULTADOS

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a los tratamientos recibidos para el control de síntomas respiratorios por periodos superiores a 3 meses.

Tabla 18. Evolución respiratoria en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave

	No DBP n=65	DBP moderada- grave n=9	
Número de ingresos hospitalarios			p=0,8
0	36 (55,4%)	4 (44,4%)	
< 3	20 (30,8%)	3 (33,3%)	
≥ 3	9 (13,8)	2 (22,2%)	
Necesidad de ingreso en UCIP	9 (13,8%)	2 (22,2%)	p=0,04 OR 5,8 (IC95% 1,8-18,2)
Corticoides inhalados	29 (44,6%)	6 (66,7%)	p=0,3
Antileucotrienos	15 (23,1%)	1 (11,1%)	p=0,67
Corticoides inhalados + antileucotrienos	14 (21,5%)	1 (11,1%)	p=0,67

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Las respuestas obtenidas en ambos grupos en el cuestionario ISAAC se reflejan en la tabla 19. Los pacientes sin DBP presentaron con menor frecuencia episodios de sibilancias en los 12 meses previos a la consulta (11 pacientes, 16,9%) que los pacientes con DBP moderada-grave (5 pacientes, 55,6%) p=0,02, OR 4,3 (IC95% 2,1-8,9). Asimismo, los pacientes sin DBP presentaron con menos frecuencia tos nocturna (5 pacientes, 7,7%) que los pacientes con DBP moderada-grave (3 pacientes, 33,3%) p=0,03, OR 4,3 (IC95% 1,2-15,1).

RESULTADOS

Tabla 19. Respuestas obtenidas en el cuestionario ISAAC en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) leve-moderada

		No DBP n=65	DBP moderada- grave n=9	
¿Alguna vez has tenido pitos en el pecho en el pasado?	SÍ	43 (66,2%)	8 (88,9%)	p=0,26
	NO	22 (33,8%)	3 (11,1%)	
¿Has tenido silbidos en el pecho en los últimos 12 meses?	SÍ	11 (16,9%)	5 (55,6%)	p=0,02 OR 4,3 (IC95% 2,1-8,9)
	NO	54 (83,1%)	4 (44,4%)	
¿Cuántos ataques de pitos has tenido en los últimos 12 meses?	Ninguno	54 (83,1%)	4 (44,4%)	p=0,04
	1-3	7 (10,8%)	4 (44,4%)	
	4-12	3 (4,6%)	1 (11,1%)	
	>12	1 (1,5%)	0	
¿Cuántas veces has presentado síntomas nocturnos en los últimos 12 meses?	Nunca	58 (89,2%)	8 (88,9%)	p=1
	< 1 noche/semana	7 (10,8%)	1 (11,1%)	
	>1 noche/semana	0	0	
¿Los pitos te han interferido con el habla en los últimos 12 meses?	SÍ	7 (10,8%)	1 (11,1%)	p=1
	NO	58(89,2%)	8 (88,9%)	
¿Has tenido alguna vez asma?	SÍ	25 (38,5%)	5 (55,6%)	p=0,47
	NO	40 (61,5%)	4 (44,4%)	
¿Has notado pitos al respirar durante o después de hacer ejercicio?	SÍ	4(6,2%)	1 (11,1%)	p=0,48
	NO	61 (93,8%)	8 (88,9%)	
¿Has tenido tos seca por la noche fuera de resfriados en los últimos 12 meses?	SÍ	5 (7,7%)	3 (33,3%)	p=0,03 OR 4,3 (IC95% 1,2-15,1)
	NO	60 (92,3%)	6 (66,6%)	

En el análisis multivariante, la DBP moderada-grave se relacionó de forma independiente con la necesidad de tratamiento de mantenimiento con corticoides inhalados, con la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses y con mayor necesidad de ingreso por motivo respiratorio (tabla 20).

Tabla 20. Análisis multivariante de la relación entre displasia broncopulmonar moderada-grave y variables de evolución respiratoria

	OR ajustada (IC 95%)	p
Corticoides inhalados	24,2 (1,2-490)	0,04
Ingreso en UCIP	29 (2,7-313)	0,005
Sibilancias 12 meses	14,6 (2,1-98,3)	0,006

RESULTADOS

3.4. Pruebas de función respiratoria

Los datos obtenidos de la espirometría basal con prueba broncodilatadora quedan reflejados en la tabla 21. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas.

Tabla 21. Resultados de espirometría basal y prueba broncodilatadora en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave

	No DBP n=65	DBP moderada-grave n=9	
FEV ₁ basal (% predicho) *	95 ± 13,8	93 ± 8,7	p=0,7
FEV ₁ basal z score*	-0,42 ± 1,18	-0,55 ± 0,71	p=0,74
FEV ₁ post broncodilatación (%predicho) *	99,4 ± 14,9	94,1 ± 10,8	p=0,31
FEV ₁ post broncodilatación z score*	-0,03 ± 1,19	-0,42 ± 0,96	p=0,36
FVC basal (% predicho) *	94,4 ± 13,9	94,3 ± 11,3	p=0,99
FVC basal z score*	-0,47 ± 1,20	-0,59 ± 0,75	p=0,77
FEV ₁ /FVC basal (%predicho) *	100,2 ± 8,9	98,3 ± 10,5	p=0,56
FEV ₁ /FVC basal z score*	0,19 ± 1,36	-0,08 ± 1,39	p=0,57
FEF ₂₅₋₇₅ basal (%predicho) *	87,5 ± 21,9	84,7 ± 18,9	p=0,72
FEF ₂₅₋₇₅ basal z score*	-0,53 ± 1,22	-0,73 ± 0,93	p=0,63
Prueba broncodilatadora positiva	6 (11,3%)	2 (9,5%)	p=1

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: capacidad vital forzada, FEF₂₅₋₇₅: flujo espiratorio máximo entre el 25 y 75% de la capacidad vital forzada

*media ± desviación estándar

3.5. Morfología y función cardíaca

3.5.1. Morfología cardíaca

Los datos obtenidos del estudio de la morfología del VD en grandes prematuros sin y con DBP moderada-grave se exponen en la tabla 22. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 22. Morfología del ventrículo derecho (VD) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave

	No DBP n=65	DBP moderada-grave n=9	
VD basal (mm)*	29,5 ± 4,1	30,1 ± 8,2	p=0,34
Z score VD basal**	1,52 (RIQ 0,7)	1,63 (RIQ 1,3)	p=0,42
VD medio*	24,2 ± 4,5	25,6 ± 4,3	p=0,48
Longitud VD*	64,1 ± 10,7	66,5 ± 9,2	p=0,68

*media ± desviación estándar, **mediana (rango intercuartílico)

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la comparación de la morfología del VI. Los datos obtenidos se exponen en la tabla 23.

Tabla 23. Morfología de ventrículo izquierdo (VI) en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave

	No DBP n=65	DBP moderada-grave n=9	
DDVI (mm)*	44,4 ± 4,3	42,9 ± 3,8	p=0,48
Z score DDVI*	-0,17 ± 1,07	-0,52 ± 0,86	p=0,59
SIVd (mm)*	7,1 ± 1,1	6,5 ± 1,4	p=0,89
Z score SIVd *	-0,1 ± 0,72	-0,54 ± 0,67	p=0,84
PPVId (mm)*	7,2 ± 1,1	6,8 ± 1,2	p=0,36
Z score PPVId *	0,43 ± 0,83	0,36 ± 0,38	p=0,52

DDVI: diámetro diastólico de ventrículo izquierdo, SIVd: septo interventricular en diástole, PPVId: pared posterior de ventrículo izquierdo en diástole.

RESULTADOS

3.5.2. Función de ventrículo derecho

En el estudio de la función sistólica del ventrículo derecho se encontró que los pacientes sin DBP tenían mayor fracción de acortamiento ($42,44 \pm 8,65\%$) que los pacientes con DBP moderada-grave ($34,11 \pm 8,55\%$) ($p=0,02$). No se encontraron diferencias en el resto de variables analizadas (tabla 24).

Tabla 24. Función sistólica del ventrículo derecho en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave

	No DBP n=65	DBP moderada-grave n=9	
TAPSE (mm)*	23,8 (RIQ 4,3)	23,2 (RIQ 3,3)	p=0,34
Z score TAPSE*	1,04 (RIQ 3,13)	0,8 (RIQ 2,1)	p=0,9
Fracción de acortamiento (%) **	$42,4 \pm 8,6$	$34,1 \pm 8,5$	p=0,02
Onda S' (cm/s) *	12 (RIQ 3)	12 (RIQ 3)	p=0,18
Z score onda S' **	$-0,79 \pm 0,58$	$-0,69 \pm 0,91$	p=0,22

TAPSE: movimiento anteroposterior del velo septal de la tricúspide

*mediana (rango intercuartílico), ** media \pm desviación estándar

No se encontraron diferencias significativas en el estudio de la función diastólica del VD entre ambos grupos. Los datos obtenidos se resumen en la tabla 25.

RESULTADOS

Tabla 25. Función diastólica del ventrículo derecho en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave

	No DBP n=65	DBP moderada-grave n=9	
Onda E (cm/s) *	42 (RIQ 19)	44 (RIQ 23)	p=0,7
Z score onda E*	-1,5 (RIQ 0,9)	-1,2 (RIQ 0,7)	p=0,86
Onda A (cm/s) *	28 (RIQ 17)	25 (RIQ 11)	p=0,2
Z score onda A*	-0,58 (RIQ 2,1)	0,8 (RIQ 1,8)	p=0,28
Relación E/A**	1,5 ± 0,12	1,8 ± 0,43	p=0,21
Z score relación E/A**	-0,42 ± 0,35	0,7 ± 1,08	p=0,11
Onda E' (cm/s) *	14 (RIQ 5)	15 (RIQ 2)	p=0,7
Z score onda E'***	-0,68 ± 0,79	-0,3 ± 0,32	p=0,62
Relación E/E' *	2,8 (RIQ 2)	2,9 (RIQ 2,2)	p=0,15
Z score relación E/E'***	-0,2 ± 1,18	-0,15 ± 1,43	p=0,15

* mediana (rango intercuartílico), ** media ± desviación estándar,

La función global del VD valorada por el índice MPI fue mejor en el grupo sin DBP ($0,34 \pm 0,11$) que en el grupo con DBP moderada-grave ($0,46 \pm 0,10$) ($p=0,03$) (tabla 26).

Tabla 26. Función global del ventrículo derecho en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave

	No DBP n=65	DBP moderada-grave n=9	
Índice MPI*	$0,34 \pm 0,11$	$0,46 \pm 0,10$	p=0,03
Z score índice MPI*	$-0,38 \pm 1,05$	$0,8 \pm 0,9$	p=0,34

MPI: *miocardial performance index*

*media ± desviación estándar

RESULTADOS

3.5.3. Presión sistólica pulmonar estimada

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en la presión sistólica pulmonar estimada mediante gradiente de insuficiencia tricuspídea. En el grupo sin DBP la presión estimada resultó $24,34 \pm 5,74$ mmHg y en el grupo con DBP moderada-grave $26,38 \pm 5,03$ mmHg ($p=0,34$) (figura 49).

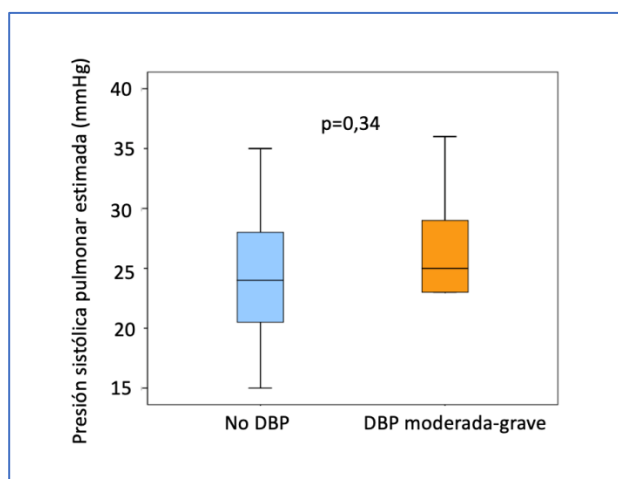


Figura 49. Presión sistólica pulmonar estimada en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave

3.5.4. Función de ventrículo izquierdo

Los datos obtenidos de la función sistólica del VI se detallan en la tabla 27. La función sistólica resultó mejor en el grupo sin DBP con un valor cercano a la significación estadística. Así, tanto la fracción de acortamiento como la fracción de eyección en el grupo sin DBP resultaron mayores en el grupo sin DBP ($40,7 \pm 4,95$ % y $71,23 \pm 5,37$ %) que en el grupo con DBP moderada-grave ($37,5 \pm 3,20$ % y $68 \pm 4,38$ %) ($p=0,07$ y $p=0,06$ respectivamente). No se encontraron diferencias en las demás variables estudiadas.

RESULTADOS

Tabla 27. Función sistólica de ventrículo izquierdo (VI) en grandes prematuros sin y con DBP moderada-grave

	No DBP n=65	DBP moderada-grave n=9	
Fracción de acortamiento VI (%) *	40,7 ± 4,9	37,5 ± 3,2	p=0,07
Fracción de eyección VI (%) *	71,2 ± 5,4	68 ± 4,4	p=0,06
Onda S' (cm/s) **	13 (RIQ 5)	10 (RIQ 3)	p=0,14
Z score onda S' **	0,24 (RIQ 1,7)	-0,5 (RIQ 1,3)	p=0,44

*media ± desviación estándar, ** mediana (rango intercuartílico)

En la tabla 28 se resumen los datos obtenidos de la valoración de la función diastólica del VI. Tanto el valor de la onda E' como su valor z score resultaron mejores en el grupo sin DBP (21 cm/s, RIQ 4 y -0,42, RIQ 1,4) que en el grupo con DBP moderada-grave (17 cm/s, RIQ 3 y -0,8, RIQ 0,8) (p=0,02). Asimismo, la relación E/E' resultó mejor en el grupo sin DBP (3,9 ± 1,04) que en el grupo con DBP moderada-grave (6,4 ± 0,8) (p=0,001). No se encontraron diferencias en los demás parámetros analizados.

Tabla 28. Función diastólica de ventrículo izquierdo en grandes prematuros sin y con DBP moderada-grave

	No DBP n=65	DBP moderada-grave n=9	
Onda E (cm/s) *	78,9 ± 14,5	85,1 ± 20,5	p=0,29
Z score onda E *	0,81 ± 0,83	1 ± 1,20	p=0,37
Onda A (cm/s) *	45,3 ± 14,7	40,1 ± 13,2	p=0,93
Z score onda A *	-0,19 ± 1,1	-0,51 ± 0,9	p=0,98
Relación E/A **	1,7 (RIQ 0,6)	2,8 (RIQ 0,5)	p=0,5
Z score relación E/A **	-0,4 (RIQ 1,06)	1,6 (RIQ 0,8)	p=0,52
Onda E' (cm/s) **	21 (RIQ 4)	17 (RIQ 4)	p=0,02
Z score onda E' *	-0,4 ± 1,4	-0,8 ± 1,2	p=0,02
Relación E/E' *	4,9 ± 1,04	6,4 ± 0,8	p=0,01
Z score relación E/E' *	-0,61 ± 0,76	1,36 ± 0,7	p=0,12

*media ± desviación estándar, ** mediana (rango intercuartílico)

RESULTADOS

La función global (sistólica y diastólica) del VI resultó mejor en el grupo sin DBP, con un índice MPI septal menor (0,33, RIQ 0,08) que en el grupo con DBP moderada-grave (0,39, RIQ 0,05) ($p=0,05$). No se encontraron diferencias en el resto de variables estudiadas (tabla 29).

Tabla 29. Función global del ventrículo izquierdo en grandes prematuros sin y con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave

	No DBP n=65	DBP moderada-grave n=9	
Índice MPI septal*	0,35 (RIQ 0,08)	0,41 (RIQ 0,05)	p=0,05
Z score índice MPI septal**	0,49 ± 0,87	0,8± 0,92	p=0,8
Índice MPI lateral*	0,29 (RIQ 0,07)	0,39 (RIQ 0,05)	p=0,5
Z score índice MPI lateral*	0,19 (RIQ 0,6)	0,7 (RIQ 0,88)	p=0,11

MPI: *miocardial performance index*

* mediana (rango intercuartílico), **media ± desviación estándar

4. GRANDES PREMATUROS Y PREMATUROS MODERADOS-TARDÍOS

En este apartado se comparan los pacientes menores de 32 (n=74) y mayores de 32 semanas de EG (n=74).

No se encontraron observaron diferencias en cuanto al sexo entre ambos grupos. En el grupo de grandes prematuros 38 (51,4%) eran mujeres, mientras que en el grupo de PMT eran mujeres 36 (48,6%) (p=0,74) (figura 50).

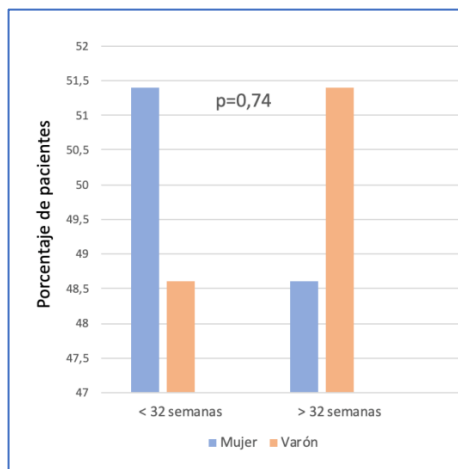


Figura 50. Distribución por sexo en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

La edad en el momento del estudio de los pacientes del grupo de grandes prematuros resultó menor (13,9 años, RIQ 0,88) que en el grupo de PMT (14,3 años, RIQ 0,41) (p<0,001) (figura 51).

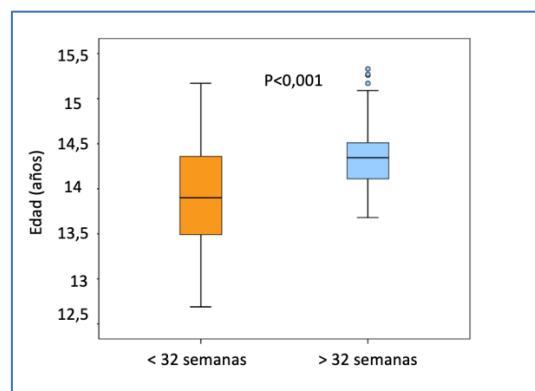


Figura 51. Edad en el momento del estudio en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

4.1. Antecedentes prenatales

La incidencia de gestaciones múltiples en ambos grupos fue similar, 22 (29,7%) casos en cada grupo ($p=1$). No se encontraron diferencias en cuanto al número de gestantes con diagnóstico de preeclampsia o HA: 16 (21,6%) gestantes en el grupo de grandes prematuros y 13 (17,6%) gestantes en el grupo de PMT ($p=0,53$). Sin embargo, el diagnóstico prenatal de CIR fue menos frecuente en el grupo de grandes prematuros (6 pacientes, 8,1%) que en el grupo de PMT (14 pacientes, 18,7%) $p=0,05$, OR 0,43 (IC95% 0,17-1).

Reconocieron haber consumido tabaco durante la gestación 11 madres (15%) del grupo de grandes prematuros y 17 (23%) del grupo PMT ($p=0,21$).

Se identificaron 24 (32,4%) gestantes con edad avanzada (> 35 años) en el grupo de grandes prematuros y 16 (21,6%) en el grupo de PMT ($p=0,14$). Los resultados de los antecedentes prenatales se resumen en la tabla 30.

Tabla 30. Antecedentes prenatales de grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

	<32 semanas n=74	>32 semanas n=74	
Gestación múltiple	22 (29,7%)	22 (29,7%)	$p= 1$
CIR	6 (8,1%)	14 (18,7%)	$p= 0,05$ (OR 0,43, IC95% 0,17-1)
Preeclampsia/HTA	16 (14,9%)	13 (17,6%)	$p= 0,53$
Tabaquismo materno	11 (14,9%)	17 (23%)	$p= 0,21$
Edad materna avanzada	24 (32,4%)	16 (21,6%)	$p=0,14$

No se encontraron diferencias en cuanto a la edad de las madres durante la gestación: 32 (RIQ 4) años en el grupo de grandes prematuros y 32(RIQ 4) años en el grupo de PMT ($p=0,25$) (figura 52).

RESULTADOS

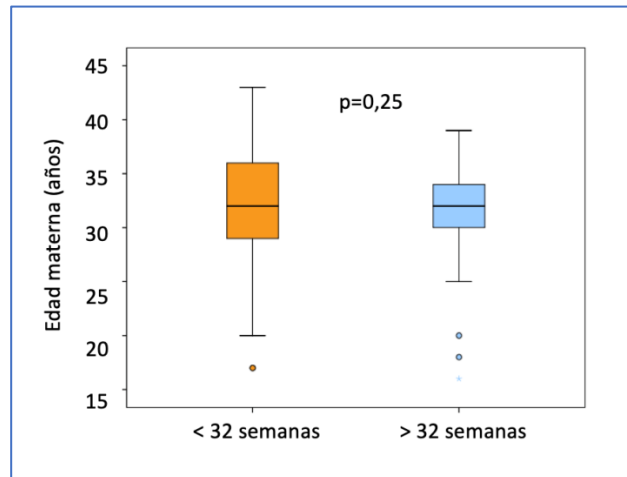


Figura 52. Edad materna durante la gestación en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

Se administró al menos una dosis de corticoides antenatales a 57 (77%) pacientes del grupo de grandes prematuros y a 15 (20,3%) pacientes del grupo de PMT ($p < 0,001$, OR 3,8 (IC95% 2,4-6)). La edad gestacional máxima a la que se administró corticoides antenatales fue 34 semanas. De los niños que recibieron tratamiento con corticoides, la maduración pulmonar fue completa en 45 (79%) grandes prematuros y en todos los prematuros del grupo PMT. Se administró una sola dosis de corticoides a 12 (21%) pacientes del grupo de grandes prematuros.

No recibieron ninguna dosis de corticoides antenatales 17 (23%) pacientes del grupo de grandes prematuros y 74 (79,7%) del grupo PMT ($p < 0,001$) (figura 53).

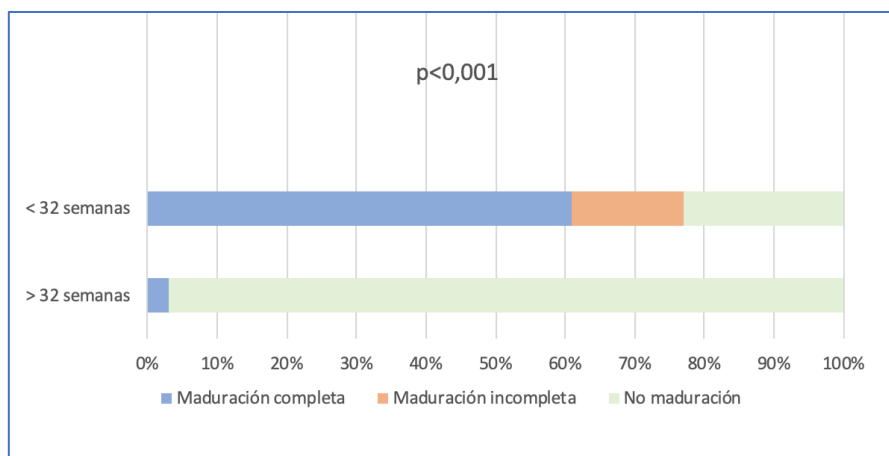


Figura 53. Maduración pulmonar antenatal en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

RESULTADOS

4.2. Antecedentes neonatales

La edad gestacional fue menor en el grupo de grandes prematuros (28 semanas, RIQ 3) que en el grupo de PMT (34semanas, RIQ 2) ($p < 0,001$) (figura 54).

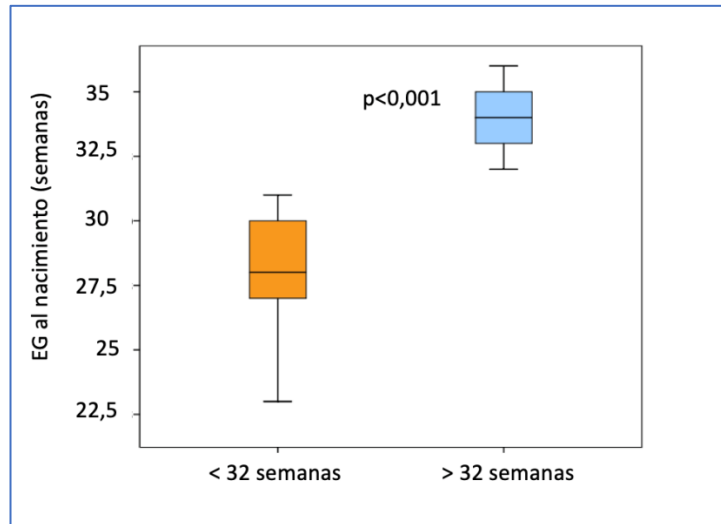


Figura 54. Edad gestacional de grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

El peso de recién nacido también fue menor en el grupo de grandes prematuros (1096 ± 363 gramos) que en el grupo de PMT (2041 ± 526 gramos) ($p < 0,001$). Sin embargo, el z score de peso al nacimiento fue mayor en los grandes prematuros ($-0,11 \pm 1,25$) que en los PMT ($-0,66 \pm 1,21$) ($p = 0,006$) (figura 55).

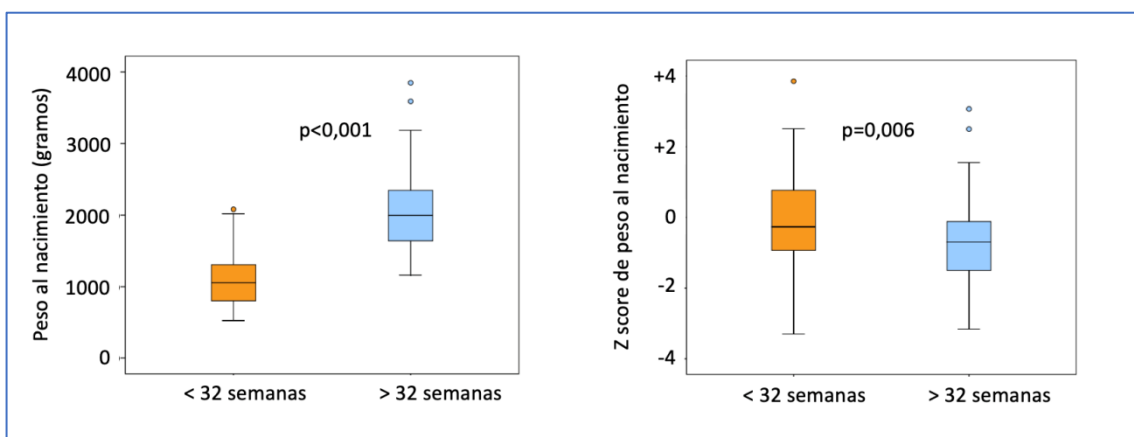


Figura 55. Peso y z score de peso al nacimiento de grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

RESULTADOS

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en el diagnóstico de bajo peso para la edad gestacional: 5 (6,8%) pacientes del grupo de grandes prematuros y 11 (14,9%) del grupo de PMT tenían un z score de peso menor a -2 desviaciones estándar ($p=0,11$).

No se detectaron diferencias entre ambos grupos en cuanto al tipo de parto. En el grupo de grandes prematuros el parto fue eutócico en 32 (43,2%) casos, instrumental en 4 (5,4%) y cesárea en 38 (51,4%). En el grupo de PMT, el parto fue eutócico en 42(56,2%) pacientes, instrumental en 3 (4,1%) y cesárea en 29 (39,2%) ($p=0,26$) (figura 56).

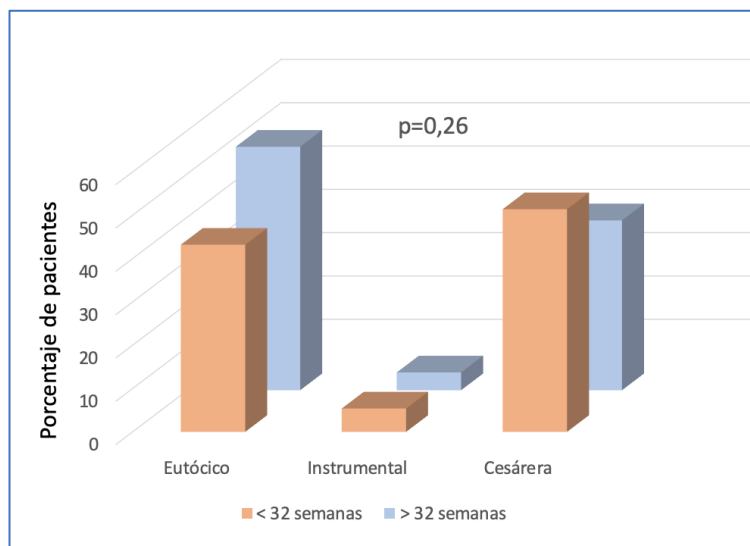


Figura 56. Tipo de parto en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

Los grandes prematuros requirieron más RCP al nacimiento que los PMT ($p<0,001$). Los resultados quedan reflejados en la figura 57. En el grupo de pacientes grandes prematuros, 23 (31,1%) no necesitaron ningún tipo de RCP al nacimiento, 3 (4,1%) pacientes precisaron aspiración de secreciones, 3 (4,1%) oxígeno indirecto, 4 (5,4%) VPPI, 37 (50%) intubación endotraqueal y 1 (4,1%) requirió el empleo de fármacos. Tres (4,1%) pacientes se estabilizaron con CPAP en paritorio.

RESULTADOS

En el grupo de PMT 46 (62,2%) pacientes no precisaron ningún tipo de RCP, requirieron aspiración de secreciones 12 (16,2%) pacientes, 4 (5,4%) oxígeno indirecto, 10 (3,5%) VPPI y 2 (2,7%) intubación endotraqueal. Ningún paciente en este grupo precisó fármacos durante la reanimación ni estabilización con CPAP.

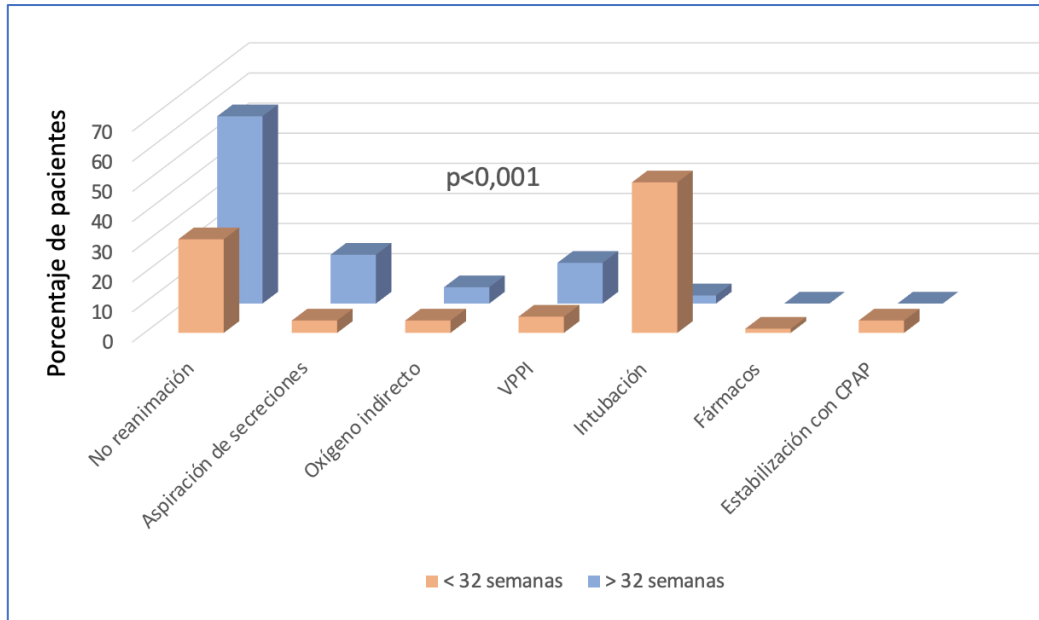


Figura 57. Necesidad y tipo de reanimación al nacimiento de grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

En el grupo de grandes prematuros, 41 (55,4%) niños precisaron la administración de surfactante en algún momento, mientras que sólo 2 (2,7%) del grupo de PMT lo requirieron ($p<0,001$) (figura 58). Estos dos pacientes eran dos varones de 32 y 36 semanas con peso al nacimiento de 1485 g y 3185 g respectivamente. Ambos se diagnosticaron de EMH, el primero requirió asistencia respiratoria durante 1,5 días y el segundo durante 4 días.

RESULTADOS

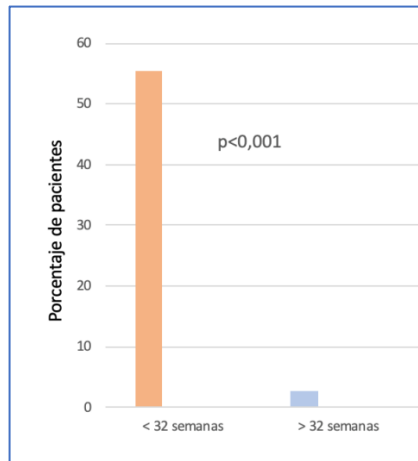


Figura 58. Necesidad de surfactante en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

La primera dosis de surfactante se administró en el grupo de grandes prematuros a la edad media de $1,2 \pm 4,7$ horas y en el grupo de PMT a las $24,5 \pm 33,2$ horas ($p < 0,001$). En el grupo de grandes prematuros, se administró en la primera hora de vida en la mayoría de pacientes (29 casos, 70,7%) y en ningún caso se administró más allá de las 24 horas de vida. En los dos PMT que precisaron surfactante, éste se administró a la hora y a las 48 horas de vida.

Con respecto al número de dosis de surfactante, 29 (39,7%) casos del grupo de grandes prematuros requirieron una única dosis, mientras que 11 (15,1%) precisaron 2 dosis. En los dos pacientes del grupo de PMT que precisaron surfactante se administró 1 única dosis.

Se administró vitamina A intramuscular a 19 (25,7%) pacientes del grupo de grandes prematuros y a ningún paciente PMT ($p < 0,001$).

El diagnóstico de sepsis fue más frecuente en el grupo de grandes prematuros (26 pacientes, 35,1%) que en el grupo de PMT (4 pacientes, 5,4%) ($p < 0,001$, OR 6,5 (IC95% 2,4-27)). Se diagnosticó de sepsis precoz a 10 casos (13,5%) del grupo de grandes prematuros y a 2 (2,7%) del grupo de PMT, mientras que fueron diagnosticados de sepsis tardía 16 (21,6%) casos del grupo de grandes prematuros y 2 (2,7%) del grupo de PMT. Los datos se resumen en la figura 59.

RESULTADOS

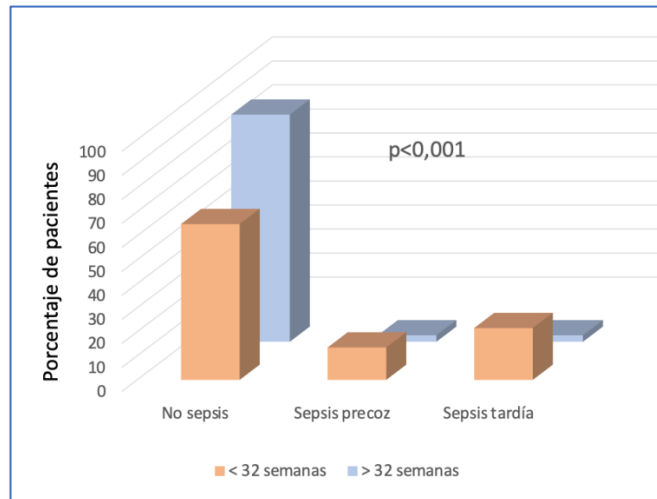


Figura 59. Diagnóstico de sepsis en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la frecuencia de ERGE. Se diagnosticó de ERGE 2 (2,7%) pacientes del grupo de grandes prematuros y 1 (1,4%) en el grupo de PMT ($p=0,56$).

Presentaron criterios de DAP hemodinámicamente significativo 19 (25,7%) neonatos del grupo de grandes prematuros y ningún paciente en el grupo de PMT ($p<0,001$, OR 1,35 (IC 95% 1,18-1,54)). De los pacientes que recibieron tratamiento para el cierre del DAP, 13 (17,6%) recibieron indometacina, 2 (2,7%) ibuprofeno y en 2 (2,7%) se realizó cierre quirúrgico (figura 60).

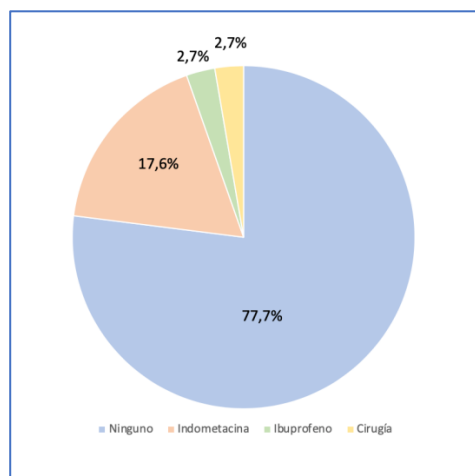


Figura 60. Tratamiento recibido para cierre de ductus arterioso persistente en grandes prematuros

RESULTADOS

Se observaron diferencias en cuanto al diagnóstico de enfermedad respiratoria tras el nacimiento en ambos grupos. La EMH fue el diagnóstico principal en el grupo de grandes prematuros (54 pacientes, 73%), mientras que sólo se diagnosticó en 2 pacientes (2,7%) del grupo de PMT. La TTRN se diagnosticó en 10 grandes prematuros (13,5%) y en 21 (28,4%) de los PMT. Sólo hubo un caso de neumotórax en un paciente perteneciente al grupo de PMT. No presentaron ninguna patología 10 pacientes (13,5%) del grupo de grandes prematuros y 50 pacientes (67,6%) del grupo de PMT ($p < 0,001$) (figura 61).

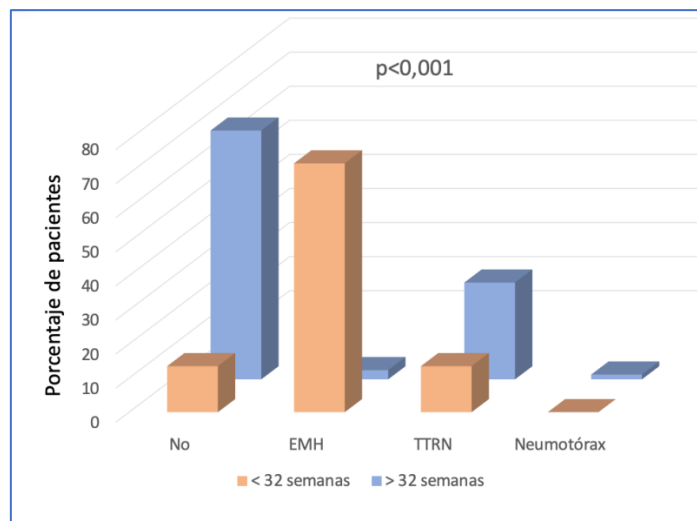


Figura 61. Enfermedad respiratoria neonatal en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

Requirieron algún tipo de asistencia respiratoria en el periodo neonatal 66 (89,2%) pacientes de los grandes prematuros y 14 (18,9%) de los PMT $p < 0,001$, OR 4,7 (IC95% 2,9-7,6) (figura 62).

RESULTADOS

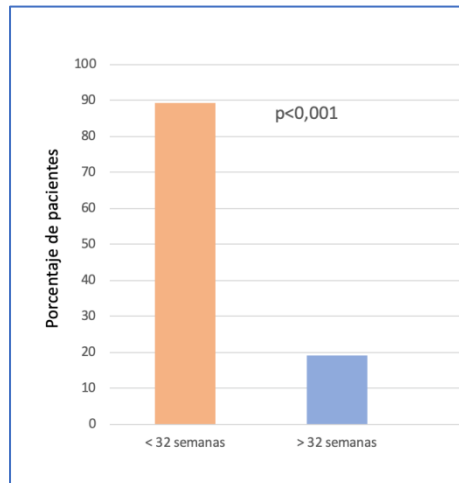


Figura 62. Pacientes que requieren asistencia respiratoria en periodo neonatal en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

Con respecto al tipo de asistencia respiratoria, 57 (77%) casos del grupo de grandes prematuros y 5 (6,8%) de los PMT requirieron VMNI $p<0,001$, OR 11,4 (IC95% 4,8-26,2) (figura 63). La duración de la VMNI en el grupo de grandes prematuros fue 2,5 días (RIQ 6) y en el grupo de PMT 1 día (RIQ 1,5) ($p=0,07$) (figura 64).

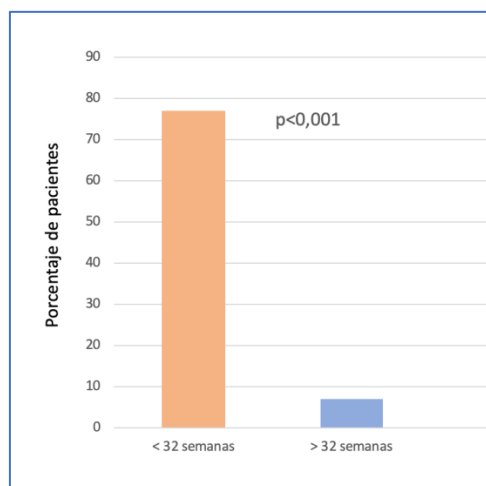


Figura 63. Asistencia respiratoria con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

RESULTADOS

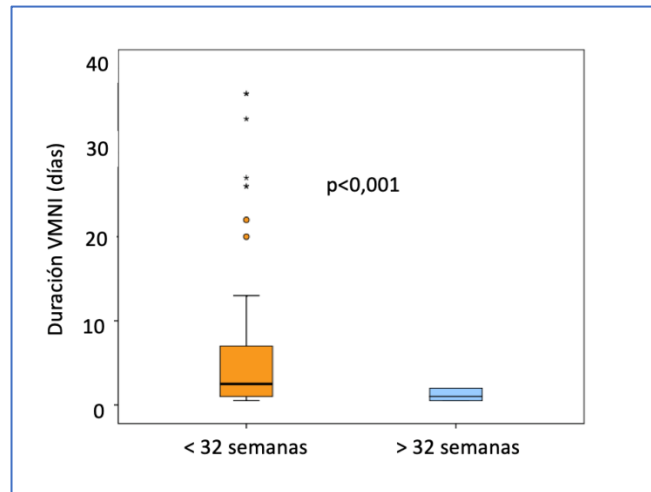


Figura 64. Duración de asistencia respiratoria con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

Precisaron VMI 48 (64,9%) pacientes del grupo de grandes prematuros y 3 (4,1%) pacientes de PMT ($p < 0,001$, OR 16 (IC95% 5,2-49)) (figura 65). La duración de la asistencia respiratoria con VMI en ambos grupos fue similar en ambos grupos: $6,3 \pm 1,03$ días en los grandes prematuros y $4,3 \pm 4,9$ días en los PMT ($p = 0,86$) (figura 66).

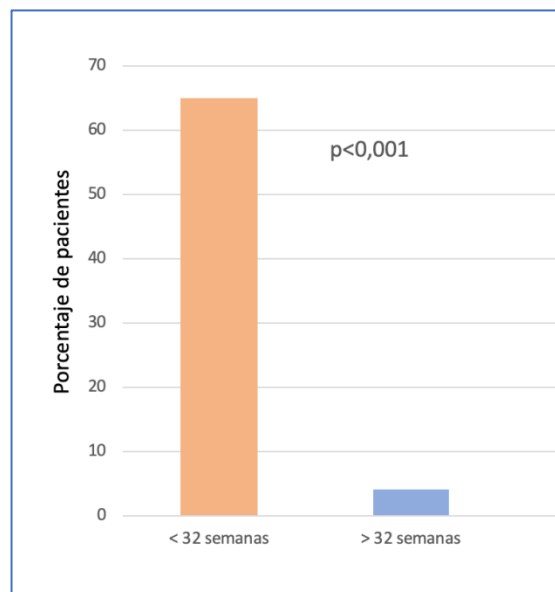


Figura 65. Asistencia respiratoria con ventilación mecánica invasiva (VMI) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

RESULTADOS

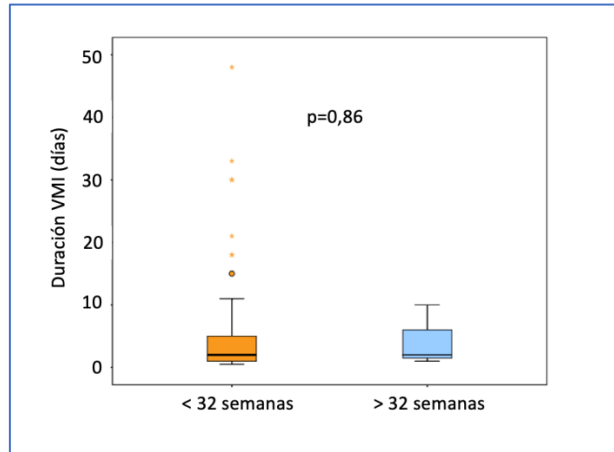


Figura 66. Duración de la asistencia respiratoria con ventilación mecánica invasiva (VMI) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

Precisó asistencia respiratoria con VAF sólo 1 paciente del total de la muestra. Se trataba de un varón de 28 semanas de EG y 750 gramos de peso al nacimiento, con diagnóstico de EMH que precisó VAF durante 12 horas.

Requirieron oxigenoterapia 34 (45,9%) pacientes del grupo de grandes prematuros, de los cuales en 32 (43,2%) se utilizaron gafas nasales y en 2 (2,7%) oxigenoterapia en carpa. En el grupo de PMT recibieron oxigenoterapia 9 (12,2%) pacientes, de los cuales en 7 (9,5%) se emplearon gafas nasales y en 2 (2,7%) carpa. No precisaron oxigenoterapia (gafas nasales o carpa) 40 (54,1%) pacientes del grupo de grandes prematuros y 65 (87,8%) de los PMT ($p < 0,001$) (figura 67).

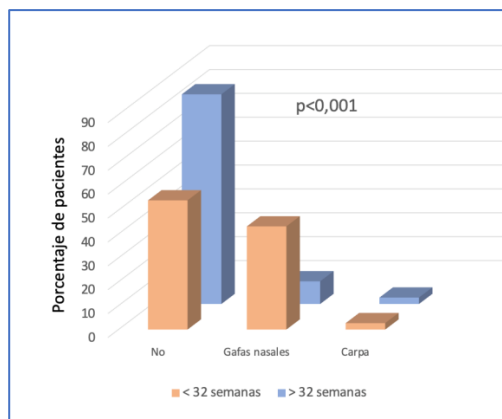


Figura 67. Necesidad de oxigenoterapia y forma de administración en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

RESULTADOS

La duración de la oxigenoterapia fue mayor en el grupo de grandes prematuros (23,5 días, RIQ 55) que en el de PMT (0,75 días, RIQ 2) ($p < 0,001$) (figura 68).

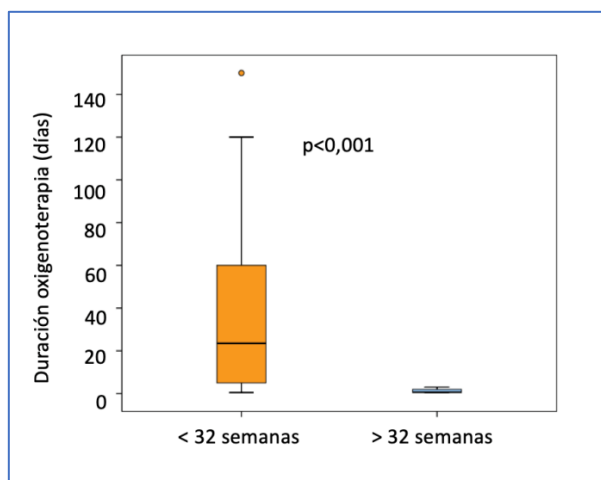


Figura 68. Duración de la oxigenoterapia en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

Los parámetros de asistencia respiratoria máxima empleados con cualquier tipo de dispositivo en ambos grupos se resumen en la tabla 31. No se encontraron diferencias en cuanto a la PEEP y PIP máximas empleadas. La PEEP media en el grupo de grandes prematuros fue $5,3 \pm 3,1$ cmH₂O y en el grupo de PMT $4 \pm 1,7$ cmH₂O ($p = 0,9$). La PIP media en los grandes prematuros fue $14,2 \pm 4,5$ cmH₂O y en los PMT $14,3 \pm 4$ cmH₂O ($p = 1$). La FiO₂ empleada en el grupo de grandes prematuros ($45,5 \pm 22$ %) resultó menor que en el grupo de PMT ($46,7 \pm 15,2$ %) ($p = 0,05$). Sin embargo, la duración de la asistencia respiratoria fue mucho mayor en los grandes prematuros ($31,5 \pm 39$ días) que en los PMT ($5,2 \pm 4,4$ días) ($p < 0,001$).

Tabla 31. Parámetros máximos de asistencia respiratoria empleados en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

	< 32 semanas n=74	> 32 semanas n=74	
PEEP máxima (cmH ₂ O)	$5,3 \pm 3,1$	$4 \pm 1,7$	$p = 0,9$
PIP máxima (cmH ₂ O)	$14,2 \pm 4,5$	$14,3 \pm 4$	$p = 1$
FiO ₂ máxima (%)	$45,5 \pm 22$	$46,7 \pm 15,2$	$p = 0,05$
Duración total (días)	$31,5 \pm 39$	$5,2 \pm 4,4$	$p < 0,001$

PEEP: presión al final de la espiración, PIP: presión inspiratoria máxima, FiO₂: fracción inspirada de oxígeno

4.3. Antecedentes familiares

Los resultados de la comparación de antecedentes familiares se resumen en la tabla 32. No se encontraron diferencias entre ambos grupos salvo en el antecedente de hermano asmático, que fue mayor en el grupo de grandes prematuros (21 pacientes, 28,4%) que en el grupo de PMT (9 pacientes, 12,2%) $p=0,014$, OR 2,3 (IC95% 1,1-4,7). Tenían padres con diagnóstico de asma 12 (16,2%) pacientes en cada grupo ($p=1$). Al menos uno de los progenitores tenía diagnóstico de atopía en 30 (40,5%) pacientes del grupo de grandes prematuros y 23 (31,1%) pacientes del grupo de PMT ($p=0,23$). Tenían algún hermano con diagnóstico de atopía 18 (24,3%) pacientes del grupo de grandes prematuros y 22 (29,7%) del grupo de PMT ($p=0,46$). Se reconocía tabaquismo de algún miembro de la familia en el momento del estudio o durante la infancia en 29 (39,2%) casos del grupo de grandes prematuros y en 30 (40,5%) del grupo de PMT ($p=0,86$). Sólo uno de los pacientes estudiados, una adolescente de 14 años perteneciente al grupo de PMT, reconocía ser fumadora.

Tabla 32. Antecedentes familiares en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

	<32 semanas n=74	>32 semanas n=74	
Padres asma	12 (16,2%)	12 (16,2%)	$p=1$
Padres atopía	30 (40,5%)	23 (31,1%)	$p=0,23$
Hermanos asma	15 (20%)	11 (15%)	$p=0,35$
Hermanos atopía	18 (24,3%)	22 (29,7%)	$p=0,86$
Tabaquismo familiar	29 (39,2%)	30 (40,5%)	$p=0,86$

4.4. Variables de seguimiento

Acudieron a guardería en los dos primeros años de vida 43 (58,1%) pacientes del grupo de grandes prematuros y 45 (60,8%) del grupo de PMT ($p=0,74$). Recibieron LM 45 (60,8%) pacientes en el grupo de grandes prematuros y 55 (74,3%) en el grupo de

RESULTADOS

PMT ($p=0,08$). La duración de la LM fue similar en ambos grupos: 1 mes (RIQ 6) en los grandes prematuros y 3 meses (RIQ 5) en los PMT ($p=0,09$). En ningún paciente se estableció el diagnóstico de HTP en los primeros 12 meses de vida. Recibieron profilaxis con anticuerpos monoclonales frente a VRS (palivizumab) 16 (21,6%) grandes prematuros y sólo 1 (1,4%) PMT ($p<0,001$, OR 9,5 (IC95 1,4-63,8)). Los datos se resumen en la tabla 33.

Tabla 33. Variables de seguimiento en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

	< 32 semanas n=74	>32 semanas n=74	
Guardería	43 (58,1%)	45 (60,8%)	$p=0,74$
LM	45 (60,8%)	55 (74,3%)	$p=0,08$
Duración LM (meses)	1 (RIQ 6)	3 (RIQ 5)	$p=0,09$
Palivizumab	16 (21,6%)	1 (1,4%)	$p<0,001$, OR 9,5 (IC95 1,4-63,8)

4.5. Edad, datos antropométricos y presión arterial

Como se ha referido al inicio de este bloque, en el momento del estudio la edad de los grandes prematuros fue ligeramente menor (13,9 años, RIQ 0,88) que la edad del grupo de PMT (14,3 años, RIQ 0,41) ($p<0,001$).

El peso de los grandes prematuros fue menor (50,77 kg, RIQ 10,7) que el de los PMT (55,35 kg, RIQ 14) ($p<0,001$). De la misma manera, el z score de peso resultó menor en el grupo de grandes prematuros (-0,53, RIQ 0,91) que en el grupo de PMT (-0,08, RIQ 1,13) ($p=0,005$) (figura 69).

RESULTADOS

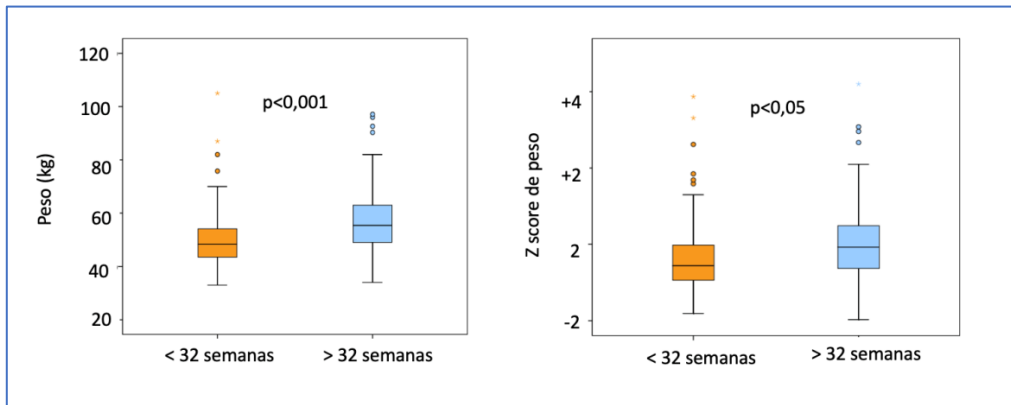


Figura 69. Peso y z score de peso en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

La talla de los pacientes incluidos en el grupo de grandes prematuros resultó menor ($159,1 \pm 9,8$ cm) que en el grupo de PMT ($163,2 \pm 8,6$ cm) ($p=0,007$). Sin embargo, la diferencia no resultó estadísticamente significativa en cuanto al valor z score de talla, siendo $-0,31 \pm 1,26$ y $-0,02 \pm 1,14$ respectivamente ($p=0,14$) (figura 70).

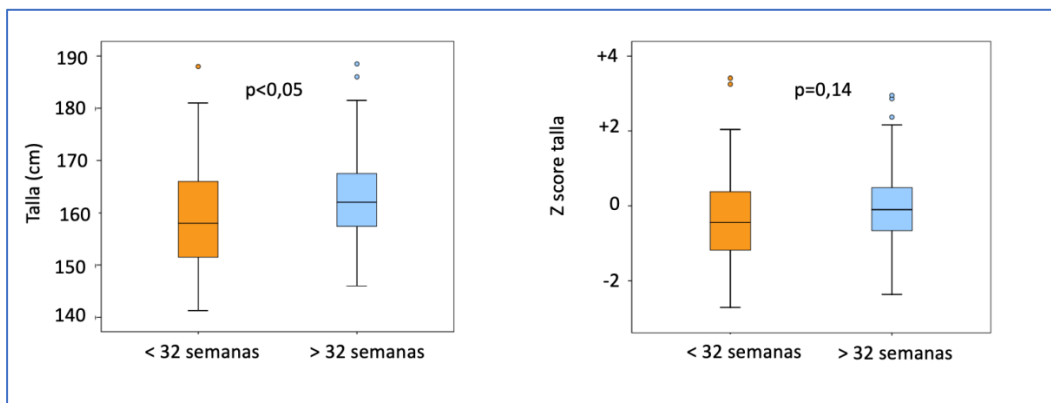


Figura 70. Talla y z score de talla en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

Los grandes prematuros presentaron un IMC menor ($18,6 \text{ kg/m}^2$, RIQ 4,3) que los PMT ($20,8 \text{ kg/m}^2$, RIQ 5,4) ($p=0,001$). También, el valor z score de IMC resultó menor en los grandes prematuros ($-0,43$, RIQ 1,52) que en los PMT ($0,15$, RIQ 1,6) ($p=0,04$) (figura 71).

RESULTADOS

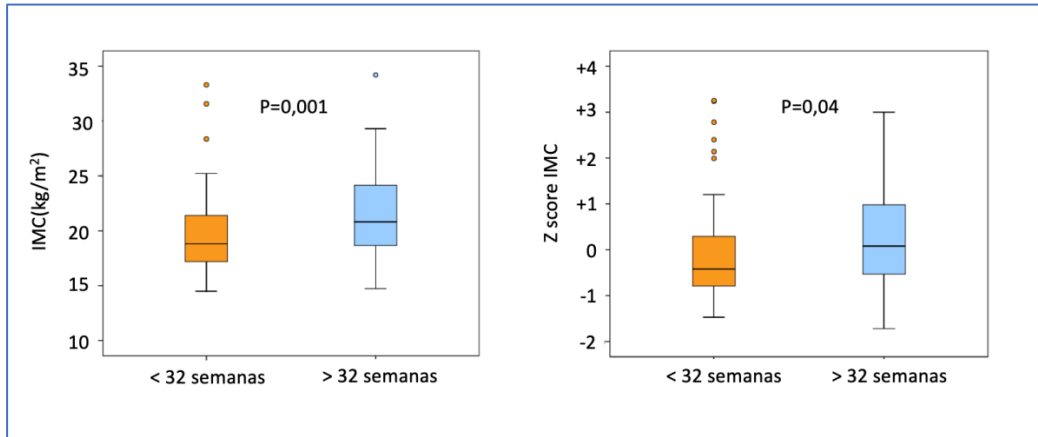


Figura 71. Índice de masa corporal (IMC) y z score de IMC en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la PAS. La mediana de PAS en el grupo de grandes prematuros fue 110 mmHg (RIQ 19,8) y en el grupo de PMT 110 mmHg (RIQ 20) ($p=0,51$). El valor de z score de PAS en ambos grupos resultó similar: 0,34 (RIQ 1,3) y 0,34 (RIQ 1,3) respectivamente ($p=0,18$) (figura 72). En el análisis bivariado con las variables del periodo neonatal, la PAS se relacionó con la preeclampsia ($p=0,02$), días de oxigenoterapia ($p=0,06$) y edad gestacional ($p=0,06$). En el análisis multivariante mantuvo su asociación de forma independiente con el número de días de oxigenoterapia ($p=0,05$).

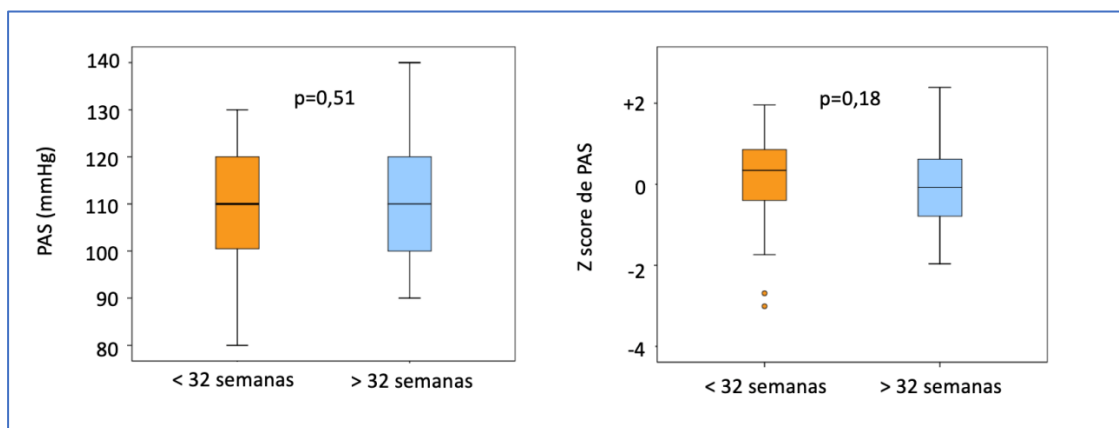


Figura 72. Presión arterial sistólica (PAS) y z score de PAS en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

RESULTADOS

El grupo de grandes prematuros presentó una cifra de PAD mayor (62 mmHg, RIQ 10) que el grupo de PMT (60 mmHg, RIQ 8,8) ($p=0,04$). El valor z score de PAD también resultó mayor en los grandes prematuros (0,08, RIQ 1) que en los PMT (-0,36, RIQ 0,73) ($p=0,003$) (figura 73).

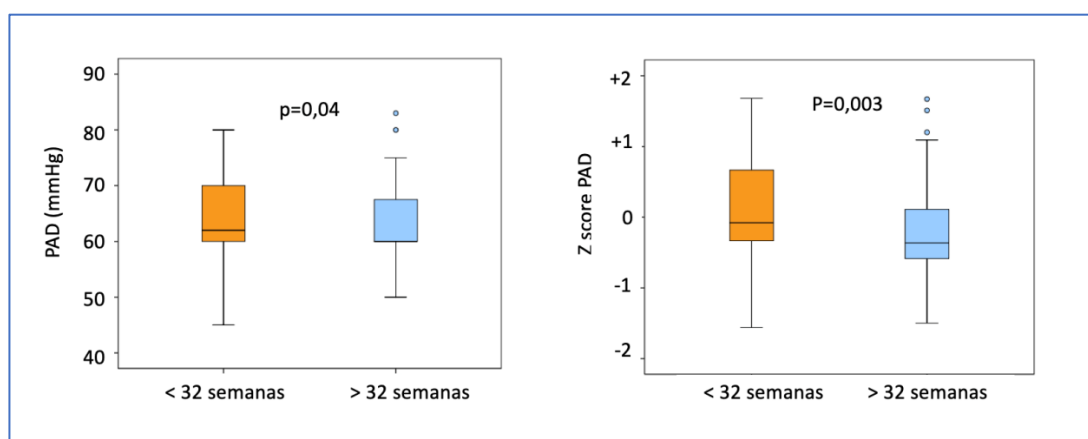


Figura 73. Presión arterial diastólica (PAD) y z score de PAD en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

4.6. Evolución respiratoria

Los grandes prematuros precisaron más ingresos hospitalarios por motivos respiratorios (34 pacientes, 45,9%) que los PMT (21 pacientes, 28,4%) $p=0,03$, OR 2,1 IC95% (1,1-4,2) (figura 74). En el grupo de grandes prematuros 40 (54,1%) pacientes no requirieron ningún ingreso, 23 (31,1%) requirieron menos de 3 ingresos y 11 (14,9%) pacientes precisaron tres o más ingresos por motivo respiratorio. En el grupo de PMT no precisaron ningún ingreso 53 (71,6%) pacientes, menos de 3 ingresos 15 (20,3%) pacientes y 3 o más ingresos 6 (8,1%) pacientes ($p=0,08$) (figura 75).

RESULTADOS

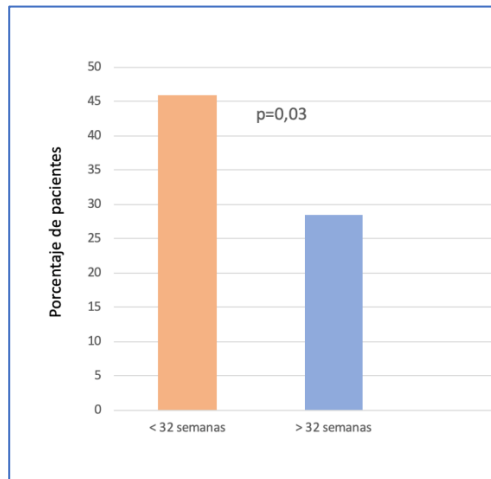


Figura 74. Necesidad de ingreso por motivo respiratorio en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

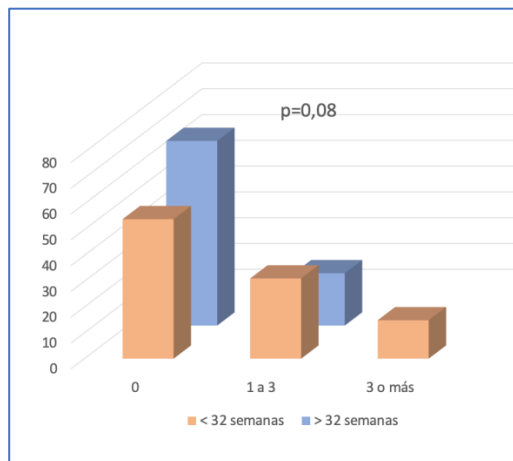


Figura 75. Número de ingresos por motivo respiratorio en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

En el grupo de grandes prematuros 9 (12,2%) pacientes requirieron ingreso en UCIP, mientras que sólo lo hicieron 2 (2,7%) pacientes en el grupo de PMT $p=0,03$, OR 4,5 (1,1-20,1) (figura 76).

RESULTADOS

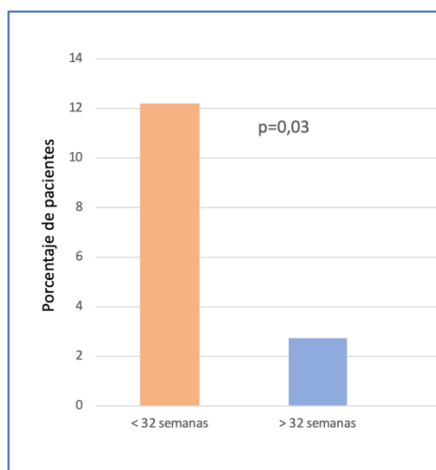


Figura 76. Pacientes que requirieron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por motivo respiratorio en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

Precisaron tratamiento de mantenimiento durante al menos 3 meses con corticoides inhalados para el control de síntomas respiratorios 35 (47,3%) grandes prematuros y 16 (21,6%) PMT $p < 0,001$, OR 2,2 (IC95% 1,3-3,6). Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto a la necesidad de tratamiento con antileucotrienos: 16 (21,6%) pacientes del grupo de grandes prematuros y 17 (23%) de los PMT ($p=1$). Tampoco se encontró diferencia entre ambos grupos en cuanto a la necesidad de tratamiento con ambos fármacos simultáneamente: 15 (20%) del grupo de grandes prematuros y 11 (15%) del grupo de PMT (tabla 34).

Tabla 34. Tratamiento de mantenimiento para control de síntomas respiratorios en grandes prematuros y prematuros moderados-tardío

	<32 semanas n=74	>32 semanas n=74	
Corticoides inhalados	35 (47,3%)	16 (21,6%)	$P < 0,001$ OR 2,2 (IC95% 1,3-3,6)
Antileucotrienos	16 (21,6%)	17 (23%)	$p=1$
Corticoides inhalados + antileucotrienos	15 (20%)	11 (15%)	$p=0,35$

Las respuestas al cuestionario de síntomas de asma ISAAC de los pacientes del grupo de grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos se resumen en la tabla 35. En el grupo de grandes prematuros había más pacientes que habían sido

RESULTADOS

diagnosticados de asma (30 pacientes, 40,5%) que en el grupo de PMT (18 pacientes, 24,3%) ($p=0,05$). También el grupo de grandes prematuros presentó con más frecuencia sibilancias en los doce meses previos al estudio (16 pacientes, 21,6%) que el grupo de PMT (7 pacientes, 9,5%) ($p=0,04$).

Tabla 35. Respuestas obtenidas en cuestionario ISAAC en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

		<32 semanas n=74	>32 semanas n=74	
¿Alguna vez has tenido pitos en el pecho en el pasado?	SÍ	51 (68,9%)	43 (58,1%)	$p=0,27$
	NO	25 (31,1%)	31 (41,9%)	
¿Has tenido silbidos en el pecho en los últimos 12 meses?	SÍ	16 (21,6%)	7 (9,5%)	$p=0,04$ OR 2,3 (IC95% 1,1-5,2)
	NO	58 (78,4%)	67 (90,5%)	
¿Cuántos ataques de pitos has tenido en los últimos 12 meses?	Ninguno	58 (78,3%)	68 (91,9%)	$p=0,06$
	1-3	11 (14,9%)	6(8,1%)	
	4-12	4 (5,4%)	0	
	>12	1 (1,4%)	0	
¿Cuántas veces has presentado síntomas nocturnos en los últimos 12 meses?	Nunca	66 (89,2%)	72 (97,3%)	$p=0,05$ OR 4,3 (IC95% 1-18)
	< 1 noche/semana	8 (10,8%)	2 (2,7%)	
	>1 noche/semana	0	0	
¿Los pitos te han interferido con el habla en los últimos 12 meses?	SÍ	8 (10,8%)	4 (5,4%)	$p=0,23$
	NO	66 (89,2%)	70 (94,6%)	
¿Has tenido alguna vez asma?	SÍ	30 (40,5%)	18 (24,3%)	$p=0,05$ OR 1,7 (IC95%1-2,7)
	NO	44 (59,5%)	56 (75,7%)	
¿Has notado pitos al respirar durante o después de hacer ejercicio?	SÍ	5 (6,8%)	5 (6,8%)	$p=1$
	NO	69 (93,2%)	69 (93,2%)	
¿Has tenido tos seca por la noche fuera de resfriados en los últimos 12 meses?	SÍ	8 (10,8%)	4 (5,4%)	$p=0,23$
	NO	66 (89,2%)	70 (94,6%)	

Las variables de la evolución respiratoria que se relacionaron de forma independiente con la prematuridad menor de 32 semanas fueron la necesidad de ingreso en UCIP y la necesidad de tratamiento de mantenimiento con corticoides inhalados (tabla 36).

RESULTADOS

Tabla 36. Análisis multivariante de la relación entre gran prematuridad y variables de evolución respiratoria

	OR ajustada (IC 95%)	p
Corticoides inhalados	4,7 (1,7-12,5)	0,002
Ingreso en UCIP	3,7 (1,2-11)	0,02

4.7. Fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) y sensibilización a neuroalérgenos

Los niveles medios de óxido nítrico exhalado estuvieron dentro de la normalidad en ambos grupos, aunque fueron mayores en el grupo de PMT (15,5ppb, RIQ 20,2) que en el grupo de grandes prematuros (12,5 ppb, RIQ 12) ($p=0,02$) (figura 77).

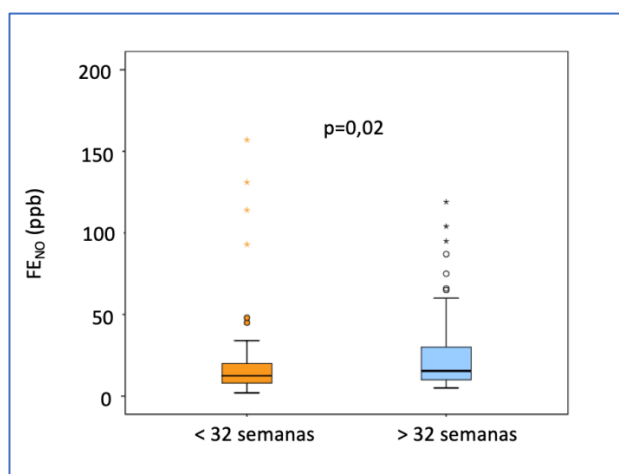


Figura 77. Niveles de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

Las pruebas cutáneas de sensibilización a neuroalérgenos en el grupo de grandes prematuros resultaron negativas en 18 (24,3%), positivas en 21 (28,4%) y no se realizaron en 35 (47,3%). En PMT resultaron negativas en 40 (54,1%), positivas en 27 (36,5%) y no se realizaron en 7 pacientes (9,5%) ($p<0,001$) (figura 78).

RESULTADOS

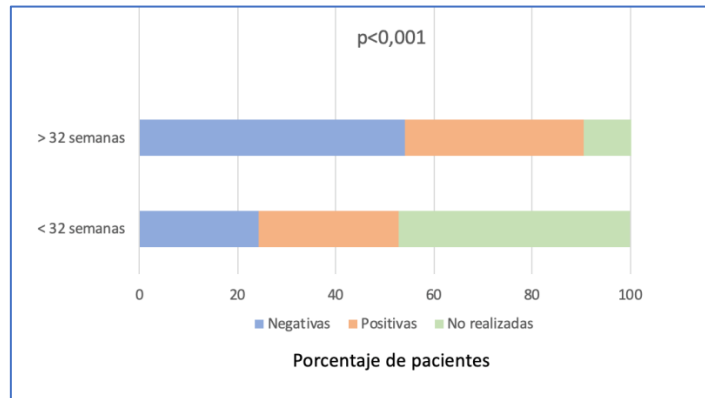


Figura 78. Pruebas de sensibilización a neuroalérgenos en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

No se observaron diferencias en cuanto a la sensibilización a diferentes neuroalérgenos. De los pacientes en los que las pruebas cutáneas resultaron positivas, dos (5,1%) pacientes en el grupo de grandes prematuros y 1 (1,5%) en el grupo de PMT estaban sensibilizados a ácaros ($p=0,28$). Resultaron positivas a hongos 4 (10,3%) pacientes del grupo de grandes prematuros y 8 (11,9%) de los PMT ($p=0,79$); positivas a pólenes 20 (51,3%) grandes prematuros y 24 (35,8%) PMT ($p=0,12$); positivas a epitelios de animales 10 (25,6%) pacientes grandes prematuros y 9 (13,4%) PMT ($p=0,11$) (figura 79).

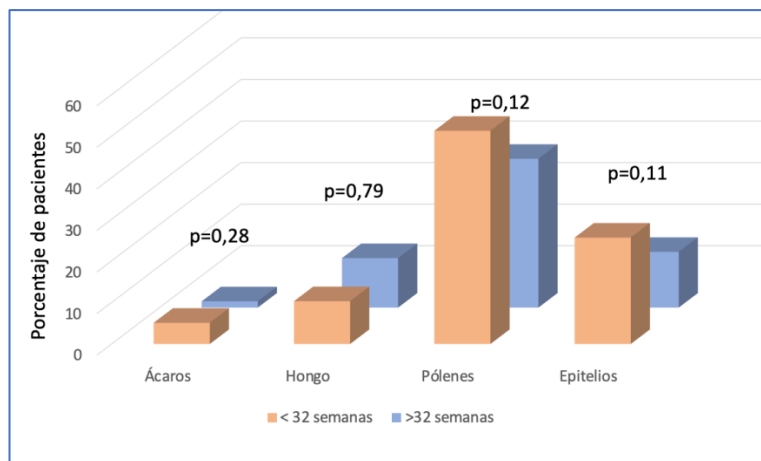


Figura 79. Sensibilización a neuroalérgenos en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

4.8. Pruebas de función respiratoria

Los valores obtenidos de la espirometría basal y tras la prueba broncodilatadora en ambos grupos se resumen en la tabla 37. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en ninguna de las variables estudiadas de función respiratoria.

Tabla 37. Resultados de espirometría basal y prueba broncodilatadora en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos.

	<32 semanas n=74	>32 semanas n=74	
FEV ₁ basal (% predicho)	94,8 ± 13,3	95,1 ± 13,9	p=0,89
FEV ₁ basal z score	-0,44 ± 1,13	-0,43 ± 1,17	p=0,95
FEV ₁ post broncodilatación (%predicho)	98,7 ± 14,6	96,2 ± 14,80	p=0,28
FEV ₁ post broncodilatación z score	-0,08 ± 1,16	-0,33 ± 1,25	p=0,21
FVC basal (% predicho)	94,3 ± 13,6	94,7 ± 13,6	p=0,89
FVC basal z score	-0,49 ± 1,15	-0,44 ± 1,18	p=0,81
FEV ₁ /FVC basal (%predicho)	99,9 ± 9,1	100,1 ± 9,4	p=0,92
FEV ₁ /FVC basal z score	0,16 ± 1,36	0,14 ± 1,42	p=0,92
FEF ₂₅₋₇₅ basal (%predicho)	87,2 ± 21,5	94,1 ± 24,7	p=0,07
FEF ₂₅₋₇₅ basal z score	-0,56 ± 1,18	-0,37 ± 1,14	p=0,33
Prueba broncodilatadora positiva	8 (10,8%)	4 (5,4%)	p=0,37

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: capacidad vital forzada, FEF₂₅₋₇₅: flujo espiratorio máximo entre el 25 y 75% de la capacidad vital forzada

*media ± desviación estándar

4.9. Morfología y función cardíaca

4.9.1. Morfología cardíaca

Los resultados obtenidos de la comparación de morfología de VD en grandes prematuros y PMT se reflejan en la tabla 38. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en ninguna de las variables estudiadas.

Tabla 38. Morfología de ventrículo derecho (VD) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

	<32 semanas n=74	>32 semanas n=74	
VD basal (mm)*	30,2 ± 1,2	30,1 ± 0,9	p=0,22
Z score VD basal**	1,57 (RIQ 0,5)	1,45 (RIQ 0,62)	p=0,46
VD medio (mm)*	24,3 ± 5,6	22 ± 0,9	p=0,31
Longitud VD (mm)*	72,2 ± 2	65,9 ± 11	p=0,17

*media ± desviación estándar, ** mediana (rango intercuartílico)

Los resultados obtenidos de la valoración de la morfología del VI en ambos grupos se exponen en la tabla 39. No se encontraron diferencias entre ambos grupos, salvo un DDVI y SIVd más pequeños en el grupo de grandes prematuros con un valor cercano a la significación estadística. Sin embargo, los valores z score de DDVI, SIVd y PPVId toman valores normales para la edad en ambos grupos, con tendencia a valores menores en el grupo de grandes prematuros.

RESULTADOS

Tabla 39. Morfología del ventrículo izquierdo (VI) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

	<32 semanas n=74	>32 semanas n=74	
DDVI (mm)*	44,1 (RIQ 0)	47,8 (RIQ 3,4)	p=0,06
Z score DDVI*	-1,14 (RIQ 0)	0,2 (RIQ 0,69)	p=0,07
SIVd (mm)*	6,9 (RIQ 0)	7,1 (RIQ 1,9)	p=0,07
Z score SIVd **	-0,33 ± 0,81	0,37 ± 0,65	p=0,2
PPVId (mm)**	7,2 ± 1,7	7,3 ± 1,1	p=0,09
Z score PPVId **	0,2 ± 0,9	0,3 ± 0,5	p=0,2

DDVI: diámetro diastólico de ventrículo izquierdo, SIVd: septo interventricular en diástole, PPVId: pared posterior de ventrículo izquierdo en diástole

*mediana (rango intercuartílico), ** media ± desviación estándar

4.9.2. Función de ventrículo derecho

Los resultados obtenidos de la comparación de la función sistólica del VD entre ambos grupos quedan resumidos en la tabla 40. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas.

Tabla 40. Función sistólica del ventrículo derecho (VD) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

	<32 semanas n=74	>32 semanas n=74	
TAPSE (mm)*	25 (RIQ 0)	23,4 (RIQ 3,1)	p=0,57
Z score TAPSE**	1,09 ± 2	0,08 ± 0,91	p=0,18
Fracción de acortamiento (%) *	38 (RIQ 0)	37,7 (RIQ 11,3)	p=0,33
Onda S' (cm/s) *	11 (RIQ 0)	13 (RIQ 3)	p=0,15
Z score onda S'*	-0,52 (RIQ 1,31)	0,6 (RIQ 0)	p=0,39

TAPSE: movimiento anteroposterior del velo septal de la tricúspide

*mediana (rango intercuartílico), ** media ± desviación estándar

RESULTADOS

Los resultados de la comparación de la función diastólica del VD entre el grupo de grandes prematuros y el de PMT se exponen en la tabla 41. El valor z score de la relación E/A resultó menor en el grupo de grandes prematuros (-0,49± 0,43) que en el grupo de PMT (-0,26± 1) con un valor cercano a la significación estadística. El valor de la onda E' resultó menor en el grupo de grandes prematuros (15 cm/s, RIQ 3) que en los PMT (17 cm/s, RIQ 3) (p=0,04), aunque no hubo diferencias entre los grupos en el valor z score de la onda E'. Sin embargo, aunque en ambos grupos los valores obtenidos fueron normales, resultó mayor la relación E/E' en el grupo de grandes prematuros (3,4, RIQ 1,48) que en el grupo de PMT (3,1, RIQ 1,1) (p=0,04). De la misma manera, el valor z score de la relación E/E' fue mayor en el grupo de grandes prematuros (0,38, RIQ 0) que en el grupo de PMT (-0,07, RIQ 1,17) (p=0,02).

Tabla 41. Función diastólica del ventrículo derecho (VD) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

	<32 semanas n=74	>32 semanas n=74	
Onda E (cm/s) *	48 (RIQ 33)	52 (RIQ 18)	p=0,19
Z score onda E*	-1,02 (RIQ 0)	-0,72 (RIQ 1,65)	p=0,08
Onda A (cm/s) *	37 (RIQ 0)	33 (RIQ 9)	p=0,65
Z score onda A*	-0,19 (RIQ 0)	-0,17 (RIQ 0,77)	p=0,45
Relación E/A**	1,4 ± 0,2	1,7 ± 0,6	p=0,48
Z score relación E/A**	-0,49 ± 0,43	-0,26 ± 1	p=0,07
Onda E' (cm/s) *	15 (RIQ 3)	17 (RIQ 3)	p=0,04
Z score onda E'*	-0,43 (RIQ 0,89)	0,16 (RIQ 0)	p=0,11
Relación E/E' *	3,4 (RIQ 1,5)	3,1 (RIQ 1,1)	p=0,04
Z score relación E/E'*	0,38 (RIQ 0)	-0,07 (RIQ 1,17)	p=0,02

*mediana (rango intercuartílico), ** media ± desviación estándar

La función global de VD valorada mediante el índice MPI por doppler tisular resultó normal en ambos grupos, aunque con un valor mayor del índice MPI en grandes prematuros (0,36, RIQ 0,17) que en el grupo de PMT (0,30, RIQ 0,11) (p=0,001). Asimismo, el valor z score del índice MPI resultó mayor en el grupo de grandes

RESULTADOS

prematurados (0,17, RIQ 1,5) que en el grupo de PMT (0,08, RIQ 1,1) ($P=0,02$). Los datos quedan reflejados en la tabla 42.

Tabla 42. Función global de ventrículo derecho (VD) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

	<32 semanas n=74	>32 semanas n=74	
Índice MPI	0,36 (RIQ 0,17)	0,30 (RIQ 0,11)	p=0,001
Z score índice MPI	0,17 (RIQ 1,5)	0,08 (RIQ 1,1)	p=0,02

MPI: *miocardial performance index*

mediana (rango intercuartílico)

4.9.3. Presiones sistólica pulmonar estimada

Se consiguió estimar la presión sistólica pulmonar en 40 de los 148 pacientes (27%). La presión sistólica estimada resultó mayor en el grupo de grandes prematuros ($24,9 \pm 5,6$ mmHg) que en el grupo de PMT ($20,9 \pm 4,2$ mmHg) ($p=0,04$) (figura 80).

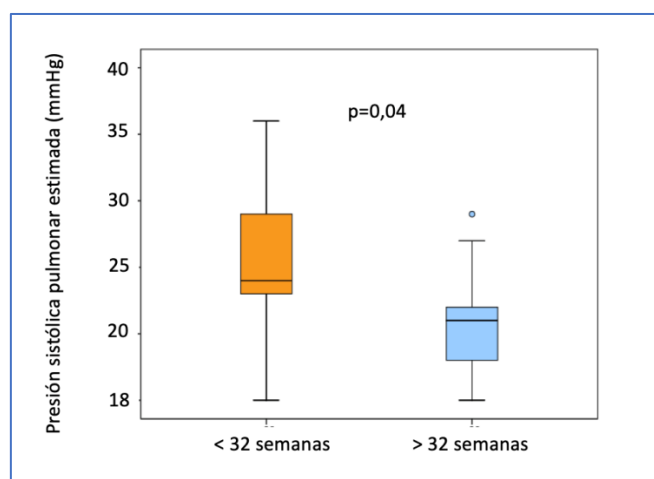


Figura 80. Presión sistólica pulmonar estimada en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

RESULTADOS

4.9.4. Función de ventrículo izquierdo

Los resultados obtenidos de la valoración de la función sistólica de VI en ambos grupos se resumen en la tabla 43. La velocidad de la onda S' de doppler tisular fue menor en el grupo de grandes prematuros (11 cm/s, RIQ 5) que en el de PMT (12 cm/s, RIQ 3) (p=0,02). No se encontraron diferencias en el resto de variables estudiadas.

Tabla 43. Función sistólica de ventrículo izquierdo (VI) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

	<32 semanas n=74	>32 semanas n=74	
Fracción de acortamiento VI (%) *	38,8 ± 4,3	39,4 ± 4,8	p=0,27
Fracción de eyección VI (%)*	69,1 ± 5,5	69,9 ± 5,5	p=0,23
Onda S' (cm/s) **	11 (RIQ 5)	12 (RIQ 3)	p=0,02
Z score onda S'***	-0,28 (RIQ 1,9)	-0,1 (RIQ 1,04)	p=0,36

*media ± desviación estándar, ** mediana (rango intercuartílico)

Los resultados de la valoración de la función diastólica de VI se muestran en la tabla 44. Todos los valores en ambos grupos resultaron normales para la edad. La velocidad de la onda E' fue menor en el grupo de grandes prematuros (18 cm/s, RIQ 0) que en el grupo de PMT (21,5 cm/s, RIQ 3) (p=0,03). La relación E/E' resultó mayor en los grandes prematuros (5,20 ± 1,11) que en los PMT (4,23 ± 1,09) (p=0,05).

RESULTADOS

Tabla 44. Función diastólica de ventrículo izquierdo (VI) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

	<32 semanas n=74	>32 semanas n=74	
Onda E (cm/s) *	79,2 ± 21,5	84,2 ± 15,6	p=0,12
Z score onda E*	-0,59 ± 1,44	-0,32 ± 0,88	p=0,15
Onda A (cm/s) *	45,1 ± 15,1	47,5 ± 12,2	p=0,19
Z score onda A*	-0,06 ± 1,25	0,07 ± 0,95	p=0,12
Relación E/A **	1,8 (RIQ 0,46)	2,8 (RIQ 0,73)	p=0,56
Z score relación E/A**	-0,48 (RIQ 0,85)	0,29 (RIQ 0,59)	p=0,29
Onda E' (cm/s) **	18,7 (RIQ 6)	21,5 (RIQ 3)	p=0,03
Z score onda E' **	-0,47 (RIQ 1,5)	-0,16 (RIQ 1,3)	p=0,02
Relación E/E'*	5,2 ± 1,1	4,2 ± 1,1	p=0,05
Z score relación E/E'*	0,66 ± 0,79	-0,35 ± 0,83	p=0,02

*media ± desviación estándar, ** mediana (rango intercuartílico)

Los valores obtenidos de la valoración de la función global de VI mediante doppler tisular (índice MPI) resultaron normales en ambos grupos. El índice MPI septal fue mayor en el grupo de grandes prematuros (0,33, RIQ 0,08) que en el grupo de PMT (0,29, RIQ 0,08) ($p < 0,001$). De la misma manera, el valor z score del MPI septal resultó mayor en grandes prematuros (0,53, RIQ 0,89) que en PMT (-0,1, RIQ 1,02) ($p = 0,01$). El valor del índice MPI lateral resultó mayor en grandes prematuros (0,29, RIQ 0,77) que en PMT (0,28, RIQ 0,08) ($p = 0,02$), aunque no hubo diferencias en el valor z score de MPI lateral entre ambos grupos. Los resultados se exponen en la tabla 45.

Tabla 45. Función global de ventrículo izquierdo (VI) en grandes prematuros y prematuros moderados-tardíos

	< 32 semanas n=74	>32 semanas n=74	
Índice MPI septal*	0,33 (RIQ 0,08)	0,29 (RIQ 0,08)	$p < 0,001$
Z score índice MPI septal*	0,32 (RIQ 0,89)	0,10 (RIQ 1,02)	$p = 0,01$
Índice MPI lateral*	0,29 (RIQ 0,07)	0,28 (RIQ 0,08)	$p = 0,02$
Z score índice MPI lateral*	0,19 (RIQ 0,70)	0,11 (RIQ 0,76)	$p = 0,62$

*mediana (rango intercuartílico)

RESULTADOS

En el análisis bivariado, el índice MPI lateral de VI se relacionó con la duración de la asistencia respiratoria ($p < 0,001$), el sexo ($p = 0,07$), la EG ($p = 0,03$) y el peso al nacimiento ($p = 0,02$). En el análisis multivariante se asoció con los días totales de asistencia respiratoria en periodo neonatal con un valor cercano a la significación estadística ($p = 0,06$).

5. PREMATUROS EXTREMOS (<28 SEMANAS) Y PREMATUROS MODERADOS-TARDÍOS

5.1. Edad, datos antropométricos y presión arterial

El grupo de prematuros extremos presentó valores de peso, talla e IMC, así como sus respectivos valores z score, menores que el grupo de PMT. La cifra de PAD, PAS y sus respectivos valores z score resultaron mayores en el grupo de prematuros extremos. Los datos quedan reflejados en la tabla 46.

Tabla 46. Edad, datos antropométricos y presión arterial en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos

	< 28 semanas n=35	> 32 semanas n=74	
Edad (años)*	13,9 (RIQ 1,01)	14,3 (RIQ 0,41)	p=0,06
Peso (kg)*	48,3 (RIQ 11,3)	55,4 (RIQ 14)	p=0,001
Z score de peso*	-0,66 (RIQ 1,02)	-0,08 (RIQ 1,13)	p=0,002
Talla (cm)**	157,7 ± 13,5	163,2 ± 8,6	p=0,002
Z score de talla**	-0,59 ± 1,85	-0,02 ± 1,14	p=0,04
IMC (kg/m ²) *	18,3 (RIQ 3,5)	20,8 (RIQ 5,4)	p=0,006
Z score de IMC*	-0,52 (RIQ 0,96)	-0,15 (RIQ 1,60)	p=0,01
PAS (mmHg)*	114 (RIQ 27,5)	110 (RIQ 20)	p=0,04
Z score de PAS*	0,54 (RIQ 1,9)	0,34 (RIQ 1,3)	p=0,05
PAD (mmHg)*	63 (RIQ 17)	60 (RIQ 5)	p=0,03
Z score de PAD*	0,14 (RIQ 1)	-0,36 (RIQ 0,73)	p=0,02

IMC: índice de masa corporal, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica

*mediana (rango intercuartílico), ** media± desviación estándar

5.2.Evolución respiratoria

Los resultados obtenidos de las variables estudiadas sobre evolución respiratoria quedan reflejados en la tabla 47.

Los prematuros extremos requirieron más ingresos hospitalarios (16 pacientes, 48%) que los PMT (21 pacientes, 28,4%) con un nivel cercano a la significación estadística ($p=0,07$). Asimismo, los prematuros extremos requirieron más ingresos en UCIP (6 pacientes, 18%) que los PMT (2 pacientes, 2,7%) $p=0,007$, OR 6,3 (IC95% 1,4-29,8). Los prematuros extremos precisaron más tratamiento de mantenimiento con corticoides inhalados (17 pacientes, 51,5%) que los PMT (16 pacientes, 21,6%) $p=0,004$, OR 2,2 (1,3-3,9). No se detectaron diferencias en el tratamiento con antileucotrienos o en la necesidad de recibir dos fármacos simultáneamente para control de síntomas respiratorios.

Tabla 47. Evolución respiratoria en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos

	< 28 semanas n=35	> 32 semanas n=74	
Necesidad de ingreso	16 (48%)	21 (28,4%)	$p=0,07$ OR 1,6 (IC95% 0,96-2,6)
Necesidad de ingreso en UCIP	6 (18%)	2 (2,7%)	$p=0,007$ OR 6,3 (IC95% 1,4-29,8)
Corticoides inhalados	17 (51,5%)	16 (21,6%)	$p=0,04$ OR 2,2 (IC95% 1,3-3,9)
Antileucotrienos	6 (21,6%)	17 (23%)	$p=0,68$
Corticoides inhalados + antileucotrienos	6 (21,6%)	11 (15%)	$p=0,94$

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Las respuestas obtenidas en ambos grupos en el cuestionario ISAAC se reflejan en la tabla 48. Los prematuros extremos presentaron sibilancias en los 12 meses previos

RESULTADOS

al estudio con más frecuencia (8 pacientes, 24,2%) que los PMT (9,4%) $p=0,05$, OR 2,4 (IC95% 1,05-6,13). Asimismo, el diagnóstico de asma resultó más frecuente en el grupo de prematuros extremos (12 pacientes, 34,3%) que en el de PMT (18 pacientes, 24,3%) con un nivel cercano a la significación estadística ($p=0,07$). No se obtuvieron diferencias en el resto de preguntas.

Tabla 48. Respuestas obtenidas en el cuestionario ISAAC en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos

		< 28 semanas n=35	> 32 semanas n=74	
¿Alguna vez has tenido pitos en el pecho en el pasado?	SÍ	22 (62,8%)	43 (58,1%)	$p=0,36$
	NO	13 (37,1%)	31 (41,9%)	
¿Has tenido silbidos en el pecho en los últimos 12 meses?	SÍ	8 (22,8%)	7 (9,5%)	$p=0,005$ OR 2,4 (IC95% 1,05-6,13)
	NO	27 (77,2%)	67 (90,5%)	
¿Cuántos ataques de pitos has tenido en los últimos 12 meses?	Ninguno	27 (77,1%)	68 (91,9%)	$p=0,17$
	1-3	4 (11,4%)	6 (8,1%)	
	4-12	3 (8,5%)	0	
	>12	1 (2,8%)	0	
¿Cuántas veces has presentado síntomas nocturnos en los últimos 12 meses?	Nunca	32 (91,4%)	72 (97,3%)	$p=0,17$
	< 1 noche/semana	3 (9%)	2 (2,7%)	
	>1 noche/semana	0	0	
¿Los pitos te han interferido con el habla en los últimos 12 meses?	SÍ	2 (6%)	4 (5,4%)	$p=0,94$
	NO	33(94,3%)	70 (94,6%)	
¿Has tenido alguna vez asma?	SÍ	12 (34,3%)	18 (24,3%)	$p=0,07$
	NO	23 (65,7%)	56 (75,7%)	
¿Has notado pitos al respirar durante o después de hacer ejercicio?	SÍ	3(8,6%)	5(6,8%)	$p=0,84$
	NO	32 (91,4%)	69 (93,2%)	
¿Has tenido tos seca por la noche fuera de resfriados en los últimos 12 meses?	SÍ	3 (9%)	4 (5,4%)	$p=0,53$
	NO	32 (91,4%)	70 (94,6%)	

RESULTADOS

Las variables relacionadas con la evolución respiratoria y asociadas de forma significativa con la prematuridad extrema, se analizaron mediante análisis multivariante obteniendo que la prematuridad extrema se relacionó de forma independiente con la necesidad de tratamiento de mantenimiento con corticoides inhalados, la necesidad de ingreso en UCIP por episodios de sibilancias y con la presencia de sibilancias en los 12 meses previos al estudio (tabla 49).

Tabla 49. Análisis multivariante de la relación entre prematuridad extrema y variables relacionadas con la evolución respiratoria

	OR ajustada (IC 95%)	p
Corticoides inhalados	5,2 (1,9-13,9)	0,001
Ingreso en UCIP	4,6 (1,8-12,1)	0,002
Sibilancias 12 meses	2,8 (1,2-10,2)	0,014

5.3. Pruebas de función respiratoria

Los datos obtenidos de la espirometría basal con prueba broncodilatadora quedan reflejados en la tabla 50. Los prematuros extremos presentaron un menor valor de FEF₂₅₋₇₅ ($83,01 \pm 20,2$) y su valor z score ($-0,82 \pm 1,02$) que los PMT ($94,09 \pm 24,6$, $-0,37 \pm 1,14$) ($p=0,02$ y $p=0,04$ respectivamente).

RESULTADOS

Tabla 50. Resultados de espirometría basal y prueba broncodilatadora en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos

	< 28 semanas n=35	> 32 semanas n=74	
FEV ₁ basal (% predicho) *	94,8 ± 13,8	95,1 ± 13,9	p=0,9
FEV ₁ basal z score*	-0,44± 1,19	-0,43 ± 1,17	p=0,95
FEV ₁ post broncodilatación (%predicho) *	95,9 ± 13,4	96,3 ± 14,8	p=0,64
FEV ₁ post broncodilatación z score*	-0,35 ± 1,19	-0,33 ± 1,25	p=0,71
FVC basal (% predicho) *	95,9 ± 13,4	100,1 ± 9,4	p=0,64
FVC basal z score*	-0,35 ± 1,1	0,14 ± 1,42	p=0,92
FEV ₁ /FVC basal (%predicho) *	97,8 ± 9,4	100,1 ± 9,4	p=0,24
FEV ₁ /FVC basal z score*	-0,14 ± 1,2	0,13 ± 1,42	p=0,33
FEF ₂₅₋₇₅ basal (%predicho) *	83,0 ± 20,2	94,1 ± 24,7	p=0,02
FEF ₂₅₋₇₅ basal z score*	-0,82 ± 1,02	-0,37 ± 1,14	p=0,04
Prueba broncodilatadora positiva	5 (12%)	4 (5,4%)	p=0,12

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: capacidad vital forzada, FEF₂₅₋₇₅: flujo espiratorio máximo entre el 25 y 75% de la capacidad vital forzada

*media± desviación estándar

5.4.Morfología y función cardíaca

5.4.1. Morfología cardíaca

Los datos obtenidos del estudio de la morfología del VD en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos se exponen en la tabla 51. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

RESULTADOS

Tabla 51. Morfología del ventrículo derecho (VD) en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos

	< 28 semanas n=35	> 32 semanas n=74	
VD basal (mm)*	31,5 ± 6,01	30,02 ± 8,2	p=0,21
Z score VD basal**	1,7 (RIQ 0,82)	1,45 (RIQ 0,62)	p=0,39
VD medio*	18,3 ± 6,8	22 ± 1	p=0,7
Longitud VD*	70 ± 12,3	65,8 ± 11	p=0,08

*media ± desviación estándar, **mediana (rango intercuartílico)

Los datos obtenidos de la valoración de la morfología de VI se exponen en la tabla 52. Los prematuros extremos presentaron un menor tamaño de la cavidad ventricular izquierda (43,8 mm, RIQ 4,1) que los PMT (47,8 mm, RIQ 3,4).

Tabla 52. Morfología de ventrículo izquierdo (VI) en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos

	< 28 semanas n=35	> 32 semanas n=74	
DDVI (mm)*	43,8 (RIQ 4,1)	47,8 (RIQ 3,4)	p=0,05
Z score DDVI*	-1,19 (1,26)	0,2 (RIQ 0,69)	p=0,07
SIVd (mm)*	6,9 (RIQ 1,08)	7,1 (RIQ 1,9)	p=0,08
Z score SIVd **	-0,11 ± 6,9	0,37 ± 0,65	p=0,06
PPVId (mm)**	6,9 ± 1,1	7,3 ± 1	p=0,01
Z score PPVId **	-0,1 ± 0,85	0,32 ± 0,49	p=0,66

DDVI: diámetro diastólico de ventrículo izquierdo, SIVd: septo interventricular en diástole, PPVId: pared posterior de ventrículo izquierdo en diástole.

*mediana (rango intercuartílico), **media ± desviación estándar

RESULTADOS

5.4.2. Función de ventrículo derecho

No se encontraron diferencias en la valoración de la función sistólica del VD (tabla 53). Los prematuros extremos presentaron un peor valor z score de TAPSE ($-0,06 \pm 3,2$) que los PMT ($0,08 \pm 0,91$) con un valor cercano a la significación estadística ($p=0,07$). De la misma manera, se objetiva una tendencia a un menor valor de velocidad de onda S' en prematuros extremos (11 cm/s (RIQ 3)) que en PMT (13 cm/s (RIQ 3)) ($p=0,10$).

Tabla 53. Función sistólica del ventrículo derecho en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos

	< 28 semanas n=35	> 32 semanas n=74	
TAPSE (mm)*	21,9 (RIQ 4,3)	23,4 (RIQ 3,08)	p=0,28
Z score TAPSE**	$-0,06 \pm 3,2$	$0,08 \pm 0,91$	p=0,07
Fracción de acortamiento (%) *	38,8 (RIQ 6,8)	37,7 (RIQ 7,6)	p=0,92
Onda S' (cm/s) *	11 (RIQ 3)	13 (RIQ 3)	p=0,10
Z score onda S'*	$-0,63$ (RIQ 0,98)	$0,6$ (RIQ 0)	p=0,25

TAPSE: movimiento anteroposterior del velo septal de la tricúspide

*mediana (rango intercuartílico), ** media \pm desviación estándar

Los valores obtenidos en el estudio de la función diastólica se resumen en la tabla 54. Los prematuros extremos presentan peor función diastólica con peores valores de onda E, E' y relación E/E' y de sus respectivos valores z score.

RESULTADOS

Tabla 54. Función diastólica del ventrículo derecho en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos

	< 28 semanas n=35	> 32 semanas n=74	
Onda E (cm/s) *	46 (RIQ 13)	52 (RIQ 18)	p=0,07
Z score onda E*	-1,05 (RIQ 0,39)	-0,72 (RIQ 1,65)	p=0,01
Onda A (cm/s) *	46 (RIQ 24)	33 (RIQ 9)	p=0,2
Z score onda A*	0,6 (RIQ 2,1)	-0,17 (RIQ 0,77)	p=0,006
Relación E/A**	1,4 ± 0,1	1,7 ± 0,6	p=0,21
Z score relación E/A**	-0,49 ± 0,36	-0,26 ± 1	p=0,41
Onda E' (cm/s) *	14 (RIQ 4)	17 (RIQ 3)	p=0,04
Z score onda E'*	-0,81 (RIQ 0,97)	0,16 (RIQ 0)	p=0,009
Relación E/E' *	5,1 (RIQ 1,8)	3,1 (RIQ 1,1)	p=0,002
Z score relación E/E'*	0,56 (RIQ 1,23)	-0,07 (RIQ 1,17)	p<0,001

* mediana (rango intercuartílico), ** media ± desviación estándar

La función global del VD valorada por el índice MPI fue peor en el grupo de prematuros extremos (0,4, RIQ 0,13) que en el grupo de prematuros moderados tardíos (0,3, RIQ 0,11) (tabla 55).

Tabla 55. Función global del ventrículo derecho en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos

	< 28 semanas n=35	>32 semanas n=74	
Índice MPI*	0,4 (RIQ 0,13)	0,30 (RIQ 0,11)	p=0,001
Z score índice MPI*	0,51 (RIQ 0,7)	0,08 (RIQ 1,1)	p=0,05

MPI: *miocardial performance index*

*mediana (rango intercuartílico)

RESULTADOS

5.4.3. Presión sistólica pulmonar estimada

La presión sistólica pulmonar estimada en el grupo de prematuros extremos resultó mayor ($24,8 \pm 5,4$ mmHg) que en el grupo de PMT ($20,9 \pm 4,2$ mmHg) ($p=0,04$).

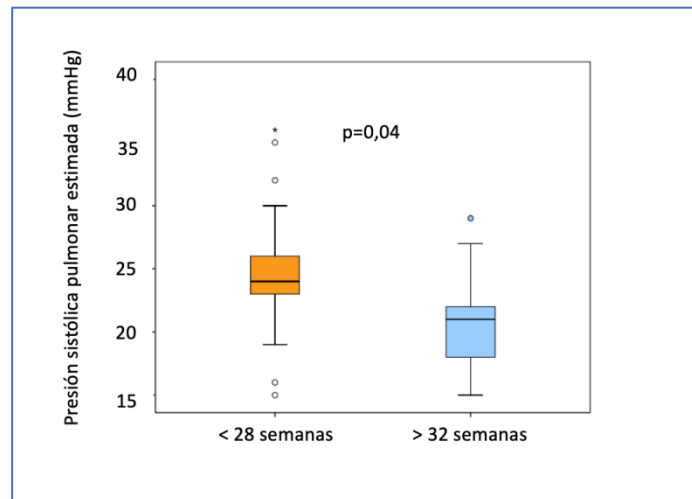


Figura 81. Presión sistólica pulmonar estimada en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos

5.4.4. Función de ventrículo izquierdo

Los datos obtenidos de la función sistólica del VI se detallan en la tabla 56. Los prematuros extremos presentaron un menor valor de la onda S' (11 cm/s, RIQ 5) que los prematuros moderados-tardíos (12, RIQ 3) ($p=0,04$). No se encontraron diferencias en las demás variables estudiadas.

RESULTADOS

Tabla 56. Función sistólica de ventrículo izquierdo (VI) en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos

	< 28 semanas n=35	> 32 semanas n=74	
Fracción de acortamiento VI (%) *	38,3 ± 3,9	39,4 ± 4,8	p=0,76
Fracción de eyección VI (%) *	68,5 ± 5,6	69,9 ± 5,5	p=0,8
Onda S' (cm/s) **	11 (RIQ 5)	12 (RIQ 3)	p=0,04
Z score onda S' **	-0,17 (RIQ 1,7)	-0,1 (RIQ 1,04)	p=0,19

*media ± desviación estándar, ** mediana (rango intercuartílico)

En la tabla 57 se resumen los datos obtenidos de la valoración de la función diastólica del VI. Tanto el valor de la onda E' como su valor z score resultaron peor en el grupo de prematuros extremos (19 cm/s, RIQ 3, -0,53, RIQ 1,06) que en el grupo de PMT (21,5 cm/s, RIQ 3) (p=0,04 y p=0,02 respectivamente). La relación E/E' también resultó peor en el grupo de prematuros extremos (4,9 ± 1,04) que en el de PMT (4,23 ± 1,09) (p=0,02). No se encontraron diferencias en los demás parámetros analizados.

Tabla 57. Función diastólica de ventrículo izquierdo en prematuros extremos y prematuros moderados-tardíos

	< 28 semanas n=35	> 32 semanas n=74	
Onda E (cm/s) *	80,1 ± 22,3	84,2 ± 15,6	p=0,26
Z score onda E *	-0,39 ± 1,7	-0,32 ± 0,88	p=0,79
Onda A (cm/s) *	43,2 ± 13,7	47,5 ± 12,2	p=0,13
Z score onda A *	-0,07 ± 1,3	0,07 ± 0,95	p=0,29
Relación E/A **	1,7 (RIQ 0,18)	2,8 (RIQ 0,73)	p=0,5
Z score relación E/A **	-0,49 (RIQ 0,29)	0,29 (RIQ 0,59)	p=0,33
Onda E' (cm/s) **	19 (RIQ 3)	21,5 (RIQ 3)	p=0,04
Z score onda E' **	-0,53 (RIQ 1,06)	-0,16 (RIQ 1,3)	p=0,02
Relación E/E' *	4,9 ± 1	4,23 ± 1,1	p=0,02
Z score relación E/E' *	0,98 ± 1,23	-0,35 ± 0,83	p=0,03

*media ± desviación estándar, ** mediana (rango intercuartílico)

RESULTADOS

La función global (sistólica y diastólica) del VI resultó peor en el grupo de prematuros extremos que en el de PMT (tabla 58).

Tabla 58. Función global del ventrículo izquierdo en prematuros extremos y prematuros moderados-tardío

	< 28 semanas n=35	> 32 semanas n=74	
Índice MPI septal	0,38 (RIQ 0,1)	0,29 (RIQ 0,08)	p<0,001
Z score índice MPI septal	0,74 (RIQ 0,62)	0,1 (RIQ 1,02)	p=0,05
Índice MPI lateral	0,34 (RIQ 0,11)	0,28 (RIQ 0,08)	P<0,001
Z score índice MPI lateral	1,2 (RIQ 0,48)	0,11 (RIQ 0,76)	p=0,04

MPI: *miocardial performance index*

mediana (rango intercuartílico)

V. DISCUSIÓN

V.DISCUSIÓN

La prematuridad supone un problema de salud creciente y se ha convertido en uno de los principales retos de la medicina en nuestro tiempo. Las constantes mejoras que han tenido lugar en el ámbito de la neonatología en los últimos años han supuesto la supervivencia de recién nacidos cada vez más inmaduros, con edades gestacionales y pesos al nacimiento que eran impensables hace unas décadas. En los años 70 eran anecdóticos los RN que sobrevivían por debajo de las 28 semanas de EG, mientras que en la actualidad sobreviven pacientes de apenas 23 semanas.

El nacimiento prematuro supone el desarrollo de múltiples órganos en un ambiente diferente al uterino. La hipótesis de Barker (127) propone que eventos que ocurren en periodos concretos de la vida (como es el periodo neonatal) pueden provocar efectos que se extiendan a toda la vida. Aunque está bien establecido el seguimiento de los pacientes prematuros en la infancia, no se ha prestado suficiente atención a la evolución y posibles complicaciones que pueden desarrollar en etapas posteriores de su vida, una vez alcanzan la adolescencia y la edad adulta. Las secuelas pueden ocasionar afectación a múltiples niveles, desde complicaciones que son algo más conocidas como las respiratorias y neurológicas, hasta alteraciones cardiovasculares, psicológicas, emocionales y laborales en la edad adulta (52,60), que están insuficientemente estudiadas.

Los PMT representan el grupo mayoritario dentro de los nacimientos prematuros. Tradicionalmente se les ha considerado similares a los RNT por su cercanía en el tiempo, no teniendo en cuenta que constituyen un grupo vulnerable con riesgo de sufrir complicaciones neurológicas, respiratorias o cardiovasculares entre otras (98,128).

El conocimiento de la evolución a medio y largo plazo de las secuelas asociadas con la prematuridad, junto con el establecimiento de programas de seguimiento específicos para este tipo de pacientes, puede permitir la aplicación de medidas

DISCUSIÓN

preventivas, la detección precoz de los posibles problemas y la optimización de los tratamientos disponibles, mejorando la calidad de vida de los pacientes prematuros.

El objetivo de este trabajo ha sido conocer la situación funcional a nivel respiratorio y cardiovascular de un grupo de pacientes grandes prematuros y PMT una vez alcanzan la adolescencia. Los grandes prematuros presentan más síntomas respiratorios y tienen cambios funcionales a nivel biventricular, que pueden constituir la base del desarrollo de enfermedades en la etapa adulta.

La cohorte de pacientes estudiada en esta tesis doctoral había seguido los controles habituales de los grandes prematuros en consultas externas hasta los 7-10 años. Sin embargo, la mayoría de ellos no había vuelto a tener controles específicos a partir de ese momento, fuera de los controles de salud de Atención Primaria correspondientes a los niños sin factores de riesgo. Dejando a un lado el seguimiento neurológico que tenían los pacientes con problemas como parálisis cerebral o TDAH, sólo dos pacientes tenían seguimiento respiratorio y otros dos pacientes seguimiento cardiológico en el momento del estudio. Esta situación es común en la mayoría de los centros puesto que, una vez superadas las complicaciones propias de los primeros años de vida, no se realiza un seguimiento específico de los pacientes prematuros.

Como vamos a ver a continuación los grandes prematuros, prematuros extremos y pacientes con DBP precisan más ingresos por motivo respiratorio, siendo estos ingresos más graves. Además, en la adolescencia presentan más episodios de sibilancias. En la valoración ecocardiográfica presentan menor función diastólica y global de ambos ventrículos comparado con el grupo de pacientes PMT.

1. Características de la cohorte y antecedentes perinatales

La incidencia de partos prematuros a nivel mundial oscila entre 5-15%, situándose en Europa en torno a 6-12% (4,5). El número de prematuros nacidos en nuestro centro en 2003 y 2004 fue de un 7%, similar a los datos recogidos en el informe EURO-PERISTAT de 2010 y 2015(129), que coloca a España en una situación intermedia con respecto a otros países europeos. En España el 8% de los RN son prematuros, cifra que oscila desde un 6% en países nórdicos hasta 13% en países como Grecia o Chipre. En nuestra serie los menores de 32 semanas suponen el 1,7% de los nacimientos, cifra similar a la recogida en el informe EURO-PERISTAT de 2004 y 2015 donde los grandes prematuros suponen entre 1-1,5% del total de nacimientos. El aumento de la incidencia de partos prematuros que está teniendo lugar en los últimos años ha sido, principalmente, a expensas de los PMT (5) y así queda reflejado en nuestros datos: del total de RNV en nuestro centro en los años 2003 y 2004, 300 pacientes fueron PMT, suponiendo un 5% del total de nacimientos.

En nuestra muestra, el 30% de las gestaciones fueron múltiples, cifra algo superior a otras series (5), que hablan de un 20% de gestaciones múltiples entre prematuros. Esto puede deberse a que este dato sólo lo hemos analizado en los pacientes que han accedido a realizar el estudio y no en el total de pacientes que nacieron en 2003 y 2004.

La edad materna avanzada durante la gestación supone uno de los principales factores de riesgo de parto pretérmino, además de estar asociado a diversas patologías como cromosomopatías, preeclampsia/HA o restricción de crecimiento intrauterino (4,130). Es bien conocido que en los últimos años está aumentando la edad materna, según datos de EURO-PERISTAT de 2015 la tasa de gestaciones por encima de los 35 años en España es de 37,3%, situando nuestro país a la cabecera de Europa. Según nuestros datos, las madres tenían más de 35 años en el 32% de los menores de 32 semanas y en el 22% de los mayores de 32 semanas, lo que supone una cifra similar a la registrada en los datos de EURO-PERISTAT de 2004 (131), en el que en España el 25% de los RN tenían madres por encima de los 35 años.

DISCUSIÓN

En nuestra muestra, las madres que habían fumado durante la gestación suponían un 15% en grandes prematuros y hasta 23% en PMT, muy similar también a la cifra recogida en el registro EURO-PERISTAT de 2004 (20%). En prematuros, el tabaquismo materno se asocia a desarrollo de DBP y patología respiratoria en los dos primeros años de vida (68,132,133). Siguiendo esta línea, aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa, el porcentaje de madres fumadoras de nuestra serie fue algo mayor en el grupo de grandes prematuros con DBP que en el grupo sin DBP.

El diagnóstico obstétrico de CIR resultó más frecuente en el grupo de PMT que en el grupo de grandes prematuros. Este hecho puede deberse a que, como consecuencia de un mayor control obstétrico del crecimiento fetal en el tercer trimestre, se detecten más anomalías en dicho crecimiento y, por tanto, aumente la indicación de finalización electiva de la gestación entre las 32 y 37 semanas (134). Dentro del grupo de grandes prematuros, el diagnóstico prenatal de CIR fue más frecuente en el grupo con DBP (14,2%) que en el grupo sin DBP (5,6%), aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística probablemente por el pequeño tamaño muestral. Este hecho va en línea con los datos conocidos que consideran el CIR como factor de riesgo de DBP (28,132,134), relacionando la alteración de la estructura vascular placentaria que origina el defecto de crecimiento somático con una anomalía en la vascularización pulmonar que ocasiona un defecto de alveolarización e hipertensión pulmonar (135).

En el grupo de grandes prematuros, un 77% había recibido alguna dosis de corticoides antenatales, sin diferencias entre los que desarrollaron DBP y los que no lo hicieron. La indicación de maduración pulmonar está bien establecida hasta las 33+6 semanas EG, y este porcentaje alcanzaría el 100% si no fuera por los partos rápidos en los que no hay tiempo suficiente para su administración. Sin embargo, sólo un 20,3% de los PMT habían recibido alguna dosis de corticoides, siendo esta cifra algo menor a lo publicado por Gázquez y colaboradores (136), que la sitúa en torno al 30% en el grupo de prematuros tardíos. Esto podría deberse a la ampliación de las indicaciones de maduración pulmonar que ha tenido lugar tras la publicación de Gyamfi- Bannerman en 2018 (137), posterior al momento en que nacieron nuestros pacientes, estableciendo la

DISCUSIÓN

indicación de maduración hasta las 33+6 semanas y recomendando ampliar la indicación a las 36+6 semanas.

Al analizar la EG en el grupo de grandes prematuros que desarrollaron DBP y los que no lo hicieron, vemos que en el grupo con DBP la EG era menor (26 semanas) que en el grupo sin DBP (28 semanas), poniendo de manifiesto el dato previamente conocido de que el principal factor de riesgo de desarrollo de DBP es la prematuridad (28), aun en ausencia de ventilación mecánica u oxigenoterapia (34). De hecho, aun con las mejoras del manejo respiratorio de RN prematuros en los últimos años, la DBP mantiene una prevalencia estable debido a la supervivencia de RN cada vez más inmaduros. En el estudio de Anderson et al., (138) se objetivó que la incidencia de DBP disminuye con cada semana de EG, pasando de 66% a las 22 semanas a 20% a las 28 semanas. El diagnóstico de DBP por encima de las 30 semanas en la actualidad es anecdótico (30) y así lo reflejan nuestros datos, puesto que ningún paciente con diagnóstico de DBP se encontraba en el grupo de PMT.

Tanto el peso como el z score de peso al nacimiento fueron menores en el grupo de grandes prematuros con DBP que en el grupo sin DBP, reflejando que el peso al nacimiento junto con la EG son los principales indicadores de riesgo de desarrollo de DBP (139). Cuando comparamos el peso al nacimiento en grandes prematuros y PMT vemos, como es lógico, que el peso es claramente inferior en el grupo de grandes prematuros (1096 g) que en el grupo de PMT (2041 g), puesto que la EG media es claramente inferior en el grupo de grandes prematuros (28 semanas) que en el de PMT (34 semanas). Sin embargo, el valor z score de peso para la EG es mayor en el grupo de grandes prematuros que en el grupo de PMT. Este hecho se debe a que en el grupo de grandes prematuros el peso es acorde a la EG, mientras que en el grupo de PMT encontramos más pacientes con bajo peso para la EG, que concuerda con lo comentado previamente sobre el diagnóstico de CIR obstétrico en este grupo de pacientes, que motiva la indicación electiva de finalización de la gestación.

En nuestros pacientes no se encontraron diferencias en cuanto al sexo entre grupos. El sexo masculino se considera un factor de riesgo para el desarrollo de DBP

DISCUSIÓN

(132), aunque en el grupo de grandes prematuros con DBP el porcentaje de varones fue algo superior (52,3%) que en el grupo sin DBP (48,2%), esta diferencia no resultó significativa probablemente debida al pequeño tamaño muestral.

No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto al tipo de parto. La tasa de cesáreas en el grupo de PMT se situó en un 39,2%, muy similar a la descrita en otras series (140). Sin embargo, la tasa de cesáreas en el grupo de grandes prematuros (51,4%) fue claramente inferior a lo descrito en el informe anual del grupo de trabajo de la Sociedad Española de Neonatología SEN1500 de los años 2003 y 2004 que sitúa esta cifra en torno al 68%(141).

Como es lógico, debido a su inmadurez, los grandes prematuros necesitaron más RCP al nacimiento que los PMT. En el grupo de menores de 32 semanas, al comparar nuestros datos con los datos registrados por el grupo SEN1500 del año 2004(141), obtenemos resultados similares, con un 30% de pacientes que no requieren ningún tipo de RCP, aunque llama la atención una mayor necesidad de intubación en paritorio en nuestra muestra (50%) que en los datos recogidos por el grupo SEN1500 (37%).

En cuanto a la asistencia respiratoria recibida se observa que los grandes prematuros requieren con mucha frecuencia algún tipo de asistencia respiratoria. En nuestra muestra el 77% de los grandes prematuros recibieron asistencia respiratoria con CPAP/BIPAP, reflejando la tendencia de los últimos años a manejar de forma preferente la patología respiratoria neonatal con VMNI.

Por último, patologías como la sepsis o el DAP hemodinámicamente significativo, que se relacionan con peor pronóstico respiratorio en el periodo neonatal, tienen una incidencia similar en nuestra serie (35% y 25% respectivamente) a la reportada por el grupo de trabajo SEN1500 del año 2004 (36% y 26%) (141). Ninguno de los pacientes incluidos presentó criterios de HP en el periodo neonatal o en el primer año de vida. Publicaciones recientes hacen hincapié en la importancia del despistaje de HP en pacientes con DBP y seguimiento cardiológico en los primeros meses de vida de cara al pronóstico a medio y largo plazo (39,40), habiéndose propuesto un protocolo de seguimiento (42) cardiológico en estos pacientes.

2. Crecimiento y presión arterial

Según nuestros resultados, los grandes prematuros presentaron un peso y talla en el momento de la evaluación menores que los PMT, sin diferencias entre pacientes grandes prematuros sin y con DBP. Está descrito que los prematuros tienen una ganancia de peso y talla menor que sus controles sanos nacidos a término (45). Nuestros resultados son acordes a lo publicado en la literatura (142), puesto que el peso, la talla y sus respectivos valores z score son menores en el grupo de grandes prematuros que en el grupo de PMT, siendo estas diferencias mayores al comparar prematuros extremos con PMT. Las diferencias serían probablemente mayores si nuestro grupo control estuviese compuesto por RN a término. Sin embargo, nuestro grupo control fueron PMT que también tienen un crecimiento menor que los RN a término (93,96), como así lo demuestran sus valores z score de peso y talla, ligeramente por debajo de la media para la edad. Dentro del grupo de grandes prematuros, los pacientes con DBP tenían un valor z score de peso y talla menor (esta última con un valor cercano a la significación estadística) que en el grupo sin DBP. Estos datos concuerdan con lo previamente publicado (143), donde encontramos que los pacientes con DBP tienen un crecimiento menor que prematuros sin DBP y que las diferencias se van atenuando con la edad.

Aunque es cierto que nuestros resultados son similares a lo publicado previamente, deben tomarse con cautela puesto que no se han recogido en nuestro estudio otras variables que son determinantes en la valoración del crecimiento, como son el estadio de desarrollo puberal y la talla de los progenitores.

No se encontraron diferencias en el IMC entre grandes prematuros con y sin DBP. Sin embargo, tanto el IMC como su valor z score resultaron menores en el grupo de grandes prematuros y de prematuros extremos que en el de PMT. En la literatura encontramos que el IMC es menor en grandes prematuros en la primera infancia y que se va normalizando en la adolescencia, pudiendo llegar a superar el valor de los controles a término en la etapa adulta, siendo esta diferencia mayor en mujeres que en hombres al alcanzar los 20 años (142,144–146). Este crecimiento acelerado se ha asociado a síndrome metabólico y aumento de riesgo cardiovascular en la edad adulta

DISCUSIÓN

(57). En nuestro estudio no se encontraron diferencias entre hombres y mujeres con antecedente de gran prematuridad en cuanto al valor z score de peso e IMC, lo que puede explicarse por el hecho de que la edad en el momento de la evaluación fue más temprana (14 años) que en los demás estudios publicados (20 años).

La prematuridad se ha asociado a un menor crecimiento y menor elasticidad de los vasos que conlleva un riesgo aumentado de HA en la etapa adulta (53,147), siendo esta diferencia mayor en mujeres que en hombres (148). Al comparar grandes prematuros con PMT no se encontraron diferencias en la cifra de PAS. Sin embargo, los prematuros extremos presentaron cifras mayores de PAS comparado con PMT. Tanto la cifra de PAD como su valor z score resultaron mayores en el grupo de grandes prematuros que en el de PMT, si bien es cierto que los valores en ambos grupos entran dentro de límites normales para la edad. En el análisis multivariante, la PAS se relacionó de manera independiente con los días de oxigenoterapia recibidos en el periodo neonatal, lo que podría deberse a un mayor estrés oxidativo sobre la pared vascular que condicione una mayor rigidez. Diversos estudios encuentran que adultos jóvenes con antecedente de prematuridad tienen cifras de PA sistólica y diastólica entre 2 y 5 mmHg mayores que controles nacidos a término (148–150). Sipola-Leppänen et al., encuentran mayores diferencias al comparar las cifras obtenidas mediante la monitorización continua de la PA durante 24 horas que con la medición puntual en consultas, así como una mayor variabilidad de la PA en grandes prematuros, lo que se correlaciona con mayor daño orgánico (150). En nuestro caso la diferencia encontrada entre los grupos prematuros y PMT es menor (2 mmHg), si bien es cierto que nuestro estudio está limitado por una medición puntual en la consulta y no una monitorización continua de PA, resultando más fácil detectar diferencias con el segundo método (151). Además, nuestro grupo control son PMT y no términos y nuestros pacientes tenían una edad menor en el momento del estudio, lo que puede explicar que la diferencia encontrada en las cifras de PA sea menor y aumente con la edad. Los prematuros extremos presentaron cifras significativamente mayores que los PMT, reflejando la mayor vulnerabilidad de este grupo de prematuros.

DISCUSIÓN

En el grupo de PMT los valores de PA sistólica resultaron ligeramente superiores a la media para la edad. En los estudios realizados previamente en PMT en adultos jóvenes los resultados no son concluyentes, habiéndose detectado una tendencia a cifras mayores de PA en PMT con respecto a los nacidos a término, pero no se han encontrado en otros estudios diferencias tan marcadas como ocurre con grandes prematuros. El estudio de Johansson et al., (152), que incluye pacientes de 18 años, establece un riesgo de HA en PMT 1,2 veces superior al de los nacidos a término.

Distintos autores han encontrado una asociación lineal inversa entre la edad gestacional y las cifras de PA (53,56,150), siendo la EG el principal determinante y no tanto el peso al nacimiento (53). Resulta controvertida la relación entre PA y peso al nacimiento en prematuros, con autores que defienden que los prematuros con bajo peso para la EG tienen cifras más altas de PA (153,154), mientras que otros no encuentran relación (53,56). En nuestro estudio no se encontró relación entre PA en la adolescencia y el peso al nacimiento.

No se encontraron diferencias significativas en la comparación de las cifras de PA entre grandes prematuros con y sin DBP, lo que concuerda con estudios previos que no encuentran asociación entre DBP y PA a largo plazo (55).

Los factores perinatales que se relacionaron en nuestro estudio con la PA en la adolescencia en el análisis bivariado fueron la EG menor de 32 semanas, la preeclampsia y la duración de la oxigenoterapia. En el análisis multivariante únicamente la duración de la oxigenoterapia mantuvo su asociación independiente. En estudios previos, tanto la preeclampsia como la HA materna crónica se relacionan con cifras más altas de PA en la etapa adulta (55,150,155,156). Algunos autores establecen una asociación entre dosis múltiples de corticoides antenatales e HA en la etapa adulta (157) , sin embargo esta relación no es tan clara en la adolescencia (158). En nuestro estudio no se detectó asociación entre PA en adolescentes y dosis múltiples de corticoides antenatales.

Numerosos estudios han asociado la HA con aumento de morbimortalidad en la etapa adulta. La diferencia en las cifras de PA de 5 mmHg entre grandes prematuros y nacidos a término previamente comentada se ha asociado a un aumento del riesgo en

DISCUSIÓN

grandes prematuros del 20% de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular con respecto a nacidos a término (112,159). Este hecho, junto con otros factores de riesgo cardiovascular asociados a prematuridad (aumento de IMC, dislipemia, alteración del metabolismo de hidratos de carbono, etc.) convierten a los prematuros en una población vulnerable que requiere una especial atención: el riesgo de síndrome metabólico en adultos es 4 veces mayor en grandes prematuros y 2,5 veces mayor en PMT que en RNT(112). El seguimiento y la promoción de hábitos saludables es fundamental para minimizar el efecto que la prematuridad ejerce sobre el sistema cardiovascular.

3. Evolución y función respiratoria

La prematuridad y la DBP se han asociado a una peor evolución y función respiratoria a largo plazo. Los resultados sobre sus consecuencias en adolescentes y adultos resultan controvertidos por las diferentes metodologías empleadas en los estudios, por emplear distintas definiciones de DBP y por encontrarnos con estudios que pertenecen a épocas previas a la introducción de corticoides antenatales y surfactante, lo que ha supuesto una revolución en el manejo de prematuros. La alteración respiratoria que sufren los pacientes con antecedente de prematuridad se ha asemejado a un envejecimiento precoz, con alteraciones funcionales que pueden no ser aparentes en situación basal pero sí producir síntomas con desencadenantes como ejercicio(89), infección o el propio envejecimiento (160) .

Al analizar la evolución respiratoria a lo largo de la infancia de los pacientes incluidos en nuestro estudio se objetivó que los grandes prematuros tuvieron una peor evolución respiratoria, con una frecuencia dos veces mayor de ingresos hospitalarios por motivo respiratorio y cuatro veces mayor de ingresos en UCIP que los PMT. El grupo de prematuros extremos requirió ingresos en UCIP con una frecuencia hasta 6 veces mayor que en PMT. Al comparar esta evolución respiratoria entre pacientes grandes

DISCUSIÓN

prematuros con y sin DBP, no se encontraron diferencias en cuanto a la necesidad de ingreso entre ambos grupos, pero sí en cuanto a la gravedad de los mismos, ya que los pacientes con DBP requirieron hasta cinco veces más ingresos en UCIP que los pacientes sin DBP. La gran mayoría de estos ingresos se produjeron en los primeros cinco años de vida, en relación con procesos infecciosos intercurrentes. Nuestros resultados son similares a los referidos en otros trabajos (71,80), que hablan de una mayor morbilidad respiratoria en el grupo con DBP, con mayor necesidad de ingreso (hasta 4-5 veces superior), mejorando la clínica respiratoria con el crecimiento.

El peor pronóstico respiratorio de los grandes prematuros en la infancia también quedó reflejado en nuestros resultados al analizar la necesidad de tratamiento de mantenimiento para el control de síntomas respiratorios, ya que la prescripción de corticoides inhalados en grandes prematuros resultó dos veces mayor que en PMT. Sin embargo, no se detectaron diferencias en cuanto a la necesidad de tratamiento de mantenimiento entre grandes prematuros sin y con DBP. En el trabajo de Vom Hove et al.,(161) sí encuentran diferencias en la necesidad de tratamiento entre grandes prematuros sin y con DBP, si bien es cierto que su estudio incluye pacientes de menor edad (9 años) que los nuestros.

Los resultados obtenidos en el cuestionario ISAAC son reflejo de la peor evolución respiratoria relacionada con la prematuridad. El 70% de los grandes prematuros y el 58% de los PMT presentaron sibilancias en algún momento (*pregunta n°1, ¿alguna vez has tenido silbidos o pitos en el pecho en el pasado?*), sin que se detectaran diferencias entre ambos grupos, pero siendo ambos porcentajes muy superiores a la población general a los 14 años, según los resultados del Estudio ISAAC fase III que lo sitúa en torno al 18% (126). Asimismo, el diagnóstico médico de asma en algún momento (*pregunta n°6, ¿alguna vez has tenido asma?*) fue claramente superior en el grupo de grandes prematuros (40%) y ambos mayores que en la población general (14%) (126), pero similares a lo reportado en otros trabajos (125). El grupo de grandes prematuros presentó un riesgo de diagnóstico de asma en algún momento 1,7 veces mayor que los PMT. Al analizar el resultado obtenido sobre los síntomas en el año previo

DISCUSIÓN

como reflejo del diagnóstico actual de asma (*pregunta nº2, ¿has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos doce meses?*), se objetivó que los PMT tenían episodios de sibilancias con una frecuencia similar a la población general (alrededor del 10%), duplicándose esta proporción en el grupo de pacientes grandes prematuros, siendo estos resultados similares a lo publicado en otras series (81). Por tanto, según nuestros resultados, los grandes prematuros presentaron una frecuencia significativamente mayor de asma a los 14 años, mientras que los PMT tuvieron una frecuencia de sibilancias similar a la de la población general.

Al comparar nuestros resultados con los obtenidos en metaanálisis recientemente publicados, el riesgo de síntomas respiratorios en la adolescencia es superior (OR 2) a lo publicado por autores como Jaakola et al., (OR 1,07), Been et al., (OR 1,4-1,7) o Sonnenschein et al., (OR 1,34) (85–87). Esto probablemente se deba a diferencias metodológicas, ya que estos autores incluyen dentro del grupo de prematuros a pacientes nacidos antes de las 37 semanas, diluyéndose el efecto de la gran prematuridad, mientras que nosotros incluimos a pacientes grandes prematuros nacidos por debajo de las 32 semanas de EG, en los que la afectación pulmonar es mayor. Por otro lado, sería esperable una menor diferencia entre grupos en nuestros resultados, al suponer que el grupo de PMT debiera presentar más síntomas respiratorios que la población general, sin embargo, este hecho no se ha podido demostrar en nuestro estudio. Es cierto que estudios previos han descrito una mayor frecuencia de síntomas respiratorios en PMT hasta la etapa escolar (94,108,110,111). Sin embargo, hay pocos datos concluyentes sobre la situación clínica respiratoria en la adolescencia. Vogt et al., describen un riesgo del 20% en PMT de consumo de corticoides inhalados para el control de síntomas respiratorios entre los 6 y los 19 años comparado con nacidos a término, pero reconocen una menor frecuencia de síntomas respiratorios a medida que los PMT crecen (162). Harju et al., encuentran una relación inversa entre la EG en PMT y el diagnóstico de asma a los 13 años (163). En contraposición, Crump et al., no encuentran asociación entre el consumo de fármacos para el asma y la prematuridad moderada-tardía en adultos jóvenes (109), datos que se asemejan a lo encontrado en nuestro estudio.

DISCUSIÓN

Al analizar los resultados obtenidos en el cuestionario ISAAC de pacientes con y sin DBP se obtuvieron resultados interesantes. Los grandes prematuros con DBP presentaron más episodios de sibilancias en la infancia (*pregunta nº1, ¿alguna vez has tenido silbidos o pitos en el pecho en el pasado?*) que los grandes prematuros sin DBP, siendo estos episodios hasta 3 veces más frecuentes en pacientes con DBP y 4 veces al seleccionar pacientes con DBP moderada-grave.

No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos en el diagnóstico médico de asma en algún momento (*pregunta nº6, ¿alguna vez has tenido asma?*). Otros autores como Fawke et al., sí encuentran más diagnóstico de asma en pacientes con antecedente de DBP (81). En nuestro caso la proporción de pacientes con diagnóstico de asma en ambos grupos es claramente superior a la reportada por algunos autores (81) que sólo estudian en sus trabajos el diagnóstico de asma actual, es decir, pacientes que han presentado exacerbaciones en los doce meses previos al estudio; mientras que es similar a la de otros (75) que, como nosotros, también valoraban el diagnóstico médico de asma en algún momento de la infancia o adolescencia.

Para analizar la situación actual respiratoria se valoró la presencia de episodios de sibilancias en el último año (*pregunta nº2, ¿has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos doce meses?*), sin que se detectaran diferencias significativas entre pacientes con y sin DBP. Sin embargo, probablemente este resultado alcanzara la significación estadística si aumentase el tamaño muestral del grupo con DBP, puesto que nuestros resultados son similares a lo publicado por otros autores que sí encontraron significativa esta diferencia (75,81), con 30% de pacientes con DBP y 20% de pacientes sin DBP con síntomas respiratorios en la adolescencia y etapa adulta. Cuando se seleccionaron pacientes con DBP moderada-grave sí se objetiva una clara diferencia, con una frecuencia de episodios de broncoespasmo hasta 4 veces mayor que el grupo de pacientes sin DBP. A la vista de nuestros resultados, en lo que a la valoración de síntomas respiratorios se refiere, parece que retrasar el diagnóstico de DBP a las 36 semanas de EGC (incluyendo por tanto a las DBP moderadas-graves) podría predecir mejor la presencia de síntomas respiratorios en la adolescencia.

DISCUSIÓN

En la literatura encontramos datos interesantes sobre los factores que se relacionan con la presencia de síntomas respiratorios a medio y largo plazo. El estudio PROP (68) encuentra que la EG menor de 28 semanas, el diagnóstico de CIR, el tabaquismo materno durante la gestación, el diagnóstico de DBP a las 36 semanas de EGC y los antecedentes familiares de asma se relacionan con los síntomas respiratorios a los 12 meses de vida. De la misma manera, Greenough et al., encuentran que tanto el sexo masculino como el diagnóstico de DBP a las 36 semanas condicionan un peor pronóstico respiratorio al año de vida (164).

El grupo de PMT presentó cifras de FE_{NO} superiores al grupo de grandes prematuros, aunque la diferencia no fue clínicamente relevante. El resultado de las pruebas cutáneas de sensibilización a neumoalérgenos resultó diferente en ambos grupos, fundamentalmente por el número de pacientes en el grupo de grandes prematuros que se negaron a su realización. Sin embargo, la proporción de pacientes con resultado positivo es similar en ambos grupos y no hay diferencias en los alérgenos implicados en el grupo de pacientes con resultado positivo. No se encontraron diferencias entre prematuros con y sin DBP en los niveles de FE_{NO} ni en los resultados de pruebas cutáneas, resultado similar a lo obtenido en el estudio RESPOS (72), que no encuentra asociación entre DBP y atopia en pacientes prematuros.

La prematuridad se ha asociado a una peor función respiratoria a largo plazo. Sin embargo, no se ha podido demostrar con nuestros resultados una diferencia significativa en la función respiratoria entre el grupo de grandes prematuros y PMT. Este hecho probablemente se deba a que nuestro grupo control está constituido por PMT, en los que también está descrita la afectación de la función pulmonar a largo plazo (165–167), mientras que la mayoría de los estudios publicados compara la función de los grandes prematuros con la de los niños nacidos a término.

Aunque nuestra diferencia no resulte significativa, se observa que, tanto el grupo de grandes prematuros como el de PMT, tienen unos valores de FEV₁ por debajo de la media para la edad, reflejando la afectación de grandes vías respiratorias que podría

DISCUSIÓN

condicionar un cierto grado de atrapamiento aéreo (125,168). Los valores son ligeramente menores en el grupo de grandes prematuros que en el de PMT, aunque no se ha podido demostrar en nuestro estudio una relación independiente de la EG por debajo de 32 semanas con el valor de FEV₁ en el análisis multivariante. Lo mismo ocurre al valorar la afectación de la pequeña vía aérea con el valor de FEF₂₅₋₇₅, observando una tendencia a un menor valor en el grupo de grandes prematuros comparado con PMT. Los prematuros extremos, como grupo más vulnerable, sí presentan un menor valor de FEF₂₅₋₇₅ y de su valor z score. Estudios previos que incluyen pacientes de características similares a los nuestros, pertenecientes a la época posterior a la introducción de surfactante y corticoides antenatales, sí detectan una peor función respiratoria en grandes prematuros, con valores menores tanto de FEV₁ y FEF₂₅₋₇₅, al compararlos con nacidos a término (76,81,167), siendo estas diferencias más notables al seleccionar a prematuros extremos (81). En el metaanálisis publicado por Kotecha et al., (169) encuentran una diferencia en el valor de FEV₁ del 7% entre prematuros y controles a término, si bien es cierto que incluyen una muestra heterogénea de pacientes tanto en edad (5-25 años) como en momento de nacimiento (pertenecientes a la etapa pre y post surfactante). De la misma manera, el trabajo publicado por Näsänen-Gilmore et al., detecta diferencias importantes (hasta -0,5 en el valor z score) entre adultos nacidos prematuros pertenecientes a la etapa presurfactante (170). Probablemente en nuestro estudio no se detecten diferencias significativas por el hecho de que el grupo control está constituido por PMT y no nacidos a término, como es habitual en la literatura. Sin embargo, al analizar el grupo de prematuros extremos, encontramos peores valores de función respiratoria, lo que puede traducir que, en la etapa posterior a la introducción del surfactante, los menores de 28 semanas se perfilan como grupo de mayor riesgo a largo plazo.

En el caso de los pacientes con antecedentes de DBP, y más en el caso de DBP moderada-grave, los valores z score de FEV₁ y FEF₂₅₋₇₅ tienden a tomar valores menores, aunque la diferencia no resulte estadísticamente significativa, pudiendo traducir un mayor daño pulmonar en este grupo. Una limitación importante de nuestro trabajo es el pequeño número de pacientes que tenemos con antecedente de DBP, y más aún

DISCUSIÓN

cuando se selecciona al grupo de pacientes con DBP moderada-grave, lo que limita claramente la potencia estadística. Otros autores como Fawke et al., Broström et al., y Von Hove et al., sí encuentran diferencias significativas a largo plazo en pacientes con DBP y reconocen que el retrasar el diagnóstico de DBP a las 36 semanas de EGC mejora la predicción de la repercusión respiratoria(81,83,161); si bien es cierto que estos autores sólo incluyen pacientes nacidos por debajo de las 28 semanas de EG. En el metaanálisis publicado por Kotecha et al., (169) encuentran una diferencia en el valor de FEV₁ en pacientes con DBP entre 1,6 y 18,9% menor que en nacidos a término. Por otro lado, Cazzato et al.,(76) incluyen pacientes de características similares a las nuestras (menores de 32 semanas y diagnóstico de DBP a las 28 semanas de EGC) sin encontrar diferencias significativas en los parámetros de función respiratoria. A la vista de estos resultados, podemos intuir que, en la etapa posterior a la introducción de corticoides antenatales y surfactante, los prematuros nacidos por debajo de las 28 semanas de EG son los que más afectación pulmonar tienen a largo plazo.

No se ha podido demostrar diferencia en la proporción de pacientes con prueba broncodilatadora positiva. Los resultados en la literatura son conflictivos, con algunos autores que no encuentran diferencias entre pacientes sin y con DBP(171) y otros que sí lo hacen(172), relacionando esta ausencia de efecto broncodilatador en pacientes con DBP con cambios estructurales de la vía aérea secundaria al tratamiento prolongado con oxígeno.

En el análisis bivariado las variables que se relacionaron con peores valores de FEV₁ fueron la duración de la asistencia respiratoria neonatal, el diagnóstico obstétrico de CIR, el sexo masculino y el antecedente de padres con asma. En el análisis multivariante mantuvieron una asociación independiente el sexo masculino y el antecedente de CIR. Fawke et al., (81) encontraron relación independiente con la prematuridad extrema y el antecedente de DBP. Cazzato et al., y Vom Hove et al., (76,161) también relacionaron el valor de FEV₁ con la duración de la asistencia respiratoria en periodo neonatal. En el estudio de Saarenpää et al., (173) realizado en

DISCUSIÓN

adultos jóvenes, observaron peores valores de FEV₁ con la exposición pre y postnatal al tabaco y el tabaquismo activo.

A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, por el pequeño número de pacientes con DBP, nuestros resultados, en lo que a evolución respiratoria se refiere, sugieren que los niños nacidos antes de las 32 semanas de gestación presentan un peor pronóstico respiratorio a largo plazo que los niños, también prematuros, pero nacidos después de las 32 semanas, con mayor frecuencia de ingresos respiratorios e ingresos en UCIP, mayor frecuencia de diagnóstico de asma en algún momento y más prevalencia de asma actual, aunque con poca expresión en la función pulmonar. A la vista de nuestros resultados y lo revisado en la literatura, parece que los pacientes pertenecientes a la etapa posterior a la introducción del surfactante y corticoides antenatales, presentan un mejor pronóstico respiratorio, siendo los pacientes más vulnerables los nacidos con menos de 28 semanas de EG. La prematuridad y la DBP producen una alteración del desarrollo pulmonar que puede progresar con la edad al añadirse otros factores de riesgo. Doyle et al., (74) en un trabajo reciente encuentran un empeoramiento progresivo de la función respiratoria en pacientes prematuros extremos (y más si tenían antecedente de DBP) a lo largo de la adolescencia, con peores resultados en espirometrías realizadas a los 18 años que a los 8 años, poniendo de manifiesto la necesidad de establecer medidas preventivas para minimizar el remodelado de la vía aérea y, por tanto, minimizar las consecuencias de la prematuridad a largo plazo.

4. Función cardíaca

La prematuridad se ha asociado a cambios en la morfología de ambos ventrículos y a disfunción sistólica y diastólica. En nuestro trabajo encontramos un menor tamaño de ventrículo izquierdo, junto con peor función diastólica y global de ambos ventrículos.

En la valoración morfológica del VD no se encontraron diferencias entre grandes prematuros y PMT en la longitud, diámetro basal y diámetro medio. En el trabajo de Lewandowski et al.,(65) encuentran un menor tamaño de la cavidad junto con una masa mayor de VD en prematuros valorado mediante RM, siendo mayores estos cambios a los observados en el VI. El hecho de no encontrar diferencias en nuestro estudio puede deberse a la técnica empleada, puesto que la morfología peculiar del VD hace que la valoración ecocardiográfica en dos dimensiones sea menos sensible que la RM para detectar alteraciones (174). En este trabajo encuentran un aumento de la masa ventricular que relacionan con unas resistencias vasculares pulmonares aumentadas como consecuencia del nacimiento prematuro y de las complicaciones respiratorias de los primeros años de vida.

La valoración de la función sistólica del VD tampoco permitió detectar diferencias significativas entre grupos, con una tendencia a una función sistólica menor, reflejada por una menor velocidad de la onda S', en el grupo de grandes prematuros. Previamente se había descrito una peor función sistólica en prematuros, con un menor volumen sistólico, menor fracción de acortamiento y menor fracción de eyección(65).

Las diferencias fueron algo más notables en la función diastólica del VD, con una menor velocidad de la onda E' y mayor relación E/E' en el grupo de grandes prematuros. Al estudiar el grupo de prematuros extremos, las diferencias son más llamativas, con un menor valor de onda E, E' y mayor relación E/E' comparado con el grupo de PMT. De la misma manera, la función global valorada por el índice MPI, resultó ligeramente peor en el grupo de grandes prematuros que en el de PMT.

DISCUSIÓN

Las presiones pulmonares estimadas mediante gradiente de insuficiencia tricuspídea resultaron mayores en el grupo de grandes prematuros que en el de PMT. No se encontraron diferencias entre pacientes grandes prematuros con y sin DBP, como tampoco las encuentran otros autores una vez se superan los 2-3 primeros años de vida (59,62,175). La presión en el circuito vascular pulmonar es un parámetro dinámico y, por lo tanto, una medición puntual no permite extraer conclusiones firmes. Además, la ecocardiografía permite aproximarse, pero la medición exacta de las presiones pulmonares se realiza mediante estudios invasivos. A pesar de esto, aunque la pequeña diferencia en el valor de presión sistólica pulmonar no tiene ninguna repercusión clínica, sí puede traducir un aumento de las resistencias vasculares pulmonares en grandes prematuros que se mantiene hasta la adolescencia, en relación con episodios recurrentes de hipoxemia y con la liberación de mediadores inflamatorios en los procesos intercurrentes(176). Este aumento de las resistencias vasculares pulmonares podría relacionarse con los cambios morfológicos y funcionales de VD descritos previamente.

Tras la instauración del surfactante, diversos autores (177) no encuentran diferencias en la valoración morfológica de VD en grandes prematuros sin y con DBP, y estos fueron también nuestros resultados, en los que no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias llamativas en la valoración funcional de VD entre grandes prematuros con y sin DBP, salvo una menor función sistólica (fracción de acortamiento) y global (índice MPI) al seleccionar pacientes con DBP moderada-grave. Nuestros resultados, aunque no muestran grandes diferencias, sí siguen la línea de los resultados obtenidos en otros estudios donde se objetiva una peor función sistólica y diastólica de VD en pacientes con antecedente de DBP (59,64,177,178). Estos estudios relacionan la alteración de la vasculogénesis pulmonar en la DBP con un aumento de la postcarga de VD y disfunción sistólica y diastólica, encontrando como factor independiente relacionado con la función de VD la duración de la asistencia respiratoria invasiva en periodo neonatal (64). La mayoría de estos estudios incluyen pacientes en época escolar (entre los 4 y 7 años), momento en

DISCUSIÓN

que las reagudizaciones respiratorias son más frecuentes que en la adolescencia, pudiendo este hecho estar en relación con cambios más llamativos de la circulación pulmonar y, por ende, de la función VD. La mejoría de la sintomatología respiratoria con el paso de los años podría explicar los cambios menos llamativos en nuestros pacientes adolescentes comparados con pacientes valorados en etapa escolar.

En la valoración morfológica del VI se encontró un tamaño de la cavidad ventricular menor en grandes prematuros y prematuros extremos que en PMT, con un valor cercano a la significación estadística. Probablemente estas diferencias hubieran alcanzado la significación si el grupo control hubiera estado compuesto por RN a término y si contáramos con un mayor tamaño muestral. Estos datos concuerdan con lo previamente descrito en otros trabajos (60,61), donde se establece un tamaño de la cavidad ventricular inversamente proporcional a la EG. Lewandowski et al.,(60) encuentran en su estudio realizado con RM cardíaca un aumento de la masa ventricular izquierda con un aumento de tamaño de septo interventricular y pared posterior de VI independiente de la PA, que relacionan con una hipertrofia de los miocardiocitos inmaduros expuestos al nacimiento a presiones para las que no están preparados, persistiendo estos cambios en la etapa adulta. Sin embargo, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, en nuestro estudio encontramos un tamaño de septo y pared posterior de VI menores en grandes prematuros que en PMT, datos similares a los obtenidos por Kowalski et al., (61). Al estudiar el grupo de prematuros extremos la diferencia en el tamaño de septo y pared posterior de VI sí resulta significativa, reflejando la mayor vulnerabilidad de este grupo de prematuros. Esta discrepancia con los resultados de Lewandowski et al., puede deberse a que nosotros empleamos ecocardiograma en lugar de RM, mucho más sensible esta última para la valoración morfológica y, principalmente, a que en el trabajo de Lewandowski el grupo de prematuros contiene un 30% de pacientes con antecedente de CIR obstétrico (y no realmente prematuros). El CIR estimula el crecimiento de miocardiocitos (179) y puede estar detrás de estos resultados. En nuestro caso, el diagnóstico de CIR obstétrico

DISCUSIÓN

resultó más frecuente en el grupo de PMT, grupo donde encontramos un tamaño mayor de septo y pared posterior.

No se encontraron diferencias significativas en la valoración morfológica del VI entre grandes prematuros sin y con DBP, probablemente debido al pequeño tamaño muestral. Ambos grupos presentan un tamaño de cavidad ventricular menor que los valores normales para la edad, con valores menores de diámetro diastólico y septo interventricular en el grupo de DBP. Estudios previos realizados en pacientes en etapa escolar encuentran resultados similares, con un menor tamaño de la cavidad ventricular, de septo y pared posterior de VI comparado con prematuros sin DBP (59,64). El tratamiento de la DBP con corticoides en el periodo neonatal se relaciona con una miocardiopatía transitoria, que normalmente se resuelve en los primeros meses de vida, pero que, según algunos autores, podría mantenerse en la etapa adulta. En nuestro estudio no se encontró relación entre tratamiento con corticoides y cambios morfológicos de VI en la adolescencia.

En la valoración de la función sistólica del VI, no se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos en la fracción de acortamiento y fracción de eyección, datos similares a lo referido por Kowalski et al., (61). Sin embargo, se encontró una velocidad menor de la onda S' en el grupo de grandes prematuros y prematuros extremos. El doppler tisular es más sensible y puede detectar pequeños cambios en la función, lo que concuerda con la peor función sistólica en prematuros detectada por RM en el trabajo de Lewandowski et al. (60).

En la valoración de la función diastólica del VI no se encontraron diferencias significativas en las velocidades transmitrales (ondas E y A). Sin embargo, sí se apreció una menor velocidad de la onda E' y una relación E/E' mayor en el grupo de grandes prematuros, lo que puede traducir una ligera desventaja de los grandes prematuros en la función diastólica detectada por doppler tisular. El parto prematuro condiciona un ambiente proinflamatorio que puede resultar en una fibrosis miocárdica y cambios en la matriz extracelular (180), que se traduzcan en una disminución de la relajación miocárdica y, por tanto, mayor disfunción diastólica. Estos cambios son similares a los

DISCUSIÓN

producidos por el envejecimiento normal, por lo tanto, podríamos decir que los miocardiocitos de pacientes prematuros están expuestos a un envejecimiento precoz.

La valoración de la función del VI mediante índice MPI septal y lateral permite realizar una valoración global de la función sistólica y diastólica. En nuestro estudio se objetivó que, tanto en grandes prematuros como en PMT, estos índices tomaron valores dentro de la normalidad, con un índice ligeramente mayor de MPI septal en grandes prematuros y de MPI septal y lateral en prematuros extremos comparado con PMT, reflejo de los cambios en la función sistólica y diastólica que se han comentado.

En la comparación entre grandes prematuros sin y con DBP no se encontraron diferencias en la valoración funcional del VI, sin embargo, al seleccionar a los pacientes con DBP moderada- grave, se observó una peor función sistólica (menor fracción de acortamiento, eyección y velocidad de la onda S'). Ocurre lo mismo con la valoración de la función diastólica: no se detectaron diferencias entre los grupos sin y con DBP, pero al seleccionar aquellos con DBP moderada-grave, éstos últimos presentaron una menor función diastólica (menor velocidad de la onda E' y mayor relación E/E'). A la vista de nuestros resultados podemos pensar que retrasar el diagnóstico de DBP a las 36 semanas(34), puede aumentar ligeramente la capacidad de predicción de los efectos de la DBP sobre la función de VI a largo plazo.

Los valores encontrados en la práctica totalidad de los pacientes incluidos en el estudio estaban dentro de los límites normales para la edad. Por tanto, con los resultados expuestos anteriormente, no podemos hablar de cambios clínicamente significativos (recordemos que todos nuestros pacientes se encontraban completamente asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular). Sin embargo, estos cambios incipientes observados en pacientes prematuros pueden constituir una base sobre la que actúen otros factores de riesgo y supongan el origen de patología en la edad adulta.

DISCUSIÓN

Los adolescentes y adultos con antecedente de prematuridad constituyen una población con riesgo CV aumentado por distintos mecanismos como hemos referido a lo largo de este trabajo. Algunos de estos factores son evitables y su reducción o evitación se traduciría en una mejoría de la calidad de vida de estos pacientes. Por tanto, sería recomendable realizar en los pacientes prematuros un seguimiento específico que detectase precozmente anomalías como la HA, la dislipemia y la obesidad, entre otras, y donde el nacimiento prematuro se considerase siempre un factor de riesgo importante para la salud actual y futura.

5. Limitaciones, fortalezas e implicaciones del estudio

La principal limitación de nuestro estudio fue no disponer de un grupo control de adolescentes nacidos a término, lo que hubiese permitido detectar mayores diferencias entre los grupos comparados. Por otro lado, en la valoración de peso y talla no se recogieron datos sobre el estadio de desarrollo puberal o la talla de los progenitores, lo que no permite extraer conclusiones firmes, si bien es cierto que no era un objetivo principal de nuestro trabajo. Por último, hubiese resultado interesante completar el estudio con pruebas de intercambio gaseoso (de las que no disponemos en nuestro centro) y prueba de esfuerzo, lo que nos hubiese permitido obtener más datos acerca de la situación funcional de los prematuros en la adolescencia.

La principal fortaleza de nuestro trabajo fue contar con un número importante de pacientes grandes prematuros y PMT con seguimiento a largo plazo, aunque no hemos conseguido alcanzar el tamaño muestral calculado inicialmente. Por otro lado, hasta donde nosotros conocemos, no existen estudios publicados de estas características que comparen a grandes prematuros con prematuros moderados y tardíos a largo plazo, puesto que la mayoría de los estudios tienen como grupo control a pacientes que nacieron a término. Esto nos ha permitido conocer más sobre la

DISCUSIÓN

situación en la adolescencia de pacientes PMT a los que se les ha prestado insuficiente atención, al considerarlos similares a los nacidos a término.

Los resultados de este trabajo nos han permitido conocer mejor la situación clínica y funcional desde el punto de vista cardiovascular y respiratorio de pacientes con antecedente de prematuridad. Nuestros pacientes pertenecen a una etapa posterior a la introducción de cambios sustanciales en la asistencia neonatal como son los corticoides antenatales, el surfactante y mejores técnicas de asistencia respiratoria. Cuando comparamos nuestros resultados con los de otros trabajos que incluyen pacientes adolescentes y adultos nacidos en épocas previas, vemos que estas mejoras en la asistencia neonatal parecen traducirse en una mejor situación funcional a largo plazo. Aun así, hemos detectado cambios en el grupo de grandes prematuros que pueden suponer la base sobre la que actúen otros factores de riesgo, tanto respiratorios como cardiovasculares, y que expliquen el aumento de morbilidad de los pacientes prematuros en la etapa adulta. Algunos autores asemejan la prematuridad con un envejecimiento acelerado, donde la lesión pulmonar y cardiovascular propias de la prematuridad son las precursoras de enfermedades propias del adulto (EPOC, cardiopatía isquémica, etc.). Por lo tanto, los pacientes prematuros constituyen un grupo vulnerable en el que un seguimiento específico que incluya valoración clínica y funcional respiratoria, despistaje de HA y seguimiento ecocardiográfico, permitiría detectar anomalías precozmente. De esta forma se podrían optimizar tratamientos disponibles, promover hábitos saludables y evitar la exposición a factores de riesgo, minimizando las consecuencias de la prematuridad a largo plazo.

VI.CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los pacientes grandes prematuros presentaron un peso, una talla y un valor de IMC menor que los PMT en la adolescencia. Las diferencias resultaron mayores en el caso de prematuros extremos. No se encontraron diferencias entre pacientes grandes prematuros con y sin DBP.
2. Los grandes prematuros presentaron cifras de PAD mayores que los PMT al llegar a la adolescencia. En el caso de prematuros extremos, tanto la cifra de PAS como la de PAD resultaron mayores que en el grupo de PMT. No se encontraron diferencias entre grandes prematuros con y sin DBP.
3. Los grandes prematuros requirieron ingresos hospitalarios por motivo respiratorio a lo largo de la infancia con una frecuencia 2 veces superior a la de los PMT. Estos ingresos fueron más graves en el grupo de grandes prematuros, precisando ingreso en UCIP con una frecuencia 4 veces superior (hasta 6 veces en el caso de prematuros extremos) que los PMT. No se encontraron diferencias en la necesidad de ingreso en grandes prematuros con y sin DBP; sin embargo, los pacientes con DBP precisaron ingreso en UCIP con una frecuencia hasta 5 veces superior que los pacientes sin DBP.
4. Presentaron diagnóstico de asma actual (definido como la presencia de episodios de sibilancias en los doce meses previos al estudio) el doble de pacientes grandes prematuros comparado con PMT al llegar a la adolescencia. En el caso de grandes prematuros con DBP, presentaron diagnóstico de asma actual con una frecuencia hasta 4 veces superior que los grandes prematuros sin DBP.
5. No se encontraron diferencias significativas en las pruebas de función respiratoria entre grandes prematuros y PMT y tampoco entre grandes prematuros con y sin DBP. Sin embargo, el grupo de prematuros extremos presentó un valor de FEF₂₅₋₇₅ menor que el grupo de PMT.

CONCLUSIONES

6. En la valoración de ventrículo derecho, los grandes prematuros presentaron peores datos de función diastólica (relación E/E') y función global (índice MPI) comparado con el grupo de PMT al llegar a la adolescencia, siendo esta diferencia mayor en el grupo de prematuros extremos. Los grandes prematuros con DBP moderada-grave presentaron una menor función global (índice MPI) que los pacientes grandes prematuros sin DBP.
7. En la valoración de ventrículo izquierdo, los grandes prematuros presentaron un menor tamaño de la cavidad ventricular que los PMT. Asimismo, presentaron una menor función diastólica (E' , relación E/E') y peor función global que los PMT (MPI septal y lateral). Los grandes prematuros con DBP moderada-grave presentaron menor función sistólica (fracción de acortamiento y eyección) y diastólica (E/E') que los grandes prematuros sin DBP.
8. Nuestros resultados apoyan que la prematuridad se asocia en la adolescencia a más síntomas respiratorios, cifras mayores de PA y cambios morfológicos y funcionales a nivel biventricular. Por ello, es aconsejable un seguimiento de estos pacientes a largo plazo que permita minimizar las consecuencias en la etapa adulta.

VII.BIBLIOGRAFÍA

1. Engle WA. A recommendation for the definition of «late preterm» (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. *Semin Perinatol.* 2006;30:2-7.
2. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *Int J Obstet Gynaecol.* 2003;110:3-7.
3. Vogel J, Chawanpaiboon S, Moller A, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 52:3-12.
4. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard, Say, Moller A-B, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;1:1-14.
5. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371:75-84.
6. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med.* 2010; 362:529-35.
7. Flood K, Malone F. Prevention of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;1:58-63.
8. Edstedt Bonamy AK, Zeitlin J, Piedvache A, Maier RF, van Heijst A, Varendi H, et al. Wide variation in severe neonatal morbidity among very preterm infants in European regions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019; 104:36-45.
9. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371: 164-75.
10. Smith GC, Pell JP. Teenage pregnancy and risk of adverse perinatal outcomes associated with first and second births: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2001; 323: 476-80.
11. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, Liu X, Muglia L, Juodakis J, et al. Genetic associations with gestational duration and spontaneous preterm birth. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1156-67.
12. Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206: 119-23.

13. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126:443-56.
14. 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.
15. McKinlay CJD, Cutfield WS, Battin MR, Dalziel SR, Crowther CA, Harding JE, et al. Cardiovascular risk factors in children after repeat doses of antenatal glucocorticoids: an RCT. *Pediatrics*. 2015;135:405-15.
16. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR, Edwards CR. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet*. 1993;341:339-41.
17. Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics*. 2008;121:419-32.
18. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;133:156-63.
19. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics*. 2014;133:171-4.
20. Sakonidou S, Dhaliwal J. The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants: European Consensus Guidelines-2013 update. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015;100:257-9.
21. Bahadur FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Neonatology*. 2013;104:124-6.
22. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102:17-23.

23. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology*. 2017; 111:107-25.
24. Cummings JJ, Polin RA, Committee on fetus and newborn. Oxygen targeting in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2016;138: e20161576.
25. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010;125:1020-30.
26. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes. *J Clin Med*. 2017; 6:4-24.
27. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276:357-68.
28. Aschner JL, Bancalari EH, McEvoy CT. Can we prevent bronchopulmonary dysplasia? *J Pediatr*. 2017; 189: 26-30.
29. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988; 82:527-32.
30. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1723-9.
31. Sánchez-Luna M, Moreno J, Botet F, Fernández JR, Herranz G, Rite S, et al. Bronchopulmonary dysplasia: definitions and classifications. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79: 1-6.
32. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004; 114: 1305-11.
33. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia: effect of changing. *Panoply of Respiratory Support for Preterm Neonates*. *JAMA Pediatr*. 2017;171:271-9.

34. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J Pediatr.* 2018; 197: 300-8.
35. Doyle LW, Ranganathan S, Cheong JLY. Neonatal caffeine treatment and respiratory function at 11 years in children under 1,251 g at birth. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:1318-24.
36. Blaisdell CJ, Troendle J, Zajicek A, Prematurity and Respiratory Outcomes Program. Acute responses to diuretic therapy in extremely low gestational age newborns: results from the prematurity and respiratory outcomes program cohort study. *J Pediatr.* 2018; 197: 42-7.
37. Mirza H, Garcia JA, Crawford E, Pepe J, Zussman M, Wadhawan R, et al. Natural history of postnatal cardiopulmonary adaptation in infants born extremely preterm and risk for death or bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2018; 198:187-93.
38. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Miller JI, Kinsella JP, Baker CD, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;19:87-95.
39. Altit G, Lee HC, Hintz S, Tacy TA, Feinstein JA, Bhombal S. Practices surrounding pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia amongst neonatologists caring for premature infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2018;38:361-7.
40. Del Cerro MJ, Sabaté Rotés A, Cartón A, Deiros L, Bret M, Cordeiro M, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49:49-59.
41. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network. *Heart.* 2016; 102:49-56.
42. Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, Austin ED, Mullen MP, Hopper RK, et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2017; 188: 24-34.

43. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation*. 2009;120:992-1007.
44. Eichenwald EC, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of prematurity. *Pediatrics*. 2016; 137:e20153757.
45. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371:261-9.
46. Doyle LW, Anderson PJ. Adult outcome of extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2010;126:342-51.
47. Roberts G, Cheong JLY. Long-term growth and general health for the tiniest or most immature infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19:118-24.
48. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Boyle M, Pinelli J, Paneth N, et al. Transition of extremely low-birth-weight infants from adolescence to young adulthood: comparison with normal birth-weight controls. *JAMA*. 2006;295:667-75.
49. Balasuriya CND, Stunes AK, Mosti MP, Schei B, Indredavik MS, Hals IK, et al. Metabolic outcomes in adults born preterm with very low birthweight or small for gestational age at term: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:4437-46.
50. Mzayek F, Cruickshank JK, Amoah D, Srinivasan S, Chen W, Berenson GS. Birth weight was longitudinally associated with cardiometabolic risk markers in mid-adulthood. *Ann Epidemiol*. 2016;26:643-7.
51. Abitbol CL, Rodriguez MM. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:265-74.
52. 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.
53. Lewandowski AJ, Davis EF, Yu G, Digby JE, Boardman H, Whitworth P, et al. Elevated blood pressure in preterm-born offspring associates with a distinct antiangiogenic state and microvascular abnormalities in adult life. *Hypertension*. 2015; 65: 607-14.

54. Davis EF, Lewandowski AJ, Aye C, Williamson W, Boardman H, Huang R-C, et al. Clinical cardiovascular risk during young adulthood in offspring of hypertensive pregnancies: insights from a 20-year prospective follow-up birth cohort. *BMJ*. 2015; 5:e008136.
55. Hovi P, Vohr B, Ment LR, Doyle LW, McGarvey L, Morrison KM, et al. Blood pressure in young adults born at very low birth weight: adults born preterm international collaboration. *Hypertension*. 2016; 68:880-7.
56. Inomata S, Yoshida T, Koura U, Tamura K, Hatasaki K, Imamura H, et al. Effect of preterm birth on growth and cardiovascular disease risk at school age. *Pediatr Int*. 2015; 57:1126-30.
57. Kajantie E, Osmond C, Eriksson JG. Coronary heart disease and stroke in adults born preterm - The Helsinki Birth Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015; 29:515-9.
58. Mikkola K, Leipälä J, Boldt T, Fellman V. Fetal growth restriction in preterm infants and cardiovascular function at five years of age. *J Pediatr*. 2007;151:494-9.
59. Korhonen P, Hyödynmaa E, Lautamatti V, Livainen T, Tammela O. Cardiovascular findings in very low birthweight schoolchildren with and without bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev*. 2005;81:497-505.
60. 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.
61. 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.
62. Kwon HW, Kim H-S, An HS, Kwon BS, Kim GB, Shin SH, et al. Long-term outcomes of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2016; 110:181-9.
63. Poon CY, Edwards MO, Kotecha S. Long term cardiovascular consequences of chronic lung disease of prematurity. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14:242-9.
64. Xie L, Chee Y-Y, Wong K-Y, Cheung Y-F. Cardiac mechanics in children with bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2016;109:44-51.

65. Lewandowski AJ, Bradlow WM, Augustine D, Davis EF, Francis J, Singhal A, et al. Right ventricular systolic dysfunction in young adults born preterm. *Circulation*. 2013; 128: 713-20.
66. Stocks J, Hislop A, Sonnappa S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. *Lancet Respir Med*. 2013;1:728-42.
67. Urs R, Kotecha S, Hall GL, Simpson SJ. Persistent and progressive long-term lung disease in survivors of preterm birth. *Paediatr Respir Rev*. 2018; 28: 87-94.
68. Keller RL, Feng R, DeMauro SB, Ferkol T, Hardie W, Rogers EE, et al. Bronchopulmonary dysplasia and perinatal characteristics predict 1-year respiratory outcomes in newborns born at extremely low gestational age: a prospective cohort study. *J Pediatr*. 2017; 187:89-97.
69. O'Reilly M, Sozo F, Harding R. Impact of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on the developing lung: long-term consequences for respiratory health. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013; 40:765-73.
70. Islam JY, Keller RL, Aschner JL, Hartert TV, Moore PE. Understanding the short- and long-term respiratory outcomes of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192:134-56.
71. Cheong JLY, Doyle LW. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2018;42:478-84.
72. Astle V, Broom M, Todd DA, Charles B, Ringland C, Cizek K, et al. Respiratory outcomes study (RESPOS) for preterm infants at primary school age. *J Asthma*. 2015; 52:40-5.
73. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics*. 2006; 118:108-13.
74. Doyle LW, Adams A-M, Robertson C, Ranganathan S, Davis NM, Lee KJ, et al. Increasing airway obstruction from 8 to 18 years in extremely preterm/low-birthweight survivors born in the surfactant era. *Thorax*. 2017;72:712-9.

75. Gough A, Linden M, Spence D, Patterson CC, Halliday HL, McGarvey LPA. Impaired lung function and health status in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2014; 43:808-16.
76. Cazzato S, Ridolfi L, Bernardi F, Faldella G, Bertelli L. Lung function outcome at school age in very low birth weight children. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:830-7.
77. Hakulinen AL, Järvenpää AL, Turpeinen M, Sovijärvi A. Diffusing capacity of the lung in school-aged children born very preterm, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21:353-60.
78. Mourani PM, Mandell EW, Meier M, Younoszai A, Brinton JT, Wagner BD, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants is associated with late respiratory outcomes in childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199:1020-27.
79. Evans M, Palta M, Sadek M, Weinstein MR, Peters ME. Associations between family history of asthma, bronchopulmonary dysplasia, and childhood asthma in very low birth weight children. *Am J Epidemiol*. 1998;148:460-6.
80. Praprotnik M, Stucin Gantar I, Lučovnik M, Avčin T, Krivec U. Respiratory morbidity, lung function and fitness assessment after bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2015; 35:1037-42.
81. Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:237-45.
82. Smith LJ, van Asperen PP, McKay KO, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics*. 2008; 122:287-93.
83. Broström EB, Thunqvist P, Adenfelt G, Borling E, Katz-Salamon M. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD. *Respir Med*. 2010;104:362-70.
84. Ronkainen E, Perhomaa M, Mattila L, Hallman M, Dunder T. Structural pulmonary abnormalities still evident in schoolchildren with new bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2018;113:122-30.
85. Jaakkola JJK, Ahmed P, Leromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R, et al. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118:823-30.

86. Sonnenschein-van der Voort AMM, Arends LR, de Jongste JC, Annesi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133:1317-29.
87. 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.
88. Wong PM, Lees AN, Louw J, Lee FY, French N, Gain K, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2008; 32:321-8.
89. Welsh L, Kirkby J, Lum S, Odendaal D, Marlow N, Derrick G, et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax*. 2010; 65:165-72.
90. Joshi S, Powell T, Watkins WJ, Drayton M, Williams EM, Kotecha S. Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy. *J Pediatr*. 2013; 162: 813-8.
91. Caskey S, Gough A, Rowan S, Gillespie S, Clarke J, Riley M, et al. Structural and functional lung impairment in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13:1262-70.
92. Roberts G, Burnett AC, Lee KJ, Cheong J, Wood SJ, Anderson PJ, et al. Quality of life at age 18 years after extremely preterm birth in the post-surfactant era. *J Pediatr*. 2013; 163:1008-13.
93. 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.
94. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012; 17:120-5.
95. Gouyon J-B, Iacobelli S, Ferdynus C, Bonsante F. Neonatal problems of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17:146-52.

96. Harijan P, Boyle EM. Health outcomes in infancy and childhood of moderate and late preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012; 17:159-62.
97. 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.
98. Natarajan G, Shankaran S. Short and long term outcomes of moderate and late preterm infants. *Am J Perinatol.* 2016; 33:305-17.
99. Escobar GJ, Joffe S, Gardner MN, Armstrong MA, Folck BF, Carpenter DM. Rehospitalization in the first two weeks after discharge from the neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* 1999; 104:e2.
100. Kuzniewicz MW, Parker S-J, Schnake-Mahl A, Escobar GJ. Hospital readmissions and emergency department visits in moderate preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol.* 2013;40:753-75.
101. Isayama T, Lewis-Mikhael A-M, O'Reilly D, Beyene J, McDonald SD. Health services use by late preterm and term infants from infancy to adulthood: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2017; 140: e20170266.
102. Goyal NK, Fiks AG, Lorch SA. Persistence of underweight status among late preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166:424-30.
103. 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.
104. De Jong M, Verhoeven M, van Baar AL. School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems in moderate and late preterm children and adults: a review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17:163-9.
105. 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.
106. Kotecha SJ, Dunstan FD, Kotecha S. Long term respiratory outcomes of late preterm-born infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012; 17:77-81.

107. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, Baglioni S, Eslami A, Todisco E, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr*. 1993;152:55-8.
108. Abe K, Shapiro-Mendoza CK, Hall LR, Satten GA. Late preterm birth and risk of developing asthma. *J Pediatr*. 2010; 157:74-8.
109. Crump C, Winkleby MA, Sundquist J, Sundquist K. Risk of asthma in young adults who were born preterm: a Swedish national cohort study. *Pediatrics*. 2011; 127:913-20.
110. Goyal NK, Fiks AG, Lorch SA. Association of late-preterm birth with asthma in young children: practice-based study. *Pediatrics*. 2011; 128:830-8.
111. Escobar GJ, Ragins A, Li SX, Prager L, Masaquel AS, Kipnis P. Recurrent wheezing in the third year of life among children born at 32 weeks gestation or later: relationship to laboratory-confirmed, medically attended infection with respiratory syncytial virus during the first year of life. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010; 164:915-22.
112. Sipola-Leppänen M, Vääräsmäki M, Tikanmäki M, Hovi P, Miettola S, Ruokonen A, et al. Cardiovascular risk factors in adolescents born preterm. *Pediatrics*. 2014; 134:1072-81.
113. 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.
114. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:912-30.
115. 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.
116. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26: 319-38.

117. Zapletal A, Paul T, Samánek M. Significance of contemporary methods of lung function testing for the detection of airway obstruction in children and adolescents. *Z Erkr Atmungsorgane*. 1977; 149: 343-71.
118. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole T, Baur X, Hall G, Culver B, 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.
119. 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.
120. Lopez L, Colan SD, Frommelt P, 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.
121. Pettersen M, Du W, Skeens M, Humes R. 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.
122. 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.
123. 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.
124. Fenton T, Nasser R, Eliasziw M, Kim J, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr*. 2013; 13: 92.
125. Vrijlandt EJLE, Gerritsen J, Boezen HM, Grevink RG, Duiverman EJ. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:890-6.

126. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Ureña IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004;59:1301-7.
127. Barker DJP, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002;31:1235-9.
128. Sipola-Leppänen M, Kajantie E. Should we assess cardiovascular risk in young adults born preterm?. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26:282-7.
129. European Perinatal and Health Report: EURO-PERISTAT. Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. Disponible en: <http://www.euoperistat.com/reports/european-perinatol-health-report-2010.html>
130. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PloS One*. 2018; 13: e0191002.
131. European Perinatal Health Report: EURO-PERISTAT. Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2004. Disponible en: <http://www.euoperistat.com/reports/european-perinatol-health-report-2004.html>
132. Taglauer E, Abman SH, Keller RL. Recent advances in antenatal factors predisposing to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2018; 42:413-24.
133. Morrow LA, Wagner BD, Ingram DA, Poindexter BB, Schibler K, Cotten CM, et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196:364-74.
134. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau P-H, Draper ES, Blondel B, Künzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr*. 2010; 157:733-9.
135. Mestan KK, Check J, Minturn L, Yallapragada S, Farrow KN, Liu X, et al. Placental pathologic changes of maternal vascular underperfusion in bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Placenta*. 2014; 35:570-4.
136. Gázquez Serrano IM, Arroyos Plana A, Díaz Morales O, Herráiz Perea C, Holgueras Bragado A. Antenatal corticosteroid therapy and late preterm infant morbidity and mortality. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81:374-82.

137. Booker WA, Gyamfi-Bannerman C. Antenatal corticosteroids: who should we be treating? *Clin Perinatol*. 2018; 45:181-98.
138. Anderson JG, Baer RJ, Partridge JC, Kuppermann M, Franck LS, Rand L, et al. Survival and major morbidity of extremely preterm infants: a population-based study. *Pediatrics*. 2016; 138:e20154434.
139. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014; 100:145-57.
140. 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.
141. Moro, M, Figueras, J, Fernandez, C, Domenech, E, Guzmán, J. Análisis de los resultados de morbimortalidad 2004. Grupo de trabajo SEN1500. Disponible en: <https://www.se-neonatal.es/comisionesygruposdetrabajo/SEN1500>.
142. Saigal S, Stoskopf BL, Streiner DL, Burrows E. Physical growth and current health status of infants who were of extremely low birth weight and controls at adolescence. *Pediatrics*. 2001; 108:407-15.
143. Reiterer F, Scheuchenegger A, Resch B, Maurer-Fellbaum U, Avian A, Urlsberger B. Bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: outcome up to preschool age, in a single center of Austria. *Pediatr Int*. 2019; 61:381-7.
144. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Ford GW, Davis NM. Extremely low birth weight and body size in early adulthood. *Arch Dis Child*. 2004; 89:347-50.
145. Hack M. Young adult outcomes of very-low-birth-weight children. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11:127-37.
146. Cooke RWI. Health, lifestyle, and quality of life for young adults born very preterm. *Arch Dis Child*. 2004; 89:201-6.
147. Morrison KM, Ramsingh L, Gunn E, Streiner D, Van Lieshout R, Boyle M, et al. Cardiometabolic health in adults born premature with extremely low birth weight. *Pediatrics*. 2016; 138: e20160515.
148. Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2013; 131:1240-63.

149. De Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012; 59:226-34.
150. Sipola-Leppänen M, Karvonen R, Tikanmäki M, Matinolli H-M, Martikainen S, Pesonen A-K, et al. Ambulatory blood pressure and its variability in adults born preterm. *Hypertension*. 2015;65:615-21.
151. Centra JC, Roberts G, Opie G, Cheong J, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. Masked hypertension in extremely preterm adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2015; 51:1060-5.
152. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation*. 2005; 112:3430-6.
153. Cheung YF, Wong KY, Lam BCC, Tsoi NS. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Arch Dis Child*. 2004; 89:217-21.
154. Toemen L, de Jonge LL, Gishti O, van Osch-Gevers L, Taal HR, Steegers EAP, et al. Longitudinal growth during fetal life and infancy and cardiovascular outcomes at school-age. *J Hypertens*. 2016; 34:1396-406.
155. Lewandowski AJ, Leeson P. Preeclampsia, prematurity and cardiovascular health in adult life. *Early Hum Dev*. 2014; 90:725-9.
156. Davis EF, Newton L, Lewandowski AJ, Lazdam M, Kelly BA, Kyriakou T, et al. Preeclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies. *Clin Sci*. 2012; 123:53-72.
157. Chehade H, Simeoni U, Guignard J-P, Boubred F. Preterm birth: long term cardiovascular and renal consequences. *Curr Pediatr Rev*. 2018; 14:219-26.
158. Doyle LW. Cardiopulmonary outcomes of extreme prematurity. *Semin Perinatol*. 2008; 32:28-34.
159. Bertagnolli M, Luu TM, Lewandowski AJ, Leeson P, Nuyt AM. Preterm birth and hypertension: is there a link? *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18:28.

160. Katz SL, Luu TM, Nuyt A-M, Lacaze T, Adamo KB, Adatia I, et al. Long-term follow-up of cardiorespiratory outcomes in children born extremely preterm: recommendations from a Canadian consensus workshop. *Paediatr Child Health*. 2017; 22:75-9.
161. Vom Hove M, Prenzel F, Uhlig HH, Robel-Tillig E. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age. *J Pediatr*. 2014; 164: 40-5.
162. Vogt H, Lindström K, Bråbäck L, Hjern A. Preterm birth and inhaled corticosteroid use in 6- to 19-year-olds: a Swedish national cohort study. *Pediatrics*. 2011; 127:1052-9.
163. 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; 164:295-299.
164. Greenough A, Limb E, Marston L, Marlow N, Calvert S, Peacock J. Risk factors for respiratory morbidity in infancy after very premature birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90: 320-3.
165. Kotecha SJ. Long term respiratory outcomes of perinatal lung disease. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012; 17:65-6.
166. 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.
167. Hacking DF, Gibson A-M, Robertson C, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group (VICS). Respiratory function at age 8-9 after extremely low birthweight or preterm birth in Victoria in 1997. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:449-55.
168. Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund OD, Carlsen KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr*. 2004; 93:1294-300.
169. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Henderson AJ, Paranjothy S, Dunstan FD, et al. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013; 68:760-6.

170. Näsänen-Gilmore P, Sipola-Leppänen M, Tikanmäki M, Matinolli H-M, Eriksson JG, Järvelin M-R, et al. Lung function in adults born preterm. *PLoS One*. 2018; 13: e0205979.
171. Kaplan E, Bar-Yishay E, Prais D, Klinger G, Mei-Zahav M, Mussaffi H, et al. Encouraging pulmonary outcome for surviving, neurologically intact, extremely premature infants in the postsurfactant era. *Chest*. 2012; 142:725-33.
172. Gross SJ, Iannuzzi DM, Kveselis DA, Anbar RD. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr*. 1998; 133:188-92.
173. Saarenpää H-K, Tikanmäki M, Sipola-Leppänen M, Hovi P, Wehkalampi K, Siltanen M, et al. Lung function in very low birth weight adults. *Pediatrics*. 2015; 136:642-50.
174. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23:685-713.
175. Sehgal A, Malikiwi A, Paul E, Tan K, Menahem S. Right ventricular function in infants with bronchopulmonary dysplasia: association with respiratory sequelae. *Neonatology*. 2016;109:289-96.
176. Akyüz Özkan E, Khosroshahi HE. Evaluation of the left and right ventricular systolic and diastolic function in asthmatic children. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16:145.
177. 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.
178. Yates AR, Welty SE, Gest AL, Cua CL. Myocardial tissue doppler changes in patients with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2008; 152:766-70.
179. Aburawi EH, Malcus P, Thuring A, Fellman V, Pesonen E. Coronary flow in neonates with impaired intrauterine growth. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012; 25:313-8.
180. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11:317-26.

VIII.ANEXOS

ANEXO 1. Certificado Comité Ética



C.E.I.C

Dña. Ana López Martín, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Severo Ochoa,

CERTIFICA

Que el Proyecto de Investigación con título:

"Estudio de función pulmonar y cardiaca en adolescentes con antecedente de prematuridad"

Ha sido valorada por este Comité la **respuesta a las aclaraciones solicitadas en el Acta 08/17 (27/09/2017)**, considerándole **FAVORABLE** con fecha **28 de noviembre de 2017**.

Éste Comité acepta que sea llevada a cabo por la **Dra. María Arroyas Sánchez**, del servicio de **Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa**.

Además, se hace constar que:

1º. El CEIC, tanto en su composición, como en los PNTs cumple las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el RD 1090/2015.

2º. La composición actual del CEIC es la siguiente:

D. Adolfo Ramos Luengo	Presidente, adjunto del Servicio de Anestesiología
D. Carlos González Juárez	Vicepresidente, adjunto de Psiquiatría
Dª. Ana López Martín	Secretaria Técnica, adjunta del servicio de Oncología.
Dª Amparo Lucena Campillo	Vocal, adjunta del servicio de Farmacia
Dª Beatriz Medina Bustillo	Vocal, Farmacéutica Atención Primaria Dirección Asistencial Sur
D. Miguel Cervero 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 Geriatria.
Dª. Lucía Llanos Jiménez	Vocal, Farmacóloga Clínica
Dª. Mª Teresa Rodríguez Monje	Vocal, médico de Atención Primaria.
Dª Isabel Herranz Lama Noriega	Vocal lego, Lda. en Derecho, Especialista en Derecho sanitario.
Dª Ana Isabel Martín Cuesta	Vocal, miembro lego, administrativa del CEIC
D. Manuel Martínez Domínguez	Vocal, miembro lego representante de los pacientes

Leganés, 29 de noviembre de 2017



Fdo.: Ana López Martín

ANEXO 2. Consentimiento informado

ESTUDIO SOBRE FUNCIÓN PULMONAR Y FUNCIÓN CARDÍACA EN PACIENTES QUE FUERON PREMATUROS

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

Le proponemos participar en este proyecto de investigación, cuyo objetivo principal es estudiar la función pulmonar y función cardíaca 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 diferentes grupos de prematuros.

¿A quién va dirigido el estudio?

A todos los niños de edades comprendidas entre 13 y 14 años, ambos inclusive, con antecedentes de gran prematuridad (menos de 32 semanas de gestación), y a los que fueron prematuros moderados y tardíos (entre 32 y 36 semanas de gestación). 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.

-La realización de pruebas de función respiratoria: 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 sólo 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.

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, dentro de un estudio que es pionero en nuestro país.

Contribuir a mejorar el seguimiento y la atención de los niños prematuros desde el punto de vista respiratorio.

¿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 cardíaco, temblor y nerviosismo.

Respecto a las pruebas cutáneas, se acepta que el riesgo de reacciones es inferior al 1%. Éstas 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.

¿Se mantendrá la confidencialidad de su participación en el estudio?

En todo momento se mantendrá la confidencialidad de sus datos y siempre respetando la ley de protección de datos vigente en España. Según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Usted puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndose al investigador, el cual lo pondrá en conocimiento del promotor. Los resultados del estudio podrán ser publicados, pero no se hará referencia a su nombre ni tampoco se le identificará y los datos referenciados no permitirán remontar hasta Ud. Su nombre no podrá ser desvelado fuera del hospital/consultorio médico.

Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por las unidades de Neumología Pediátrica participantes en el estudio. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de la misma, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

¿Quién supervisa el estudio?

El Comité de Ética de Investigación Clínica 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. María Arroyas Sánchez/ Dra. M^a Luz García García

Teléfono: Secretaría de Pediatría 914818460

914818000 Extensión 8144 o 8235/ Busca 5050

Dirección: Hospital Severo Ochoa. Servicio de Pediatría y Neonatología

Avenida Orellana s/n.28911 Leganés, Madrid.

ESTUDIO SOBRE FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES QUE FUERON
PREMATUROS

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.

Fecha y firma de los padres / tutores Fecha y firma del investigador

ANEXO 3. Consentimiento informado del menor

ESTUDIO SOBRE FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES QUE FUERON PREMATUROS

Este documento es para invitarte a participar en un estudio de investigación. Este estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de Investigación. Antes de que decidas, nos gustaría explicarte en qué consiste el estudio. Por favor, tómate el tiempo que necesites para leer la hoja de información y haz todas las preguntas que necesites.

¿Por qué hacemos este estudio?

Queremos estudiar la función de los pulmones y del corazón en adolescentes que, como tú, fueron prematuros. Se pretende comparar la función pulmonar y cardíaca y la prevalencia de asma entre diferentes grupos de prematuros.

¿Por qué me han elegido?

Te hemos elegido a ti por que tienes entre 13 y 14 años y cuando naciste fuiste prematuro.

¿Qué pasa si no quiero participar?

Es tu decisión si quieres participar o no. Si quieres participar, firmaremos un consentimiento. Además, tus padres también firmarán la autorización para participar.

Si no quieres participar, todo seguirá como hasta ahora. Este sigue siendo tu hospital y nada cambia. Incluso si ahora dices que sí, luego puedes cambiar de opinión.

¿Qué tendría que hacer si participo?

La participación en el estudio consistirá en:

- La recogida de algunos datos relacionados con tu salud de su hijo/a y tu familia.
- La realización de pruebas de función respiratoria: espirometría y prueba broncodilatadora. Estas pruebas no son molestas y se realizan habitualmente en las

consultas de Neumología en los niños con asma. Únicamente tendrás que soplar a través de un aparato como te indicaremos. Después te administraremos una dosis de salbutamol, que es un medicamento seguro que utilizan los niños asmáticos.

-Pruebas cutáneas de alergia. Se realizan colocando una gota de líquido en varios puntos de tu brazo y pinchando con una aguja pequeña. Después de 20 minutos se veremos si ha habido reacción en la piel (roncha). Sólo notarás algo de dolor y picor.

- Ecocardiograma: se trata de una prueba para ver tu corazón en la que no notarás nada.

¿Qué ventajas e inconvenientes tiene participar?

Ahora mismo no hay beneficios directos para ti. Sin embargo, gracias a todos los que participéis sabremos más sobre los prematuros y nos ayudarán a cuidarlos mejor.

Más información sobre el estudio:

Confidencialidad

Nos aseguraremos de mantener tu privacidad según el Reglamento General Europeo de Protección de Datos. Los documentos serán archivados en un lugar confidencialidad y no revelaremos tu identidad a nadie.

¿Quién es responsable de este estudio?

Dra. María Arroyas Sánchez/ Dra. M^a Luz García García

Teléfono: Secretaría de Pediatría 914818460

914818000 Extensión 8144 o 8235/ Busca 5050

Dirección: Hospital Severo Ochoa. Servicio de Pediatría y Neonatología

Avenida Orellana s/n.28911 Leganés, Madrid.

ANEXO 4. Certificado beca Fundación UAX-Santander



FUNDACIÓN UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO

DÑA. CARMEN CABALLERO HERNANDO, Directora de la Fundación Universidad Alfonso X el Sabio (FUAX)

HACE CONSTAR:

Que DÑA. MARÍA ARROYAS SÁNCHEZ, con DNI. 02709903-C, profesora de la Universidad Alfonso X el Sabio, formó parte del equipo de investigadores que realizó el proyecto de investigación, autorizado de manera oficial el 26 de octubre de 2017 y seleccionado por una Comisión Evaluadora, con las siguientes características:

- **Título del Proyecto:** FUNCIÓN PULMONAR Y CARDIACA EN ADOLESCENTES CON ANTECEDENTE DE PREMATURIDAD
- **Código Proyecto:** 1.010.835
- **Centro:** Hospital Universitario Severo Ochoa
- **Carácter:** Departamental
- **Entidad financiadora:** Fundación Universidad Alfonso X El Sabio-Banco Santander. IX Convocatoria Proyectos de Investigación Santander UAX.
- **Competitivo:** Si
- **Financiación obtenida:** 6.000€
- **Duración:** 11 meses
- **Fecha de inicio:** octubre 2017 **Fecha de término:** septiembre 2018
- **Director o investigador principal:** Ersilia González Carrasco
- **Grupo de investigación:** María Luz García García, Cristina Calvo Rey, María Arroyas Sánchez, Germán Valero Pérez, Mercedes del Fresno Navarro, Patricia Alonso López y María Muñoz San José.

Y para que así conste a efectos de acreditación del solicitante, se expide el presente documento, en Villanueva de la Cañada a 20 de febrero de 2019.

FUNDACIÓN UNIVERSIDAD
ALFONSO X EL SABIO
C.I.F.: G-81760734
Avda. de la Universidad, nº 1
28691 Villanueva de la Cañada (Madrid)

Fdo. Dña. Carmen Caballero Hernando
Directora FUAX.

ANEXO 5. Cuaderno de recogida de datos

CÓDIGO IDENTIFICATIVO

CENTRO: Hospital Severo Ochoa

Fecha de nacimiento:

Fecha del estudio

FACTORES ANTENATALES

Gestación múltiple: SÍ/ NO

Nº fetos:

Diagnóstico prenatal de CIR:

Edad materna durante la gestación:

Tabaquismo materno embarazo:

Preeclampsia:

Corticoides antenatales: SÍ / NO Completo Incompleto

Corioamnionitis

PERIODO NEONATAL

Sexo: Varón / Mujer

Edad gestacional:

Peso recién nacido:

Percentil peso:

Z score peso:

Tipo de parto:

Eutócico

Instrumental

Cesárea

APGAR

RCP al nacimiento: -0

- Oxígeno indirecto (FiO2 máx)

- CPAP (PEEP, FiO2 máx)

- VPPI (PEEP/PIP/FiO2 máx)

- Intubación

- Fármacos

Administración de surfactante: SÍ / NO Nº dosis

Edad 1ª dosis:

Ventilación mecánica NO INVASIVA: SI/ NO

SIN uso previo de VM / CON uso previo de VM

PEEP/PIP/FiO2 máx

ANEXOS

Duración total (días)

Ventilación mecánica INVASIVA SÍ / NO

PEEP/PIP/FiO2 máx

Duración total (días)

Oxigenoterapia (GN, O2 indirecto) SÍ/ NO

FiO2 máx

Duración total (días)

Vitamina A SÍ / NO

Sepsis: SÍ / NO

Sepsis clínica/confirmación microbiológica Microorganismo aislado:

Precoz (< 3días) / Tardía (>7días) Edad:

Enfermedad respiratoria:

Enfermedad de membrana hialina

Taquipnea transitoria

Síndrome de aspiración meconial

Neumonía

Neumotórax

Diagnóstico Ductus arterioso persistente SÍ / NO

Tratamiento: SÍ / NO

Edad tratamiento (días):

Tipo de tratamiento: Indometacina Ibuprofeno Paracetamol Cirugía

Reflujo gastroesofágico SÍ/ NO

Tratamiento SÍ / NO

Diagnóstico DBP: SÍ / NO

Leve Moderada Grave

Tipo de tratamiento Diuréticos Beta-agonistas Otros (especificar)

Oxígeno domiciliario al alta

ANTECEDENTES FAMILIARES

Asma en los padres: padre

madre

Atopia en los padres: padre

madre

Nº hermanos

Asma hermanos

Atopia hermanos

Tabaquismo familiar actual:

VARIABLES CLÍNICAS Y DE SEGUIMIENTO

Peso actual: Percentil: Z score:

Talla actual:Percentil:Z score:

IMC:

TAS: Percentil: Z score:

TAD:Percentil:Z score:

Acudió a guardería: SÍ NO

LM: Si/NO Duración: Tiempo de lactancia mixta:Tiempo de LME

Profilaxis con Palivizumab primer año de vida: SÍ NO

Ingresos por motivo respiratorio SÍ NO

Nº: 0 <3 >3 (3 o más)

Diagnóstico de las hospitalizaciones por causa respiratoria:

Ingresos en UCIP por motivo respiratorio SÍ NO

Nº: 01>1

Empleo de fármacos en algún momento para controlar síntomas respiratorios

(>3 meses duración)

- Corticoides inhalados Duración (meses)
- Antileucotrienos Duración (meses)

ANEXOS

- Combinaciones beta2/corticoides Duración (meses)

Síntomas (sibilancias, dificultad respiratoria, dolor torácico) con el ejercicio:

 SÍ NO

Síntomas intercrisis SÍ NO

FENO:

PRUEBAS CUTÁNEAS

ESPIROMETRÍA

ECOCARDIOGRAMA

ANEXO 6. Cuestionario ISAAC

1.- **¿Alguna vez has tenido silbidos o pitos en el pecho en el pasado?**

Si ()

No []

SI HAS CONTESTADO "NO" POR FAVOR, SALTA A LA PREGUNTA 6

2.- **¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos doce meses?**

Si []

No []

SI HAS CONTESTADO "NO" POR FAVOR, SALTA A LA PREGUNTA 6

3.- **¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho has tenido en los últimos doce meses?**

Ninguno []

1 a 3 []

4 a 12 []

Más de 12 []

4.- **¿Cuántas veces te has despertado 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, ¿han sido tan importantes como para que cada dos palabras seguidas hayas tenido que parar para respirar, en los últimos doce meses?**

Si []

No []

6.- **¿Alguna vez has tenido asma?**

Si []

No []

7.- ¿Has notado pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos doce meses?

Si []

No []

8.- ¿Has tenido tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección de pecho, en los últimos doce meses?

Si []

No []

