

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Universidad de Valladolid
FACULTAD DE MEDICINA



FACTORES PRONÓSTICOS EN EL NEURODESARROLLO DEL PACIENTE PREMATURO

Unidad de Neurología Pediátrica

View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk

bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.10.331111>; this version posted March 10, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted bioRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under aCC-BY-NC-ND 4.0 International license.

COBE

SERVICIO DE NEUROLOGÍA



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA

Autor: Milena Antúnez Ballesteros

Director: Ramón Cancho Candela

INDICE

| | |
|---------------------------|-----------|
| Resumen..... | Página 2 |
| Abstract..... | Página 3 |
| Introducción..... | Página 4 |
| Objetivos | Página 6 |
| Materiales y métodos..... | Página 7 |
| Resultados..... | Página 8 |
| Discusión..... | Página 14 |
| Conclusiones..... | Página 17 |
| Bibliografía..... | Página 18 |

RESUMEN

Introducción. Los niños con antecedente de prematuridad, en particular los nacidos por debajo de las 32 semanas de gestación o de menos de 1500g de peso al nacimiento, son un grupo de riesgo para la aparición de patología del neurodesarrollo. Las tasas de parto prematuro se han elevado en España en los últimos años,

producto de una combinación de factores como son el incremento de la edad materna o el aumento de las gestaciones múltiples.

Objetivos. El objetivo principal del estudio es cuantificar el número de prematuros de menos de 32 semanas ó 1500g de peso que muestran problemas de neurodesarrollo, en particular Parálisis cerebral (PC), siendo objetivo secundario el estudio de la presencia de algunos factores de riesgo perinatales para la aparición de problemas de neurodesarrollo.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de todos los Recién Nacidos prematuros por debajo de 32 semanas o de menos de 1500g de peso al nacimiento atendidos en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Río Hortega entre los años 2010 y 2014. Se recogieron datos clínicos perinatales, así como respecto a su seguimiento posterior en consultas externas de Neonatología y Neurología Pediátrica hasta los 24 meses de edad corregida para su edad gestacional (ECEG).

Resultados. Durante el periodo de 5 años indicado se atendió a 141 prematuros nacidos con menos de 1500g o/y menos de 32 semanas. 13 fallecieron durante el ingreso en la unidad neonatal. De los 128 supervivientes, 100 fueron seguidos de forma periódica al menos hasta los 24 meses ECEG. 80 de los pacientes no desarrollaron patología del neurodesarrollo. Entre los 20 con neurodesarrollo alterado, hubo 7 pacientes afectos de PC y 3 afectos de Trastorno de Espectro Autista. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre empleo de técnicas de reproducción asistida (TRA) y fallecimiento, así como entre TRA y aparición de trastornos del neurodesarrollo. La necesidad de ventilación invasiva también se relacionó con la aparición posterior de problemas de neurodesarrollo

Conclusión: los niños nacidos con edades gestacionales por debajo de 32 semanas y/o peso inferior a 1500 gramos son pacientes de riesgo para problemas de neurodesarrollo con tasas de PC o de autismo muy por encima de las de po-

blación general. Las TRA son un factor de riesgo tanto para exitus como para la aparición de problemas de neurodesarrollo

Palabras clave: prematuridad, neurodesarrollo, parálisis cerebral, reproducción asistida.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE Children with a history of preterm birth, particularly those born below 32 weeks' gestation or less than 1500g birth weight, are a group at risk for neurodevelopmental disorders. In recent years, the rates of preterm birth have increased in Spain, due to a combination of factors such as increased maternal age or multiple pregnancies. The main objective of the study is to quantify the number of premature infants less than 32 weeks' gestation or 1500g of weight, which show neurodevelopmental disorders, in particular cerebral palsy (CP), being secondary objective the study of some perinatal risk factors for neurodevelopmental disorders.

METHODS: A retrospective descriptive study of all premature neonates below 32 weeks gestation or less than 1500g of birth weight attended at the Neonatology Unit of Hospital Rio Hortega between 2010 and 2014 was performed. Perinatal clinical data were collected as well as their subsequent follow-up in external consultations of Neonatology and Pediatric Neurology until 24 months of age

RESULTS: During the indicated 5-year period, 141 preterm infants born with less than 1,500g and/or less than 32 weeks 'gestational' were cared for. 13 died during admission in the Neonatal Care Unit. Of the 128 survivors, 100 were followed periodically at least up to 24 months of age. 80 of the patients did not develop neurodevelopmental pathology. Among the 20 with altered neurodevelopment, there were 7 patients affected by cerebral palsy (PC) and 3 affected by Autism Spectrum Disorder. A statistically significant relationship was found between the use of Assisted Reproduction Techniques (ART) and death, as well as between ART and the occurrence of neurodevelopmental disorders. The need for invasive ventilation was also related to the later occurrence of neurodevelopmental problems

CONCLUSIONS: Children born with gestational ages below 32 weeks and or less than 1500g birth weight are at risk for neurodevelopmental problems such as cerebral palsy or autism. The use of Assisted Reproduction Techniques (ART) is a risk factor for neurodevelopmental problems and premature death.

Keywords: prematurity, neurodevelopment, cerebral palsy, assisted reproduction

INTRODUCCION

Se define como prematuro al recién nacido (RN) antes de completar la semana 37 de la gestación. El término implica valoración de la madurez del neonato, a diferencia de pretérmino, que solo hace referencia a la edad gestacional, sin referirse al grado de maduración de sus órganos y sistemas, aunque en la práctica ambos términos se empleen indistintamente¹.

Existen distintos grados de prematuridad en función de la edad de gestación, destacando el prematuro tardío (34-36 semanas), muy prematuro (menor de 32 semanas) y prematuro extremo (menor de 28 semanas). La dificultad de conocer inequívocamente la edad gestacional en ciertos casos ha creado otra clasificación basada en el peso al nacimiento, hablándose de bajo peso al nacimiento (menos de 2500g), muy bajo peso al nacimiento (menos de 1500g) y extremadamente bajo peso al nacimiento (menos de 1000g)¹.

La tasa de prematuridad en países desarrollados se ha incrementado en las últimas décadas, debido al aumento de la incidencia y a la mayor supervivencia del prematuro gracias a los avances en cuidados obstétricos y neonatales. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)² de los últimos 20 años, la tasa de prematuridad global en España pasó de un 5,90% en 1996 a un 6,41% en 2015, existiendo diferencias entre comunidades autónomas y hospitales. Así pues, en el año 2015 la tasa de prematuridad en Castilla y León fue del 6,34%. Considerando la edad gestacional, el 3,77% de los nacidos pretérmino en España en el año 2015 fueron prematuros de menos de 28 semanas de gestación, el 9,56% de entre 28 y 31+6 semanas y un 86,67% de entre 32 y 35+6 semanas.

Un grupo de factores favorecedores de prematuridad con interrelación entre ellos son los que tienen que ver con el uso de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) y las gestaciones múltiples. Las TRA son un claro factor de riesgo para la gestación múltiple, y sin duda, este último hecho incrementa notablemente la posibilidad de un parto antes de las 39-40 semanas de edad gestacional.

La prematuridad asocia una serie de complicaciones responsables del incremento de morbimortalidad del RN pretérmino. Las alteraciones del neurodesarrollo cons-

tituyen una complicación sumamente conocida de la prematuridad, aumentando progresivamente el riesgo al disminuir la edad gestacional y el peso al nacimiento. De ser posible, se prefiere la clasificación basada en la edad gestacional ya que el estado de desarrollo de los aparatos y sistemas de estos niños es más acorde que cuando el criterio empleado es el peso al nacimiento³.

El Sistema Nervioso Central del pretérmino es un sistema inmaduro con escasa capacidad de adaptación postnatal. Durante la segunda mitad de la gestación el volumen cerebral se incrementa en un 90%, multiplicándose por cuatro el volumen de la sustancia gris cortical entre las semanas 29 y 41; se produce también la instauración de las circunvoluciones cerebrales y progresan los procesos de mielinización, arborización dendrítica y sinaptogénesis, que finalizan durante la primera infancia. La privación del ambiente intraútero sufrida por el prematuro en este periodo crítico es responsable de la escasa migración neuronal, la pobre mielinización de la sustancia blanca y el inadecuado desarrollo exponencial de la sustancia gris. Se asocia además una gran fragilidad de la estructura vascular a nivel de la matriz germinal, que la hace más susceptible a la hipoxia y a los cambios tensionales y de osmolaridad, lo que favorece un sangrado subependimario frecuente con aparición de hemorragia intraventricular (HIV) y su forma más grave de infarto hemorrágico. Otra lesión frecuente aparecida como consecuencia del daño hipóxico de la sustancia blanca es la leucomalacia periventricular que alcanza una incidencia de entre el 1-3% en los pretérminos de muy bajo peso. Estas lesiones y alteraciones son la base de diversos problemas en el neurodesarrollo del niño prematuro⁴⁻⁸.

Entre las principales alteraciones en el neurodesarrollo del prematuro destacan el deterioro de habilidades cognitivas, déficits motores incluyendo retraso motor leve y Parálisis Cerebral, alteraciones sensoriales (pérdida de visión y audición) y trastornos complejos como el Trastorno de Espectro Autista (TEA) o el Trastorno por déficit de Atención-Hiperactividad⁴⁻⁸.

La Parálisis Cerebral (PC) es la secuela más severa en niños de bajo peso o extremado bajo peso al nacimiento, o niños muy prematuros o extremadamente prematuros. La PC engloba un conjunto heterogéneo de síndromes clínicos con una característica común, la existencia de un trastorno del desarrollo del movimiento y del tono postural de carácter persistente, atribuido a lesiones o defectos

no progresivos ocurridos sobre un cerebro inmaduro y en desarrollo. Se asocia frecuentemente a otros trastornos (sensoriales, perceptivos, cognitivo-conductuales, del lenguaje, epilepsia, etc.), con un peso importante en el pronóstico individual de los pacientes. La PC constituye la causa más frecuente de discapacidad física en la edad pediátrica⁹⁻¹¹.

Cuando existe daño cerebral perinatal que va a producir PC, la lesión ya está presente desde periodo neonatal, pero los efectos pueden no estar claramente presentes en primeras fases de desarrollo, sobretodo en casos leves. Por ello, suele esperarse a los 2 o 3 años de vida para hacer un diagnóstico inequívoco de PC⁹.

La prevalencia habitualmente reportada en países occidentales de PC es de 2 casos por cada 1000 nacidos vivos. Según la clasificación del Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE), podemos distinguir tres subtipos de PC en función del trastorno motor dominante: espástica, disquinética y atáxica, dejando como PC no clasificable aquellos casos de PC con hipotonía generalizada sin signos de ataxia y evitando el subtipo de PC mixta¹² El tipo más frecuente de PC es la diplejía espástica, cuya principal causa subyacente es la leucomalacia periventricular⁸, casi específica del daño cerebral en el prematuro.

El compromiso de la función motora en pacientes con PC es muy variable, existiendo distintas escalas de evaluación y clasificación según la repercusión funcional. La Gross Motor Function Classification System (GMFCS)¹² evalúa la función motora gruesa y existen cinco niveles de afectación, de I a V, siendo el último el nivel más severo, describiéndose una actividad funcional a las distintas edades para cada uno de ellos. Esta escala tiene significación pronóstica.

OBJETIVOS DEL TRABAJO

- Cuantificar el número de pacientes con antecedente de prematuridad por debajo de 32 semanas ó/ y peso al nacimiento inferior a 1500 gramos atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Río Hortega (HURH) entre los años 2010 a 2014
- Cuantificar el número de pacientes de esta serie que fallecen producto de complicaciones derivadas de prematuridad
- Cuantificar número de pacientes de esta serie que muestran problemas de neurodesarrollo, en particular PC.

- Estudiar la presencia de algunos factores de riesgo perinatales asociados a exitus o a desarrollo de trastornos de neurodesarrollo incluyendo PC

MATERIALES Y MÉTODOS

Se plantea un **estudio descriptivo retrospectivo** cumplimentando una base de datos con diferentes parámetros clínicos tras revisar las historias clínicas de todos los Recién Nacidos prematuros por debajo de 32 semanas y / o de menos de 1500g de peso al nacimiento atendidos en HURH entre los años 2010 y 2014, que han sido seguidos en la Unidad de Neonatología y en la de Neurología pediátrica del servicio de Pediatría del HURH entre los años 2010 y 2016.

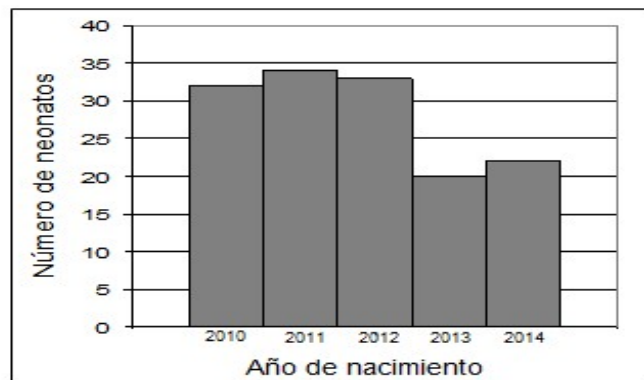
Se recogieron datos referidos a edad y gestaciones previas de la madre en el momento del parto, empleo de técnicas de reproducción asistida para lograr la gestación y diversos parámetros de carácter clínico neonatal (edad de gestación, peso, sexo, gemelaridad, tipo de reanimación recibida, uso de ventilación invasiva, y/o no invasiva, datos de infección neonatal, de hemorragia intraventricular, desarrollo de displasia broncopulmonar) junto con otros derivados de su seguimiento posterior, obtenidos en el control de los 24 meses de edad corregida para su edad de gestación, es decir, en el momento que hubieran cumplido dicha edad si hubieran nacido en su fecha probable de parto: edad de deambulación autónoma en caso de haberla adquirido, y presencia o no de alteraciones de neurodesarrollo. Se clasificaron éstas como: 1) Parálisis Cerebral (PC) 2) Retraso madurativo (RM) 3) Trastornos de Espectro Autista (TEA). 4) Retraso de lenguaje expresivo. Esta clasificación no es excluyente y un paciente puede pertenecer a más de uno de los tres problemas. Se consideró para clasificar a un paciente como RM la presencia de problemas adaptativos y de esfera cognitiva que condicionan un funcionamiento por debajo de su grupo de edad y que condiciona problemas funcionales. Respecto la presencia de TEA se consideraron criterios de consenso DSMV¹³. Respecto la presencia de retraso de lenguaje expresivo se consideró éste en caso de presencia de lenguaje oral expresivo por debajo de lo esperado para su grupo de edad y que condiciona problemas funcionales

Esta información se ha recopilado en una base de datos diseñada para este propósito, analizando posteriormente los datos mediante programa estadístico SSPS v.22.

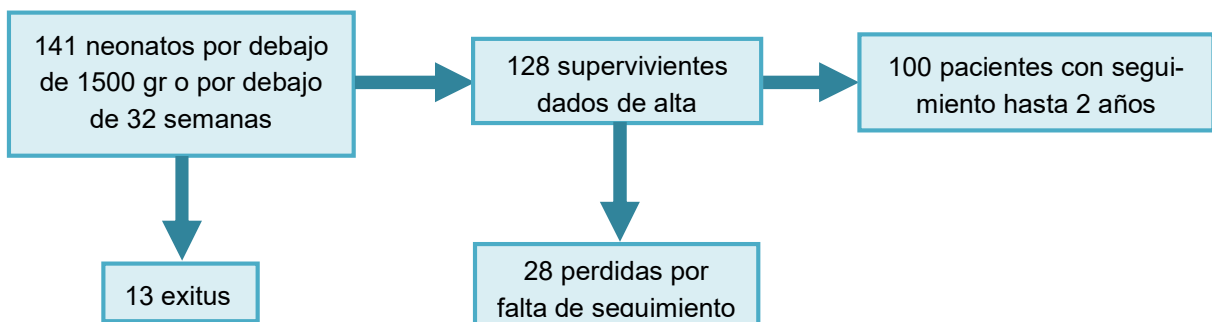
RESULTADOS

Se han registrado 141 neonatos nacidos en el periodo de estudio por debajo de las 32 semanas o / y por debajo de 1500 gramos. Se expone en gráfico 1 la distribución por años de los pacientes

Gráfica 1: distribución de neonatos por año



13 de ellos fallecieron durante el ingreso en la unidad neonatal, lo que supone una tasa de fallecimiento del 9,2%; de los 128 supervivientes dados de alta, 100 fueron seguidos de forma periódica al menos hasta los dos años en la Unidad de Neurología pediátrica del servicio de pediatría del HURH. Los 28 restantes se perdieron por falta de seguimiento en nuestro hospital.



69 de los neonatos fueron varones (49,3%). La edad materna promedio fue de 33,5 años (IC 95% 27,8-38,4). 23 neonatos (16,4% del total) provenían de gestaciones conseguidas mediante el empleo de diversas técnicas de reproducción asistida (TRA). La mayor parte de dichas gestaciones fueron múltiples; solo 4

neonatos de los 23 que provenían de técnicas de reproducción asistida tenían origen en una gestación simple. De los 141 neonatos, 103 provenían de gestaciones simples, siendo el resto (38) provenientes de gestaciones múltiples. En la tabla 1 se recogen las técnicas de reproducción asistida empleadas. En la tabla 2, el tipo de gemelaridad.

Tabla 1. Gestaciones obtenidas por técnicas de reproducción asistida (TRA). FIV: fecundación in vitro. ICSI: Inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

| Técnica de reproducción | Nº de neonatos | Porcentaje sobre TRA |
|-------------------------|----------------|----------------------|
| Donación de óvulos | 2 | 8,70% |
| FIV | 10 | 43,48% |
| ICSI | 1 | 4,35% |
| FIV+ICSI | 1 | 4,35% |
| Ovodonación+ICSI | 1 | 4,35% |
| Ovodonación+FIV | 2 | 8,70% |
| Inseminación | 6 | 26,09% |

Tabla 2: numero de neonatos procedentes de gestaciones gemelares según tipo de gemelaridad. *

| Tipo de gemelaridad | Nº neonatos |
|--------------------------|-------------|
| Monocorial-monoamniótica | 2 |
| Monocorial-Biamniótica | 7 ** |
| Bicorial-Biamniótica | 26 |
| Tricorial-Triamniótica | 2 |

*Se incluyen gestaciones múltiples en las que al menos uno de los nacidos se incluyó en el estudio (peso inferior a 1500 gr)

**fallecido intraútero uno de los fetos

El peso promedio fue de 1312gr (DS 296 gr) y la edad gestacional promedio fue de 30,4 semanas (IC 95% 28,3- 32,5). Se muestra en el grafico 2 la distribución de pesos según edad gestacional, que guarda correlación positiva significativa ($p < 0,001$).

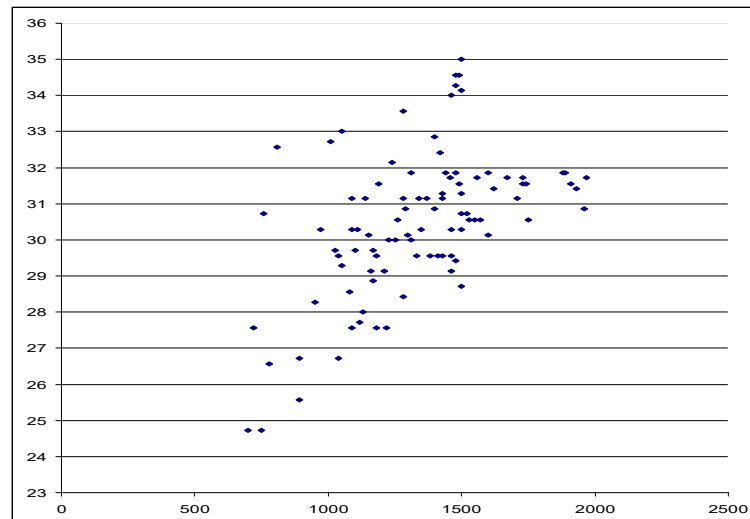


Gráfico 2: correlación de peso con edad gestacional.

Las horas de amniorrexis previas a parto fueron en 125 neonatos inferiores a 24h. Solo 16 neonatos tenían como antecedente más de 24h de amniorrexis. En solo 6 casos hubo fiebre intraparto.

Mediante la revisión de historias clínicas, se recogieron también diversos datos sobre la asistencia neonatal de los prematuros estudiados (tipo de reanimación, empleo de ventilación mecánica), así como aspectos relevantes en la evolución clínica de dichos neonatos durante el ingreso y a posteriori (desarrollo de infecciones, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar). Dichos datos se presentan en la tabla 3. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a factores de riesgo del grupo de neonatos seguidos vs. los no seguidos.

Tabla 3: aspectos destacables de asistencia neonatal y evolución clínica (se señala porcentaje del total sobre el número de neonatos)

| | |
|---|------------|
| Número neonatos | 141 |
| Fallecidos | 13 (9,3%) |
| Reanimación | |
| No reanimación | 28 (19,9%) |
| tipo 1 | 20 (14,2%) |
| tipo 2 | 44 (31,2%) |
| tipo 3 | 30 (21,3%) |
| tipo 4 | 16 (11,3%) |
| tipo 5 | 4 (2,8%) |
| Infección invasiva ((sepsis, enterocolitis) | 18 (12,8%) |
| Ventilación | |
| Ninguna | 9 (6,4%) |
| Solo invasiva | 5 (3,5%) |
| Solo no invasiva | 74 (52,5%) |
| No invasiva e Invasiva | 53 (37,6%) |
| Displasia broncopulmonar | 15 (10,6%) |
| Hemorragia intraventricular | 10 (7,1%) |

Reanimación tipo 1; estimulación y aspiración de secreciones; tipo 2: oxigenoterapia con mascarilla tipo 3: presión positiva intermitente tipo 4: intubación endotraqueal; tipo 5: masaje cardíaco y fármacos.

Respecto al seguimiento y desarrollo posterior, como se ha indicado 13 de los neonatos no fueron seguidos debido a su fallecimiento; otros 28 casos no completaron seguimiento en consulta hasta los dos años de edad corregida, a pesar de haber sobrevivido y haber sido dados de alta de la unidad neonatal. Por tanto se completó seguimiento, al menos hasta los dos años, en 100 pacientes. La edad de deambulación promedio fue de 16,3 meses +/- 2,8 meses de edad no corregida (DS 2,8). Tras corregir las edades gestacionales de todos los pacientes la edad de deambulación fue de 14,1 meses +/- 2,9 meses.

En la tabla 4 se refleja el número de pacientes según presencia de patología de desarrollo y el porcentaje sobre el total de neonatos y sobre el total de pacientes que completaron el seguimiento respectivamente.

Tabla 4: Patología del desarrollo.

| Patología de neurodesarrollo | Nº de neonatos | % del total | % de seguidos |
|---------------------------------|----------------|-------------|---------------|
| No patología de neurodesarrollo | 80 | 56,7% | 80,0% |
| Retraso de lenguaje expresivo | 14 | 9,9% | 14,0% |
| Retraso madurativo | 9 | 6,3% | 9,0% |
| Trastorno Espectro Autista | 3 | 2,1% | 3,0% |
| Parálisis cerebral | 7 | 5,0% | 7,0% |

De los pacientes con Parálisis Cerebral, 2 fueron de tipo hemiparético espástico nivel GMFCS I, 4 fueron diplejías espásticas (2 de nivel I y 2 de nivel II), y 1 fue una tetraparesia espástica (nivel III).

Se realizaron diversas comparaciones para relacionar la presencia de exitus y de desarrollo desfavorable con diversos aspectos clínicos y del manejo de los prematuros al nacimiento.

Respecto a la relación de exitus con peso de los neonatos fallecidos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) como se recoge en tabla 5 y gráfico 3. De igual modo, se encontró relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre edad gestacional y exitus (tabla 5, gráfico 4).

Gráfico 3. Relación peso medio – exitus

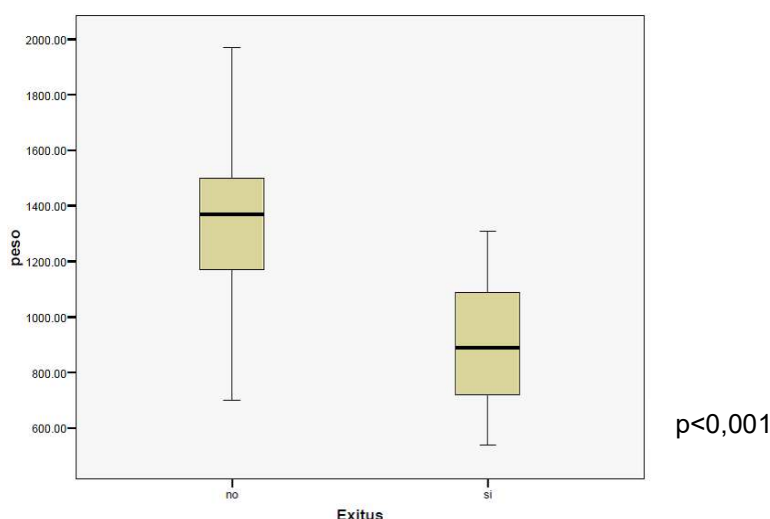


Gráfico 4. Relación edad gestacional-exitus.

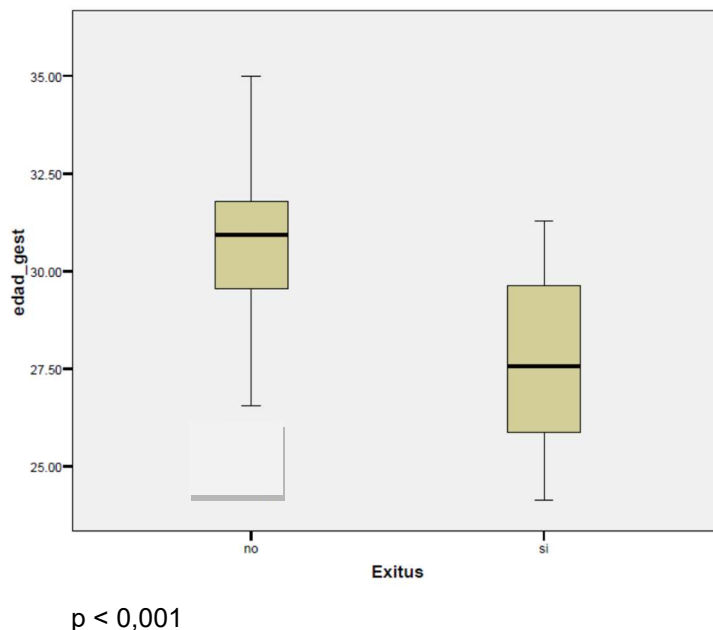


Tabla 5. Relación de peso medio y edad gestacional con fallecimiento.

| Exitus | Peso medio | Edad gestacional media |
|--------|---------------------------------|----------------------------------|
| Si | 912,2gr (IC 95% 749,9-1074,8) | 27,7 semanas (IC 95% 26,1- 29,2) |
| No | 1352,6gr (IC 95% 1305,7-1399,5) | 30,7 semanas (IC 95% 30,3-31,0) |

$p < 0,001$

La relación entre empleo de reanimación al nacimiento y fallecimiento posterior de los neonatos también fue significativa (Chi cuadrado: $p < 0,001$); 12 de los 13 fallecidos tenían como antecedente reanimaciones de tipos 3, 4 o 5. El empleo de ventilación invasiva y el desarrollo de hemorragia intraventricular por parte de los pacientes también guarda una relación estadísticamente significativa con el fallecimiento posterior ($p < 0,001$). Por otro lado, existe también relación significativa (Chi cuadrado: $p < 0,001$) entre fallecimiento y antecedente de uso de técnicas de reproducción asistida; se expone la tabla de contingencia al respecto en la tabla 6.

Tabla 6. Relación de neonatos con exitus con neonatos con reproducción asistida

| Exitus | Reproducción asistida | No reproducción asistida |
|---------------|-----------------------|--------------------------|
| Si | 6 | 7 |
| No | 17 | 111 |

$p < 0,001$

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de parálisis cerebral con respecto a la edad gestacional o al peso de los pacientes al nacimiento, ni se encontraron diferencias entre estos parámetros y la aparición de otros trastornos del desarrollo (retraso madurativo, TEA, etc.). Tampoco se apreció relación entre presencia de corioamnionitis materna, horas de amniorrexis o presencia de hemorragia intraventricular y desarrollo de PCI.

Sin embargo, sí se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre el uso de ventilación invasiva y el desarrollo de trastornos del desarrollo (PCI más retraso madurativo más TEA).

Se ha hallado una relación estadísticamente significativa entre la aparición de patología del desarrollo y el empleo de técnicas de reproducción asistida para lograr la gestación ($p < 0,001$). Al realizar una estimación de riesgo, se obtiene que el riesgo relativo para la presencia de patología de desarrollo es de 2,56 (IC 95% 1,35-4,84) en los pacientes en cuya gestación se emplearon técnicas de reproducción.

DISCUSION

Durante el periodo de estudio, se atendieron 141 recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas o menos de 1500g de peso, Este número permite el estudio de diversos parámetros y relaciones, pero debe considerarse que la cifra puede limitar las conclusiones de algunos de los resultados obtenidos, a los que se suman la pérdida de 28 pacientes, en su mayoría procedentes de otras ciudades. Se ha considerado en algunos estudios que dentro de los casos perdidos en seguimiento de prematuros existe mayor tasa de PC¹⁴. En nuestro caso concreto, no

podemos determinar este extremo, pero no existían diferencias significativas en cuanto a factores de riesgo del grupo de neonatos seguidos vs. los no seguidos

La asociación entre edad materna avanzada, prematuridad y bajo peso al nacer se ha reconocido en numerosos estudios¹⁵⁻¹⁶. En nuestro trabajo, la modificación del patrón reproductivo que se asocia a la incompatibilidad de la vida familiar y laboral en nuestros días, también se ha visto reflejada como una elevada edad materna promedio [33,5 años (IC 95% 27,8-38,4)].

Las cifras de mortalidad encontradas en el estudio (13 fallecidos de los 141 pacientes atendidos inicialmente en la unidad neonatal, lo que constituye un 9,3%) son algo inferiores a las calculadas para el mismo periodo de tiempo en base a los datos del registro español SEN1500 en los que de hecho se incluyen estos mismos pacientes (12,87% de mortalidad media en esos mismos 5 años entre los neonatos de menos 1500g)¹⁷.

Existe una clara relación entre baja edad gestacional, bajo peso y uso de técnicas vigorosas de reanimación al nacimiento con el posterior fallecimiento de los pacientes. Así, el peso medio de los pacientes fallecidos obtenido es 912,2g, frente al peso medio de los pacientes dados de alta que es 1352,6 lo que supone una diferencia de casi 440g entre ambos pacientes; la edad de gestación media es tres semanas menor entre los fallecidos y 12 de los 13 fallecidos tenían como antecedentes reanimaciones de los tipos 3, 4 ó 5.

La prevalencia de PC en el grupo estudiado es del 5% (7% considerando sólo a los pacientes que completaron el seguimiento del estudio), lo que se aproxima bastante a los datos encontrados a ese respecto en la literatura para los prematuros menores de 32 semanas ó 1500g al nacimiento¹⁸⁻¹⁹. El subtipo de parálisis cerebral más frecuente es la diplejía espástica, que en nuestro estudio correspondió a 4 de los 7 pacientes con PCI (57,15%), seguido de la hemiparesia espástica (28,6%) y de la tetraparesia espástica (14,3%). La gran mayoría de las parálisis encontradas son de carácter leve (nivel I y II de la escala GMFCS).

La ausencia en el trabajo de una asociación estadísticamente significativa entre factores de riesgo de parálisis cerebral ampliamente reconocidos en la literatura como baja edad gestacional, bajo peso al nacimiento, presencia de infección o hemorragia intraventricular¹⁸⁻²⁰, ha resultado inesperada, y creemos está relacio-

nada con el reducido número de pacientes que desarrollaron parálisis cerebral entre los participantes del estudio. Sí se ha encontrado relación entre el desarrollo de PCI y el empleo de ventilación invasiva y técnicas de reanimación vigorosas al nacimiento.

Llaman la atención las bajas cifras de displasia broncopulmonar y de hemorragia intraventricular (tan sólo 15 y 10 de los 141 pacientes incluidos en el estudio respectivamente) en comparación con la prevalencia de dichas entidades encontrada en algunos estudios revisados para los prematuros menores de 32 semanas ó 1500g de peso²¹. La baja prevalencia de estas dos entidades entre los neonatos del estudio puede influir también en la ausencia de relación significativa entre ambas entidades y la PC encontrada en el trabajo.

El desarrollo de la comunicación y las habilidades lingüísticas es uno de los acontecimientos más destacados de la primera infancia. En el estudio, un 14% del total de los neonatos seguidos presentó un retraso del lenguaje expresivo a los dos años, cifras acordes a las encontradas en la literatura²². A menudo, el retraso en la expresión del lenguaje puede acompañarse de un retraso en la comprensión que puede ser más difícil de objetivar entre padres y pediatras. Sería interesante valorar con un seguimiento a más largo plazo si la escolarización ayuda a lograr el 'catch up' en el desarrollo lingüístico de estos niños o si las diferencias persisten. Por otro lado, es importante investigar la presencia de comunicación no verbal en estos pacientes con retraso expresivo del lenguaje para descartar que se trate de un retraso más global o del desarrollo de patología dentro el trastorno de espectro autista (TEA)²³. Así pues, 3 de los niños participantes en el estudio (lo que corresponde al 3% de los seguidos en consulta de neurología pediátrica), han sido diagnosticados de TEA, pero debe tenerse en cuenta que el diagnóstico precoz de determinados trastornos del desarrollo es problemático, y podrían manifestarse a edades posteriores y estar infradiagnosticados en este trabajo.

Una importante proporción de los pacientes del estudio fueron obtenidos por TRA. Las técnicas de reproducción asistida asocian un mayor riesgo de embarazo múltiple (35% de embarazos por TRA son múltiples frente al 1% de los embarazos espontáneos). El incremento del empleo de dichas técnicas en los últimos años trae consigo un aumento del número de embarazos múltiples y con este, de los recién nacidos pretérmino y de bajo peso al nacimiento y así como un mayor re-

querimiento de cuidados intensivos neonatales y un aumento de los cuidados antenatales para la detección de alteraciones fetales²⁴⁻²⁵. Visto así, podría pensarse que el aumento de la prematuridad y el bajo peso al nacimiento asociado al empleo de TRA se produce exclusivamente como consecuencia del aumento de gestaciones múltiples, que de por sí son más propensas a la prematuridad. Sin embargo, existen estudios en la literatura que demuestran un aumento de prematuridad y bajo peso al nacimiento en pacientes obtenidos de gestaciones únicas por TRA con respecto a gestaciones únicas conseguidas de forma espontánea²⁶⁻³⁰.

Es interesante la relación significativa que hemos encontrado entre el fallecimiento y el uso de técnicas de reproducción asistida. Esto coincide con los hallazgos en la literatura a este respecto. Así pues, en un metaanálisis realizado en 2004 para comparar el pronóstico de gestaciones únicas por TRA con gestaciones espontáneas se encontró una mayor incidencia de efectos adversos perinatales entre las gestaciones asistidas, destacando entre ellos una mortalidad superior (odds ratio [OR] 2.2; 95% intervalo de confianza [IC] 1.6, 3.0)²⁹.

Destaca la asociación encontrada entre el uso de técnicas de reproducción asistida y un incremento de la aparición de patologías del neurodesarrollo. Algunos estudios en la literatura también han encontrado diferencias en este sentido²⁶. Sin embargo, otros trabajos defienden la falta de asociación entre TRA y neurodesarrollo desfavorable, siendo el desarrollo equivalente al de los niños obtenidos mediante concepción espontánea, y considerando que el desarrollo de los niños obtenidos mediante FIV e ICSI está más influenciado por otros factores como la edad gestacional al nacer, el nivel socioeconómico de las familias y la educación materna²⁶⁻³⁰.

En conclusión, las tasas de fallecimiento y de alteraciones en neurodesarrollo, incluyendo PC, del grupo de prematuros estudiado son similares a las de otros autores en países occidentales, encontrándose relación de estas dos evoluciones desfavorables con las técnicas de Reproducción Asistida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rellan Rodríguez S, García de Ribera C, Aragón García MP. El recién nacido prematuro. En: Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Neonatología. Protocolos de Neonatología. 2ª ed. Madrid. AEP. 2008
2. INE: [www.INEbase/DemografíaPoblación/Movimiento natural de la población:http://www.ine.es/dyns/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177007&menu=resultados&idp=1254735573002](http://www.ine.es/dyns/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177007&menu=resultados&idp=1254735573002)
3. De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, et al. Outcomes of small for gestational age infants born at <27 weeks' gestation. *J Pediatr* 2013; 163:55.
4. Jiménez Martín AM, Servera Ginard C, Roca Jaume A, Frontera Juan G, Pérez Rodríguez J. Seguimiento de recién nacidos de peso menor o igual a 1.000 g durante los tres primeros años de vida. *An Pediatr. (Barc)* 2008; 68: 320–328
5. Joseph RM, O'Shea TM, Allred EN, Heeren T, Hirtz D, Jara H, Leviton A, Kuban KC. Neurocognitive and Academic Outcomes at Age 10 Years of Extremely Preterm Newborns. *Pediatrics* 2016; 137: 2016: e2 0154343
6. Marlow N, Wolke D, Bracewell M, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med.* 2005;352:9-19
7. Botting N, Powls A, Cooke RW, Marlow N. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birth weigh children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry.* 1997;38:931-941
8. Kinney HC. The Near-Term (Late Preterm) Human Brain and Risk for Periventricular Leukomalacia: A Review. *Semin Perinatol* 2006; 30: 81-8.
9. Poo Arguelles P. Parálisis cerebral infantil. Actualización del concepto, diagnóstico y tratamiento. En: Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Neurología pediátrica. Protocolos de Neurología pediátrica. 2ª ed. Madrid. AEP. 2008
10. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55:509.
11. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SPCE). Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 633-40

12. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997 39:214-23.
13. American Psychiatric Association 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed) Washington DC.
14. López Maestro M^a, Pallás Alonso MC, de la Cruz Bértolo J, Pérez Agromayor I, Gómez Castillo E, de Alba Romero C. Abandonos en el seguimiento de recién nacidos de muy bajo peso y frecuencia de parálisis cerebral. *An Pediatr (Barc)* 2002;57:354-360
15. Luke B, Brown MB. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum Reprod*. 2007;22:1264-72.
16. Aldous MB, Edmonson MB. Maternal age at first childbirth and risk of low birth weight and preterm delivery in Washington state. *JAMA*. 1993;270:2547-77.
17. SEN1500. Análisis de resultados de los datos de morbimortalidad 2010-2015. Informes Anuales SEN1500 2010-2015. Disponible en : www.seneonatal.es/comisionesygruposedetrabajos/Redesneonatales/SEN1500/tabid/123/default.asp
18. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review *Dev Med Child Neurol*. 2008;50:334-340.
19. Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, et al. Cerebral palsy among children born moderately and late preterm. *Pediatrics* 2014; 134:e1584
20. Hjern A, Thorngren-Jerneck K. Perinatal complications and socio-economic differences in cerebral palsy in Sweden - a national cohort study. *BMC Pediatr* 2008; 8:49.
21. Kiciński P, Kęsiak M, Nowiczewski M, Gulczyńska E. Bronchopulmonary dysplasia in very and extremely low birth weight infants - analysis of selected risk factors. *Pol Merkuriusz Lekarski*. 2017 42:71-75.
22. Collisson BA, Graham SA, Preston JL, et al. Risk and Protective Factors for Late Talking: An Epidemiologic Investigation. *J Pediatr* 2016; 172:168.
23. Dawson G, Toth K, Abbott R, et al. Early social attention impairments in autism: social orienting, joint attention, and attention to distress. *Dev Psychol* 2004; 40:271

24. Hernández Herrera RJ, Ochoa Torres M, Flores Santos R, Cortés Flores R, Forsbasch Sánchez G. Prevalencia de embarazos múltiples: incremento en la última década. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76:507-11
25. Sebastiani G, Pertierra Cortada A, Vidal Sorde E, Figueras Aloy J, Balasch Cortina J. Factores relacionados con las técnicas de reproducción asistida y su repercusión en el neonato. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:323–332
26. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a metaanalysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103:551–63.
27. Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1998; 351: 1529-34.
28. R. Porta-Ribera R, Trèmols V, Munar-Mut C, Boada-Palà M, Ríos-Guillermo J, Molina-Morales V. Seguimiento del neurodesarrollo de niños nacidos por técnicas de reproducción asistida. *Rev Neurol* 2009; 49: 463-466.
29. Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in-vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 80: 1388-97.
30. Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I. Cognitive and motor development of 8-year-old children born after IC-SI compared to spontaneously conceived children. *Hum Reprod* 2006; 21: 2922-9.