



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**ABORDAJE DEL NEONATO
EXTREMADAMENTE PREMATURO EN
LAS PRIMERAS SEMANAS DE VIDA
(24-26 SEMANAS DE GESTACIÓN)**

Carmen de Miguel Ron

Grado en Medicina

Facultad de Medicina

Año Académico 2022-23

ABORDAJE DEL NEONATO EXTRAMADAMENTE PREMATURO EN LAS PRIMERAS SEMANAS DE VIDA (24-26 SEMANAS DE GESTACIÓN)

Carmen de Miguel Ron

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Medicina

Universitat de les Illes Balears

Año Académico 2022-23

Palabras clave del trabajo: **neonato, microprematuro, bajo peso al nacer, abordaje, inmadurez, parto, primeras semanas de vida**

Nombre del Tutor / la Tutora del Trabajo: **Pere Ramón Balliu Badia**

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación.

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Resumen

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el parto prematuro como aquel que tiene lugar entre las 22 y 37 semanas de gestación (SG).

A día de hoy, se estima una incidencia anual de 15 millones de partos prematuros a nivel mundial, con unas tasas comprendidas entre el 5-18% del total de partos en todos los países, según la OMS. En España dicha tasa se define en un 8.3%. ^[20]

Cuando el parto se produce antes de las 28 SG se habla de RN extremadamente prematuro, siendo el subgrupo menos frecuente con una tasa del 10% de la totalidad de partos prematuros. ^[20]

Este trabajo se centra en los RN extremadamente prematuros (24-26 SG) (aquellos más cercanos al límite de viabilidad) al tratarse del único grupo que carece de un abordaje estandarizado basado en la evidencia. Esta falta es debida a la dificultad para realizar ensayos clínicos con poder estadístico, pues suponen únicamente un 0.3% de todos los recién nacidos vivos. A su vez, constituyen el grupo con una mayor tasa de mortalidad (32.8% ^[23]), con un mayor grado de deterioro neurológico y con un mayor consumo de recursos sanitarios. ^[4]

Índice

1. Abordaje prenatal.....	8
1.1. Corticoides prenatales	8
1.2. Sulfato de Magnesio ^[15, 16]	8
1.3. Agentes tocolíticos.....	9
1.4. Antibióticos prenatales.....	9
1.5. Atención familiar	10
2. Manejo en sala de partos.....	10
3. Abordaje respiratorio ^[5, 6, 7, 8, 18].....	11
3.1. Problemas precoces (< 1 semana de vida).....	11
3.1.1. Enfermedad de la membrana hialina (síndrome distrés respiratorio tipo 2)	11
3.1.2. Taquipnea transitoria del recién nacido (síndrome distrés respiratorio tipo 1)	12
3.2. Problemas tardíos (> 1 semana de vida).....	13
3.2.1. Pausas de apnea ^[7]	13
3.2.2. Displasia broncopulmonar	13
4. Abordaje hemodinámico ^[9, 10]	16
4.1. Fisiopatología	16
4.2. Pinzamiento tardío del cordón.....	17
4.3. Balance hídrico y manejo de fluidos ^[27]	18
4.4. Estabilización hemodinámica inmediata	19
4.5. Colapso circulatorio tardío.....	19
4.6. Ductus arterioso persistente.....	19
5. Abordaje gastrointestinal y nutricional	21
5.1. Calostro orofaríngeo.....	21
5.2. Nutrición parenteral	21
5.3. Nutrición enteral.....	22
5.3.1. Leche materna vs. leche de fórmula.....	23
5.3.2. Fortificación de la leche	23
5.4. Obstrucción meconial ^[19]	24
5.5. Reflujo gastroesofágico ^[26]	25

6.	Prevención y abordaje de procesos infecciosos	25
6.1.	<i>Sepsis de inicio precoz</i> ^[32]	25
6.2.	<i>Sepsis de inicio tardío</i>	26
6.3.	<i>Enterocolitis Necrotizante (ECN)</i>	27
6.3.1.	<i>Prevención</i>	28
6.3.2.	<i>Clínica y clasificación</i>	28
6.3.3.	<i>Tratamiento</i> ^[31]	28
7.	Neuroprotección y abordaje de lesiones SNC	30
7.1.	<i>Prevención</i>	30
7.2.	<i>Hemorragia intraventricular</i> ^[33]	31
7.2.1.	<i>Definición y manejo</i>	31
7.2.2.	<i>Clasificación</i>	31
7.2.3.	<i>Complicaciones</i>	32
7.2.4.	<i>Hidrocefalia poshemorrágica</i>	32
7.3.	<i>Leucomalacia periventricular</i>	32
7.4.	<i>Retinopatía del prematuro</i>	33
7.4.1.	<i>Definición</i>	33
7.4.2.	<i>Fisiopatología</i>	33
7.4.3.	<i>Clasificación</i>	33
7.4.4.	<i>Detección y tratamiento</i>	34
8.	Revisión de casos clínicos	35
	<i>Caso clínico 1</i>	35
	<i>Caso clínico 2</i>	37
	<i>Caso clínico 3</i>	40
	<i>Valoración crítica del abordaje en la práctica clínica</i>	43

Introducción y objetivos [1, 2, 3]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el parto prematuro como aquel que tiene lugar entre las 22 y 37 semanas de gestación (SG).

La prematuridad se puede considerar un indicador de salud al tratarse de la causa más frecuente de muerte neonatal, la segunda de mortalidad en menores de 5 años y la responsable del 50% de la discapacidad infantil. A día de hoy, se estima una incidencia anual de 15 millones de partos prematuros a nivel mundial, con unas tasas comprendidas entre el 5-18% del total de partos en todos los países, según la OMS. En España dicha tasa se define en un 8.3%. [20]

La literatura disponible habla de un incremento alarmante de la tasa de prematuridad a finales de siglo XX. Aunque la mayoría de los estudios epidemiológicos se centran en la población de Estados Unidos (EE. UU.), al ser la nación con mayores tasas de prematuridad a nivel mundial, se ha observado que dicho patrón de cambio se ha dado de forma paralela en el resto de países. Se observó una tendencia ascendente hasta 2006, momento en el que se alcanzó un pico máximo con una tasa del 12.8%, con una bajada progresiva, pasando por un 11.4% en 2013, hasta la actualidad.

El riesgo de morbilidad y mortalidad asociado tiene una relación inversamente proporcional con la edad gestacional (EG), de forma que es trascendente la distinción entre recién nacido (RN) prematuro tardío y RN prematuro temprano. El 71.8% de todos los partos prematuros en España se dan con una EG comprendida entre las 34 y 36⁺⁶ días semanas de gestación (SG), periodo que define al RN prematuro tardío. Por otro lado, el RN prematuro moderado (32⁺⁰ – 33⁺⁶ SG) y el RN prematuro temprano (28⁺⁰ – 31⁺⁶ SG) constituyen el 18.2%. Cuando el parto se produce antes de las 28 SG se habla de RN extremadamente prematuro, siendo el subgrupo menos frecuente con una tasa del 10% de la totalidad de partos prematuros. [20]

Este trabajo se centra en los RN extremadamente prematuros (24-26 SG) (aquellos más cercanos al límite de viabilidad) al tratarse del único grupo que carece de un abordaje estandarizado basado en la evidencia. Esta falta es debida a la dificultad para realizar ensayos clínicos con poder estadístico, pues suponen únicamente un 0.3% de todos los recién nacidos vivos. A su vez, constituyen el grupo con una mayor tasa de mortalidad (32.8% [23]), con un mayor grado de deterioro neurológico y con un mayor consumo de recursos sanitarios. [4]

Las tasas de supervivencia en el RN pretérmino se han visto incrementadas en los últimos 20 años, con una supervivencia después del primer año de vida del 49.5% en el RN extremadamente prematuro. No obstante, esto se ha producido a expensas de una mayor incidencia de morbilidades y lesiones neurosensoriales, pues un 19% de los RN extremadamente prematuros supervivientes cuentan un deterioro del desarrollo neurológico. [21, 22]

Más allá de los datos relativos a la mortalidad, es importante señalar la carga de morbilidad a corto y a largo plazo que conlleva en aquellos que sobreviven. A corto plazo se observa una mayor proporción de afecciones respiratorias (enfermedad de las membranas hialinas y displasia broncopulmonar), sepsis, diversas afecciones de índole neurológica, enterocolitis necrotizante o dificultades a la hora de la alimentación. A largo plazo se pueden mencionar algunas discapacidades específicas relacionadas con la prematuridad, como son la parálisis cerebral, la discapacidad mental, la discapacidad visual, la pérdida auditiva, los trastornos cognitivos y del aprendizaje y los trastornos del comportamiento.

Entender los factores que motivan los cambios en la tendencia de la prematuridad podría ser de utilidad para la prevención del parto prematuro y todo lo que ello conlleva.

El aumento de la edad materna, el mayor uso de técnicas de reproducción asistida, el incremento de las gestaciones múltiples, la mayor tendencia a la inducción terapéutica del parto, la mayor incidencia de trastornos de salud mental en la población (especialmente ansiedad y depresión) y el estrés que caracterizan a las sociedades actuales, pueden ser el motivante de ese incremento progresivo inicial de las tasas de prematuridad. No obstante, hay que tener en cuenta que existen múltiples formas de estimar la edad gestacional (EG), pudiendo comportarse dicha realidad como un factor de confusión, al haber métodos que puedan infraestimarla, como puede ser la fecha de última regla.

La primera medida a tomar para la prevención de las complicaciones y la mortalidad asociada a la prematuridad es asegurar, o por lo menos potenciar, la salud durante la gestación.

De forma simultánea, y en base a los datos epidemiológicos recopilados, hay que concentrar la atención en los cambios y la estandarización del abordaje del recién nacido prematuro. Esto es esencial desde el punto de vista de salud pública, debido al impacto positivo que puede generar, de forma directa, sobre la morbilidad y la mortalidad infantil, y de forma indirecta, sobre los recursos sanitarios.

Metodología

1. Abordaje prenatal

1.1. Corticoides prenatales

En primer lugar, ante una amenaza de parto prematuro el uso de corticoesteroides prenatales es fundamental para acelerar la maduración pulmonar mejorando la distensibilidad y el intercambio de gases, siendo numerosos los estudios que han demostrado una reducción importante de la morbimortalidad. Además de propiciar la maduración pulmonar fetal, facilitan la estabilización hemodinámica al tener efectos sobre el modelado estructural del miocardio y su potenciación funcional. También favorecen la maduración de la matriz germinal y, por tanto, disminuyen el riesgo de retraso en el desarrollo neurológico. ^[15, 16]

La OMS recomienda la administración de un total de 24 mg de betametasona intramuscular en dosis divididas (por ejemplo: 2 dosis de 12 mg separadas 24 horas). Una alternativa a esta pauta es la administración intramuscular de 4 dosis de 6 mg separadas 12 horas de dexametasona. En la actualidad, estos se administran a gestantes ≥ 23 SG y < 34 SG y no existen datos suficientes para apoyar un régimen terapéutico u otro (betametasona *versus* dexametasona). ^[38]

Cuando el parto prematuro es previsible se ha de administrar la última dosis al menos 24 horas y no más de 7 días antes del nacimiento. En aquellas gestantes que no dan a luz en los 7 días posteriores a la administración de la última dosis no se recomienda recurrir a la administración de dosis repetidas debido al incremento del riesgo de complicaciones de carácter neurológico.

No obstante, no siempre se puede predecir en qué momento va a tener el lugar el parto prematuro. Esto conlleva la posibilidad de que los corticoesteroides prenatales no hayan completado su efecto sobre la maduración pulmonar, pues el beneficio inicial tiene lugar a las 18 horas de la administración de la primera dosis. Aun así, la administración tan solo unas pocas horas antes del parto también supone un incremento de la supervivencia. ^[5] Entre las complicaciones asociadas al uso de corticoides prenatales se puede encontrar el desarrollo de corioamnionitis.

1.2. Sulfato de Magnesio ^[15, 16]

El sulfato de magnesio se comenzó a emplear como sustancia tocolítica y en la prevención y tratamiento de la eclampsia. Estudios observacionales en los años 80 mostraron como las tasas de hemorragia intraventricular e intracerebral eran menores en los recién nacidos de madres que habían recibido tratamiento con sulfato de

magnesio. A raíz de esta observación, comenzaron a llevarse a cabo numerosos estudios de investigación sobre su posible efecto neuroprotector, hasta que 3 metaanálisis concluyeron que el sulfato de magnesio conllevaba reducción del riesgo de parálisis cerebral (PC) de hasta el 30% con un buen perfil de seguridad.

Dicho efecto neuroprotector parece estar relacionado con la regulación de la actividad eléctrica y el potencial de acción, al bloquear los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), la vasodilatación cerebral y la inhibición de la agregación plaquetaria, viéndose aumentado el flujo sanguíneo cerebral, con su efecto antiinflamatorio y con la reducción de radicales libres de oxígeno.

Se recomienda una dosis de carga endovenosa de 4 g seguida de una dosis de mantenimiento de 1 g/hora hasta el parto o por un máximo de 24 horas. En caso de que el parto sea previsible deberá administrarse la dosis de carga 4 horas antes.^[16] Es importante no administrar de forma prolongada, ni a dosis muy altas, debido a que la hipermagnesemia en el recién nacido puede dar lugar a efectos adversos como hiporreflexia, defectos de succión, depresión respiratoria o necesidad de ventilación mecánica.

1.3. Agentes tocolíticos

Ningún fármaco con propiedades tocolíticas ha demostrado reducir las tasas de parto pretérmino. No obstante, su uso en la práctica clínica busca prolongar la gestación unas 48 horas para así dar tiempo a la administración y efecto de los corticoides prenatales y a la transferencia intraútero a un centro hospitalario de nivel terciario.

Existen múltiples fármacos que se pueden utilizar para esta indicación pero, de todos ellos, los que cuentan con un mejor perfil de seguridad son el atosibán y el nifedipino, siendo el nifedipino el tratamiento de elección. Se administra vía oral una dosis inicial de 20 mg y una dosis de mantenimiento basada en 10 mg cada 6 horas. La indometacina es preferible no emplearla debido a que existe el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.^[24]

1.4. Antibióticos prenatales

El parto prematuro espontáneo supone un riesgo incrementado de infección neonatal de inicio temprano por *Streptococcus* del grupo B, debido a que el cultivo de detección antenatal tiene lugar en las semanas 35-37 de gestación. Se administra una dosis inicial de penicilina G benzatina de 5 M UI y una dosis de mantenimiento de 2.5 M UI cada 4 horas vía endovenosa hasta el final del parto. Como alternativa se puede administrar

ampicilina en una dosis inicial de 2 g y una dosis de mantenimiento de 1 g cada 4 horas vía endovenosa hasta el final del parto.

En pacientes alérgicas a los betalactámicos se puede emplear cefazolina en una dosis inicial de 2 g y una dosis de mantenimiento de 1 g cada 8 horas vía endovenosa hasta el final del parto.

Para que exista un efecto beneficioso sobre el recién nacido es necesario que hayan transcurrido mínimo 4 horas entre la administración del antibiótico y el parto.^[24]

En el parto extremadamente prematuro, en algunos centros hospitalarios, se tienen cuenta también los microorganismos Gram negativos y *Mycoplasma*, por lo que se suele optar por una cobertura antibiótica más amplia. Se puede emplear azitromicina 1 g vía oral en dosis única o cefoxitina 2 g vía endovenosa cada 6 horas, seguido de cefuroxima 250 mg vía oral cada 12 horas durante 5 días, aproximadamente.

1.5. Atención familiar

El contacto prenatal con la familia con alto riesgo de parto extremadamente prematuro es esencial para poder llevar a cabo una toma de decisiones compartida, explicar las limitaciones y los riesgos del proceso y tener en cuenta sus preferencias y valores.

2. Manejo en sala de partos ^[36,37]

Con respecto a la estabilización inicial del RN extremadamente prematuro en la sala de partos lo primero que se ha de hacer es comprobar el material y la asignación de roles.

Una vez se ha producido el parto se hace una primera valoración del neonato en función de si llora, respira y/o tiene actividad espontánea. Cuando la respuesta es sí es posible el pinzamiento tardío del cordón, pero cuando la respuesta es no se ha de optar por el pinzamiento inmediato para poder iniciar las maniobras de reanimación sin interferencias.

En cualquier caso se debe tener en cuenta el control de la temperatura corporal, evitando las pérdidas de calor, con el uso del calentador radiante, colchones térmicos y bolsas de plástico, siendo el objetivo el mantenimiento de una temperatura de 36.5-37.5 °C. Además, se ha de colocar un sensor de SpO₂ preductal y los cables de monitorización electrocardiográfica.

En todos los partos extremadamente prematuros se recomienda la aplicación de presión positiva sobre la vía aérea, independientemente de que exista respiración espontánea.

Cuando el neonato tiene una FC > 100 lpm y respiración espontánea se opta por el uso de Presión Positiva Continua Nasal (n-CPAP). Sin embargo, cuando no cumple uno de esos dos criterios se recomienda la ventilación nasal con presión positiva intermitente (VNPPI). La Sociedad Española de Neonatología prioriza la administración de una mezcla de gases calientes y humidificados con una frecuencia de 40-60 rpm de forma ininterrumpida durante 30 s. La aspiración de secreciones solo se debe hacer en aquellos casos donde las mismas causan obstrucción de la vía aérea y no permiten la aireación.

Si a pesar de la VNPPI la evaluación no es positiva (bradicardia o ausencia de respiración espontánea) se ha de recurrir a la intubación orotraqueal (IOT) con tubo traqueal de 2.5 mm de diámetro.

Si el neonato está adecuadamente ventilado pero existe una persistencia de la bradicardia se han de iniciar compresiones torácicas utilizando la técnica de los 2 pulgares con una frecuencia 3:1 (compresiones:ventilación).

La fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) inicial en el RN < 28 SG ha de oscilar entre 0.21 y 0.3, pudiendo alcanzar valores de 0.4 en los RN extremadamente prematuros. Es importante ajustar dicho valor en función de la SpO₂, teniendo en cuenta que no se han de rebasar cifras del 95% en ningún momento, para así evitar las complicaciones asociadas a la hiperoxigenación. En caso de ser necesarias las compresiones torácicas se recomienda una FiO₂ inicial de 1 con reajuste una vez se haya recuperado la circulación espontánea.

3. Abordaje respiratorio [5, 6, 7, 8, 18]

Una de las pocas recomendaciones que se consideran claras con respecto al abordaje respiratorio es que se ha de iniciar, de forma inmediata tras el parto, la monitorización continua de SpO₂ y la titulación de la oxigenoterapia para lograr mediciones de al menos el 80% en los primeros 5 minutos de vida. A partir de ese momento los objetivos oscilarán entre 90-95% evitando la hiperoxigenación.

3.1. Problemas precoces (< 1 semana de vida)

3.1.1. *Enfermedad de la membrana hialina (síndrome distrés respiratorio tipo 2)*

El síndrome de distrés respiratorio, secundario al déficit de surfactante y a la inmadurez de la musculatura respiratoria, es la principal causa de insuficiencia respiratoria en el neonato prematuro.

El 70% de los RN extremadamente prematuros requieren asistencia respiratoria con presión positiva en la sala de partos debido a dificultad respiratoria. Hasta el inicio de la década de los 2000 la técnica estándar era la IOT con VM convencional asociada a la administración invasiva de surfactante exógeno. Sin embargo, multitud de estudios han observado como la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) resulta igual de eficaz y, a su vez, disminuye el riesgo de lesiones pulmonares y broncodisplasia pulmonar (BDP) a largo plazo.

Por tanto, a día de hoy, y siempre que exista respiración espontánea y el paciente lo tolere, el abordaje estándar del síndrome de distrés respiratorio es la VMNI junto con la administración temprana de surfactante exógeno. El surfactante se puede administrar a través del tubo endotraqueal si se ha indicado la intubación o, gracias a las técnicas mínimamente invasivas, mediante el uso de un catéter traqueal. La técnica de elección para la VMNI es la n-CPAP o la VNPPI.

Desafortunadamente, los neonatos extremadamente prematuros de ≤ 26 SG suelen requerir ventilación mecánica invasiva (VMI) debido a que cuentan con síndromes de distrés respiratorio de mayor gravedad. Aun así, aunque el paciente sea candidato a IOT, la presión positiva continua, independientemente de que exista respiración espontánea, facilita la apertura de los espacios alveolares y la eliminación del líquido pulmonar y acelera la recuperación de la bradicardia. Por ello, se debe aplicar presión positiva continua siempre hasta que se alcance una SpO₂ del 80% y una frecuencia cardiaca (FC) de 100 lpm, momento en el cual se puede iniciar la intubación si esta está indicada.

En los pacientes intubados se ha de establecer una estrategia que permita retirar la VMI lo antes posible para así disminuir el riesgo de DBP. Tras la extubación se ha de continuar con VNPPI o n-CPAP pues la VMNI tras el destete ha demostrado una reducción del riesgo de reintubación en comparación con el oxígeno ambiental.

Al igual que se mencionaba el concepto de extubación temprana, se ha de minimizar el tiempo VMNI para evitar riesgos.

3.1.2. Taquipnea transitoria del recién nacido (síndrome distrés respiratorio tipo 1)

Otra causa frecuente de distrés respiratorio neonatal es la taquipnea transitoria del recién nacido debido a la falta de absorción del líquido pulmonar fetal. Se trata de un cuadro benigno y autolimitado que suele resolverse con oxigenoterapia (gafas nasales), o VMNI en los casos más severos.^[29]

3.2. Problemas tardíos (> 1 semana de vida)

3.2.1. Pausas de apnea ^[7]

La apnea del prematuro es la consecuencia de un control inmaduro de la respiración (menor sensibilidad a la hipoxia e hipercapnia) y de una menor capacidad para mantener permeable la vía aérea superior, debido a la inmadurez de los centros respiratorios del tronco cerebral. Puede presentarse en forma de apneas prolongadas, acompañadas de bradicardia o desaturación, o como pausas respiratorias breves, respiración periódica e hipoxia intermitente.

Cerca del 100% de los RN extremadamente prematuros tienden a presentar respiración periódica, un patrón oscilatorio consistente en tandas de hiperventilación seguidas de pausas de apnea cortas. Si dichas pausas de apnea son de una duración inferior a 15-20 segundos y no se acompañan de bradicardia ni desaturación no se consideran patológicas. Sin embargo, ya se pueden considerar patológicas cuando estas cuentan con una duración superior o se acompañan de bradicardia o desaturación.

Para su manejo se recomienda el uso rutinario de cafeína. Las metilxantinas actúan como antagonistas de los receptores de adenosina activando los centros respiratorios medulares, aumentando la sensibilidad al CO₂, induciendo broncodilatación y mejorando la función diafragmática. Se aconseja emplear una dosis de carga de 20 mg/kg y una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg/día en el recién nacido extremadamente prematuro. Existen regímenes de alta dosificación que parecen ser más efectivos para disminuir la apnea y prevenir el fracaso de la extubación. No obstante, altas dosis administradas de forma temprana se han relacionado con episodios de hemorragia cerebelosa, por lo que no se recomiendan en la actualidad.

3.2.2. Displasia broncopulmonar

La displasia broncopulmonar (DBP) es la complicación más frecuente del prematuro afectando al 45% de los neonatos con ≤ 28 SG.

Las definiciones más recientes de dicha entidad coinciden en que se trata de un deterioro del desarrollo parenquimatoso y un crecimiento vascular anormal que tiene lugar como consecuencia de interacciones genético-ambientales en un pulmón inmaduro. Puede identificarse en aquellos recién nacidos pretérmino (< 32 SG) que han requerido oxigenoterapia durante al menos 28 días.

Se puede clasificar en leve, moderada o severa ^[ver tabla 1] en función de la FiO2 requerida en la semana 36 de edad posmenstrual.

Leve	Aire ambiente (FiO2 = 0.21)
Moderada	FiO2 > 0.21 y < 0.30
Severa	FiO2 ≥ 0.30 o CPAP o VM

[Tabla 1] ^[39]

3.2.2.1. Prevención ^[30]

El mejor tratamiento para la DBP es la prevención de su aparición mediante el control de los factores de riesgo. Se ha de priorizar la VMNI frente a la VMI y, en caso de no poder evitar la VMI, minimizar al máximo el tiempo de IOT, utilizar las estrategias menos agresivas posibles y la mínima concentración de oxígeno eficaz.

· **CORTICOIDES POSNATALES** ^[35]

Los corticoides posnatales sistémicos han demostrado reducir el riesgo de DBP a través de la reducción de la duración de la ventilación mecánica. Esto se vio claramente con el aumento de la incidencia y gravedad de la DBP secundario a la limitación de uso de los corticoides posnatales en los 2000. Aun así, es recomendable ajustar el tratamiento únicamente a aquellos neonatos con riesgo de DBP > 50%, para evitar desajustes en el balance beneficio/riesgo, pues los corticoides posnatales pueden incrementar el riesgo de complicaciones severas, especialmente de carácter neurológico.

La dosis y la posología no han terminado de aclararse pero la mayoría de guías defienden el uso de hidrocortisona a dosis bajas en la fase temprana de la DBP (primera semana posnatal) y dexametasona para aquellos pacientes que siguen dependiendo de la ventilación mecánica el día 21 (DBP en evolución).

Por tanto, se recomienda el uso de una pauta profiláctica precoz (primera semana posnatal) con hidrocortisona 1 mg/kg/12h durante 9-12 días y 0.5 mg/kg/12h durante 3 días. Si el paciente sigue requiriendo ventilación mecánica el día 21 se recomienda el tratamiento con dexametasona en pauta descendente durante 10 días (0.075 mg/kg/12h durante 3 días, 0.05 mg/kg/12h durante 3 días, 0.025 mg/kg/12h durante 2 días y 0.01 mg/kg/12h durante 2 días).^[42]

El motivo de emplear hidrocortisona temprana en lugar de dexametasona es que esta última ha demostrado tener efectos apoptóticos en el hipocampo y alteraciones del crecimiento y desarrollo cerebral en estudios animales. Esto condiciona efectos negativos sobre el neurodesarrollo a largo plazo, con mayor incidencia de deterioro

cognitivo y PC. Sin embargo, el empleo de hidrocortisona temprana cuenta con los mismos beneficios respiratorios sin condicionar mayor incidencia de discapacidades neurológicas a futuro.^[40, 41]

Por tanto, el mayor beneficio global de los corticoides posnatales se ha observado en aquellos con alto riesgo de desarrollar DBP establecida, que podrán ser identificados en función de los días que permanecen con ventilación mecánica y la FiO2 requerida.

• **FLUIDOS**

Se ha observado una relación entre el exceso de líquidos en los primeros 4 días de vida y una mayor incidencia de DBP, desencadenada por episodios de edema pulmonar y agravamiento de las lesiones pulmonares subyacentes. Es por ello que se recomienda aplicar estrategias de restricción de líquidos y sodio para la prevención de la DBP.

• **VITAMINA A**

La vitamina A parece ejercer un papel en el crecimiento de las células epiteliales respiratorias. A día de hoy, no se encuentra sistematizado el uso rutinario de vitamina A pero sí que existe evidencia sobre el efecto positivo de la misma sobre la mortalidad y la dependencia al oxígeno en este grupo de pacientes. Numerosos estudios en EE.UU. ha demostrado una reducción de la incidencia de DBP (55% *versus* 62%) con la administración intramuscular de la misma.^[43]

El motivo por el cual no se usa para la profilaxis de la DBP en RN extremadamente prematuros es porque no existe ninguna forma de presentación parenteral que incluya exclusivamente a la vitamina A. Aunque se pueden utilizar dosis intramusculares de 5000 UI/dosis 3 días por semana (con un intervalo entre dosis mínimo de 48 horas) durante 4 semanas, tampoco está sistematizado su uso en nuestro entorno debido a que no hay disponibilidad para su administración intramuscular y existe un potencial riesgo asociado a la administración repetida de dosis intramusculares.^[Asociación Española de Pediatría]

• **OTROS**

El control y la prevención de los procesos infecciosos, el uso de surfactante exógeno, el cierre del ductus arterioso persistente y el buen control nutricional son actuaciones a tener en cuenta para la prevención de la DBP. Sin embargo, el factor que más importancia tiene a la hora de reducir la incidencia de DBP es priorizar el método de ventilación mecánica menos agresiva posible o, en caso no poder evitar la VMI, reducir al máximo el tiempo de IOT y las concentraciones de oxígeno administradas.

3.2.2.2. Tratamiento [30, 44]

El tratamiento de la DBP se basa en, además del tratamiento de soporte, en la terapia con broncodilatadores y el uso de diuréticos.

La terapia inhalada consiste en budesonida inhalada (100-200 ug cada 12 horas) y salbutamol con bromuro de ipratropio (2-4 puff cada 4-6 horas).

Los diuréticos son de utilidad al acelerar la reabsorción del edema pulmonar, mejorar la distensibilidad pulmonar y disminuir la resistencia de la vía aérea. El diurético por excelencia empleado en el manejo de la DBP ha sido la furosemida. Sin embargo, su riesgo asociado de alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia y alcalosis metabólica hipoclorémica) y retraso del cierre del *ductus* arterioso (por síntesis renal de prostaglandinas)^[44], ha propiciado el uso de diuréticos tiazídicos, asociados o no a espironolactona. El uso de furosemida se reserva para ocasiones en las que sea necesaria una diuresis forzada urgente.

4. Abordaje hemodinámico [9, 10]

La inmadurez del aparato respiratorio del neonato extremadamente prematuro era, antes de iniciarse las estrategias de administración exógena de surfactante y de soporte respiratorio con presión positiva, la principal preocupación de los neonatólogos. A día de hoy, la estabilidad hemodinámica se suma a la lista de prioridades ya que, no solo determina la supervivencia, sino que también condiciona el pronóstico. Las alteraciones de la perfusión a nivel cerebral suponen un mayor riesgo de sufrir hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular, dos grandes entidades responsables de importantes secuelas neurológicas.

4.1. Fisiopatología

La transición de la circulación fetal, caracterizada por bajas resistencias vasculares sistémicas, a la circulación neonatal supone un incremento progresivo de la poscarga cardíaca debido a la elevación de las resistencias vasculares sistémicas. Un miocardio maduro en un neonato a término es capaz de hacer frente a dicha situación ajustando la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica. Sin embargo, un miocardio prematuro cuenta con una inadecuada regulación intracelular del calcio, lo que condiciona una disfunción de los miocitos y, por tanto, una contractilidad miocárdica insuficiente. Además, existen otros factores favorecedores de dicha inmadurez miocárdica, como un número reducido de adrenorreceptores *beta* 1 o una disfunción de la inervación simpática.

La función pulmonar, entre cuyas funciones se encuentra el catabolismo de prostaglandinas, es deficiente, por lo que las concentraciones circulantes de prostaglandinas se elevan, permitiendo que el ductus arterioso permanezca abierto. Fisiopatológicamente esto supone un hiperaflujo pulmonar, un robo ductal de la circulación sistémica y una baja perfusión periférica.

Además de todo ello, parece que existe una cierta resistencia periférica a la actividad mineralocorticoidea, en un paciente cuyas necesidades de cortisol se encuentran incrementadas debido al estrés del organismo tras el nacimiento.

4.2. Pinzamiento tardío del cordón

El pinzamiento tardío del cordón umbilical facilita la adaptación a la circulación neonatal. En un recién nacido a término la aireación de los pulmones se produce de forma casi inmediata tras el parto, propiciando una disminución de las resistencias vasculares pulmonares y, por tanto, un aumento del flujo sanguíneo pulmonar y la posibilidad de iniciarse el intercambio de gases en la membrana alveolocapilar.

Cuando se produce el pinzamiento del cordón existe una disminución del retorno venoso y una caída del gasto cardíaco, pudiendo verse comprometida la perfusión tisular. Este compromiso hemodinámico se resuelve cuando se establece el retorno venoso pulmonar tras la ventilación de los espacios alveolares. Sin embargo, en el recién nacido prematuro el inicio de la aireación se ve más tardíamente en comparación con el recién nacido a término, de forma que dicho compromiso vascular puede prolongarse. Es por ello que pinzando de forma tardía el cordón se gana tiempo para que el neonato inicie la ventilación y así evitar el compromiso hemodinámico.

En RN prematuros tardíos es posible recurrir a otra técnica conocida como ordeño del cordón umbilical, que consiste en comprimir y vaciar el cordón umbilical hacia el neonato, una vez pinzado, para contar con un juego hemodinámico similar al pinzamiento tardío. No obstante, este procedimiento cuenta con el riesgo de generar fluctuaciones en la presión arterial y en el flujo sanguíneo cerebral incrementando la incidencia de las hemorragias intraventriculares, por lo que no está recomendado en el RN muy prematuro.

Hasta hace poco, el pinzamiento tardío del cordón únicamente era posible si no era necesario iniciar las maniobras de reanimación. Sin embargo, en los últimos años, se ha puesto en marcha lo que se conoce como pinzamiento fisiológico del cordón, es decir, iniciar las maniobras de estimulación y ventilación sin haber pinzado el cordón. Un estudio realizado en los Países Bajos ha demostrado que no existen diferencias en la reanimación inicial del RN extremadamente prematuro con pinzamiento fisiológico del cordón con respecto al pinzamiento inmediato y, además, se han observado datos de

estabilización más rápida con el pinzamiento fisiológico. Debido a que el proceso puede resultar más complejo y a la falta de evidencia de los beneficios clínicos a largo plazo, se ha de individualizar la decisión en base a la disponibilidad de cunas de reanimación próximas a la madre, a la existencia de un protocolo en el centro sanitario correspondiente y a la factibilidad del caso.^[45]

Por tanto, cuando no sea necesaria una intervención de reanimación inmediata se ha de recurrir al pinzamiento tardío del cordón, pues ha demostrado una reducción de la mortalidad del 68% en comparación con el pinzamiento inmediato. En caso de sí ser necesaria la reanimación del neonato se puede valorar el pinzamiento fisiológico del cordón.

4.3. Balance hídrico y manejo de fluidos ^[27]

Otro factor que puede verse implicado fisiopatológicamente en la inestabilidad hemodinámica son las pérdidas insensibles de agua. Durante la primera semana de vida tiene lugar la contracción fisiológica del líquido extracelular (LEC). Esto se produce porque el líquido amniótico, acumulado en la vía respiratoria y en el tracto digestivo, se reabsorbe y pasa a formar parte del espacio intersticial y, posteriormente, del líquido intravascular. Esto provoca una expansión transitoria del LEC que se ha de perder a través de la orina, las deposiciones, la vía respiratoria y de forma transepidermica. Dicha contracción del LEC se traduce en una pérdida fisiológica de, aproximadamente, el 10% del peso al nacimiento.

El problema en el RN extremadamente prematuro es que cuenta con una epidermis escasamente queratinizada y altamente permeable, lo que puede condicionar pérdidas excesivas de agua, dando lugar a situaciones de deshidratación e hipoperfusión sistémica. Para la prevención de esta pérdida insensible de agua se pueden utilizar sistemas de alta humedad ambiental, próximos al 90-100%, que evitan las pérdidas transepidermicas por evaporación. Las pérdidas insensibles a través de la vía respiratoria se pueden abordar mediante la humidificación y el calentamiento del aire inspirado.

La prevención de pérdidas excesivas de líquidos no ha de condicionar una retención excesiva de los mismos, pues una pérdida < 3% del peso, se acompaña de un mayor riesgo de *ductus* arterioso persistente, DBP, edema pulmonar e insuficiencia cardíaca. Es decir, el objetivo no es otro que equilibrar el aporte y la pérdida de fluidos. Si las pérdidas insensibles de agua son constantes gracias a los sistemas de alta humedad, se puede calcular el volumen a administrar en función de la producción de orina.

Las características de la piel del microprematuro también pueden facilitar pérdidas calóricas y, por tanto, una mayor tendencia a la hipotermia. Dichas pérdidas calóricas se

producen por mecanismos de convección, por lo que evitar corrientes de aire las disminuye y, con ello, la hipotermia y su mortalidad.

4.4. Estabilización hemodinámica inmediata

La estabilización hemodinámica activa, en el primer día de vida, está justificada cuando la presión arterial media sea menor a la EG, siempre que se asocien criterios clínicos de baja perfusión periférica. Sin embargo, el estudio observacional prospectivo EpiPage2 encontró una relación entre no tratar la hipotensión aislada y un aumento de la incidencia de lesiones cerebrales. Por tanto, existe controversia sobre si tratar directamente las cifras bajas de tensión arterial o exigir la asociación de otro criterio, pareciendo razonable individualizar el tratamiento a cada caso, sin olvidar que las cifras objetivo varían en función de la edad postnatal.

En el neonato extremadamente prematuro con inestabilidad hemodinámica está indicada la administración de un expansor de volumen y fármacos inotrópicos. Como fármacos inotrópicos de elección están la dopamina (1-10 ug/kg/min) y la dobutamina (1-10 ug/kg/min). En caso de hipotensión resistente a las catecolaminas se puede recurrir al uso de hidrocortisona a dosis de 1-2 mg/kg cada 8 horas ^[42].

Si la causa de la disfunción miocárdica es una poscarga elevada se puede recurrir al uso de diuréticos.

4.5. Colapso circulatorio tardío

El 20% de los microprematuros de 24-25 SG desarrollan un cuadro de hipotensión, oliguria e inestabilidad respiratoria tras la primera semana de vida sin que exista ningún claro factor desencadenante. Esto es lo que se conoce como colapso circulatorio tardío y se ha relacionado mayoritariamente con la escasa respuesta a los corticoides en los tejidos periféricos. Por ello, el tratamiento de elección es la hidrocortisona, a dosis de 1-2 mg/kg, pudiendo repetirse cada 8-12 horas si no son efectivas.^[9]

4.6. *Ductus* arterioso persistente

Con respecto a la persistencia del *ductus* arterioso (DAP), es imprescindible individualizar el tratamiento, pues no es infrecuente el cierre fisiológico espontáneo del mismo. Aun así, el cierre espontáneo se ha visto de forma minoritaria en aquellos con menor EG.

Para seleccionar a aquellos pacientes candidatos a tratamiento se tiene en cuenta el grado de afectación hemodinámica. Para discernir entre aquellos DAP que pueden ser tratados de forma conservadora y aquellos que requieren tratamiento activo se utilizan parámetros clínicos y parámetros ecocardiográficos (*ver tabla 2*).

Parámetros clínicos	Parámetros ecocardiográficos ¹
Dificultad de la oxigenación	Diámetro ductal > 1.5 mm
Episodios frecuentes de desaturación	Flujo transductal pulsátil no restrictivo
Bradycardia	Sobrecarga de volumen o de presión del VI
Apnea	Inversión del flujo diastólico en arteria mesentérica superior, cerebral media o renal
Aumento de los requisitos de la VM	
Oliguria / Fracaso renal agudo	
Necesidad de agentes vasoactivos	
Acidosis metabólica	

[Tabla 2] ^[28]

¹Parámetros valorados por ecocardiografía o Eco-Doppler

En aquellos pacientes en los que no exista indicación de tratamiento de cierre del DAP se ha de adoptar una actitud expectante, pues se ha visto que hasta $\frac{1}{3}$ de los RN extremadamente prematuros terminan desarrollando un cierre espontáneo. El tratamiento profiláctico con ibuprofeno no está recomendado debido a que el riesgo es mayor que si se administra terapéuticamente de forma precoz. Se ha observado una asociación de su uso profiláctico con hipertensión pulmonar (HTP), oliguria y enterocolitis necrotizante.

Por el contrario, en aquellos casos en los que existan indicaciones clínicas o ecocardiográficas de significancia hemodinámica se ha de iniciar un tratamiento farmacológico. El tratamiento de elección es el ibuprofeno, que ha demostrado ser igual de eficaz que la indometacina, usada tradicionalmente, con menos efectos secundarios. La pauta estándar consiste en una dosis inicial de 10 mg/kg seguida de 2 dosis separadas 24 horas de 5 mg/kg ^[42]. Dicho fármaco puede utilizar vía oral o vía intravenosa, pero sí que es cierto que en la práctica clínica habitual se utiliza la vía endovenosa por el perfil del paciente, empleándose la vía oral en aquellos países menos desarrollados.

El fracaso del tratamiento farmacológico, entendiendo como tal a la inestabilidad hemodinámica significativa a pesar de 2-3 tandas de ibuprofeno, indica la ligadura quirúrgica del DAP. Es importante destacar que, en la actualidad, también se considera el cierre percutáneo como una opción segura en el RN microprematuro siempre que tenga un peso > 700 g y a partir del tercer día de vida ^[28], pero esto únicamente se lleva a cabo en centros muy especializados.

La persistencia del ductus arterioso se ha relacionado con mayores tasas de incidencia de hemorragia intraventricular, enfermedad pulmonar crónica y enterocolitis necrotizante.

5. Abordaje gastrointestinal y nutricional [4, 11, 19, 25, 26]

Las pérdidas de líquidos y la escasa reserva energética del recién nacido extremadamente prematuro son la clave de la dificultad nutricional que encontramos en este subgrupo poblacional.

5.1. Calostro orofaríngeo

La primera medida a llevar a cabo es la administración temprana, en las primeras 24 horas de vida, de calostro en la mucosa oral del microprematuro. Esto brindará inmunoprotección al paciente gracias a la alta concentración de citocinas, inmunoglobulina A y lactoferrina. A su vez, los oligosacáridos presentes son promovedores del crecimiento de un microbioma intestinal apropiado. Pero la principal función de la administración temprana de calostro es la estimulación del tracto gastrointestinal y así favorecer un inicio más temprano de la nutrición enteral. Todo ello de forma segura sin incrementar el riesgo de otras morbilidades.^[25]

Los estudios publicados refieren la administración de 0.1-0.2 mL de calostro en la mucosa oral, con la ayuda de un hisopo o jeringa, cada 2-4 horas durante 5 días.^[25]

5.2. Nutrición parenteral

Si bien es cierto que la nutrición enteral es la de elección, siempre que sea posible, la inmadurez del tracto gastrointestinal del RN extremadamente prematuro dificulta su inicio por el alto riesgo que conlleva de intolerancia alimentaria. Por ello mismo, sistemáticamente se inicia la nutrición parenteral.

La vía de administración parenteral de elección acostumbra a ser el catéter umbilical y, posteriormente, un catéter central de inserción periférica.

Es de vital importancia proteger la nutrición parenteral de la luz durante la preparación y la administración para prevenir la fotooxidación, pues los neonatos microprematuros carecen de sistemas antioxidantes eficaces, siendo seres especialmente vulnerables a las sustancias oxidantes, lo cual puede condicionar mayores tasas de mortalidad.

Durante la nutrición parenteral se recomienda iniciar de forma paralela una estrategia proactiva de nutrición enteral para minimizar al máximo la duración de la nutrición parenteral y sus complicaciones (sepsis, colestasis y disfunción hepática, hipertrigliceridemia e hiperglucemia). Por ejemplo, la estimulación temprana con calostro orofaríngeo parece acortar el tiempo de nutrición parenteral.

Los requerimientos mínimos para el RN extremadamente prematuro con nutrición parenteral son menores que para aquellos con nutrición enteral (100 kcal/kg/día vs. 110-150 kcal/kg/día), debido a que en el primer caso no se ha de tener en cuenta el gasto energético de la digestión. La distribución energética recomendada es 45-55% de hidratos de carbono, 10-15% de proteínas y 35-40% de lípidos. La glucosa y los aminoácidos (mezclas de L-aminoácidos cristalinos) se administran desde el primer día, mientras que se recomienda el inicio del aporte de lípidos (aceite de soja, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva y aceite de pescado) a partir del segundo día. Las fórmulas de nutrición parenteral incluyen también electrolitos (sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio y fósforo), oligoelementos (Fe, Zn, Cu, Se, Cr, Mn, Mo, I) y vitaminas liposolubles e hidrosolubles. Algunas fórmulas incluyen carnitina para mejorar la oxidación de los ácidos grasos.^[47]

En el RN extremadamente prematuro existe cierta tendencia a la hiperglucemia debido a una síntesis de insulina limitada, a un cierto grado de resistencia periférica a la insulina y a que no se suprime la producción endógena de glucosa durante la administración exógena, a diferencia del adulto. En su momento, se debatió a cerca del uso de insulina exógena para el control glucémico del microprematuro, pero hoy en día no se recomienda su uso sistemático, siendo preferible la administración cuidadosa de los niveles de glucosa (máximo 11-12 mg/kg/min) y la monitorización rutinaria de la glucemia.^[46]

En todo caso se añaden suplementos con fosfato para evitar el síndrome de realimentación, consecuencia de una elevada administración de aminoácidos sin suplementación de fosfato, caracterizado por hipofosfatemia, hipopotasemia e hipercalcemia, y así prevenir enfermedades metabólicas óseas.

5.3. Nutrición enteral

La nutrición enteral es de elección cuando sea posible. Esta se debe iniciar de forma precoz, pues el retraso en su inicio tiene consecuencias importantes en la absorción de nutrientes al condicionar una atrofia de las vellosidades intestinales. Como ya se ha comentado, el manejo nutricional inicial en el microprematuro es parenteral y, progresivamente, se introduce la nutrición enteral hasta que esta sea la única forma de alimentación del paciente. El día de vida en el que tenga lugar la nutrición enteral exclusiva depende de la tolerancia y la evolución.

Para llevar a cabo la nutrición enteral se emplea una sonda nasogástrica u orogástrica. La alimentación yeyunal con sonda transpilórica aumenta notoriamente el riesgo de infecciones y cuenta con la posibilidad de condicionar una malabsorción por colocación distal del tubo, por lo que es preferible no emplearla.

Existe controversia sobre si emplear bolos intermitentes o alimentación continuada, pues cada uno de los sistemas cuenta con sus propios beneficios y riesgos. Aun así, parece que la alimentación intermitente en bolos permite alcanzar picos hormonales similares a los fisiológicos potenciando un mejor desarrollo gastrointestinal y la homeostasis metabólica, a pesar de generar mayores fluctuaciones de la glucosa sérica. En cualquier caso, es recomendable seleccionar el método de forma individualizada según cada caso.

5.3.1. Leche materna vs. leche de fórmula

La leche materna es el alimento de elección. En caso de no ser posible, por contraindicación u otra causa, se puede recurrir a la leche humana de donante. Si bien es cierto que la leche donada cuenta con una composición de menor calidad, debido a la pérdida de componentes tras el proceso de pasteurización, esta sigue siendo superior a la leche de fórmula a la hora de prevenir el desarrollo de sepsis y enterocolitis necrotizante (ECN) y de fomentar el desarrollo neurológico. La leche materna ha demostrado reducir las tasas de sepsis, ECN y retinopatía del prematuro en mayor medida que la leche humana de donante y que la leche de fórmula.

5.3.2. Fortificación de la leche

Las demandas energéticas de un recién nacido extremadamente prematuro son 3.5-4 g/kg/día de proteínas, 4.8-6.6 g/kg/día de lípidos, 11.6-13.2 g/kg/día de hidratos de carbono y 110-150 kcal/kg/día, además de vitaminas, minerales y oligoelementos.^[11]

El objetivo de dicha pauta es imitar el crecimiento fetal teniendo en mente el gasto energético adicional de las funciones sobreañadidas que tiene que llevar a cabo el RN prematuro, como la respiración o la termorregulación. Sin embargo, la leche materna únicamente aporta la mitad de las necesidades requeridas lo que da importancia al enriquecimiento de la misma con macronutrientes, vitaminas y minerales. Esto permite aumentar la densidad calórica y así poder satisfacer las necesidades del neonato microprematuro.

Este refuerzo nutricional ha demostrado una mejora del crecimiento durante la hospitalización, con incremento de peso, talla y perímetro cefálico, en comparación con la leche no fortificada. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para afirmar que existen efectos positivos sobre el crecimiento en la infancia.^[47]

La leche materna se puede fortificar a base de componentes obtenidos de la leche humana o leche bovina. El estudio OptiMom^[11] es el único estudio en la actualidad que ha comparado la fortificación a base de leche humana con la fortificación a base de leche bovina y no ha obtenido diferencias estadísticamente significativas. Esto hace

imprescindible la realización de más estudios para concluir y estandarizar que tipo de fortificación implementar. A día de hoy, según lo comentado, parece lógico priorizar las fortificaciones a base de componentes de leche humana.

Actualmente existe una tendencia a individualizar la fortificación de la leche, debido a que la fortificación estandarizada cuenta con el riesgo de hipoproteinemias en el neonato (especialmente si se trata de leche procedente de donante), ajustando las concentraciones de los componentes en función de las necesidades de cada lactante. Existe la posibilidad de valorar parámetros metabólicos en contexto de un régimen de alimentación para realizar dicho ajuste. Por ejemplo, el nitrógeno ureico (BUN) refleja la ingesta de proteínas, de forma que el ajuste de las cantidades de proteínas de la leche en función del BUN permitirá pasar por alto las hipoproteinemias y, además, las ingestas excesivas de proteínas. Estos ajustes han mostrado mejores resultados en el crecimiento y desarrollo neurológico.

Una forma menos implementada de fortificación es la fortificación dirigida. Esta se ve limitada debido a la falta de recursos, pues se trata de un régimen de alimentación totalmente personalizado que consiste en ajustar la leche tras la evaluación exhaustiva de sus componentes.

A pesar de todo lo explicado, existen estudios que recomiendan considerar de forma individual la necesidad de fortificar la leche, y no optar de forma rutinaria por ello. Estos defienden el ajuste de proteínas exclusivamente en aquellos recién nacidos prematuros con una velocidad de crecimiento $< 14 \text{ g/kg/día}$, que consumen mínimo 200 mL/kg/día de leche, que no cuentan con procesos patológicos concomitantes, con una urea sérica $< 1.5 \text{ mmol/L}$ y en los que se ha descartado la depleción crónica de sodio.^[11]

5.4. Obstrucción meconial ^[19]

Los recién nacidos extremadamente prematuros suelen cursar con un retraso en la expulsión del meconio, debido a una mayor viscosidad del mismo y a una escasa motilidad intestinal. Es importante diferenciar entre un retraso fisiológico en la eliminación del mismo y un síndrome de obstrucción meconial del prematuro, que además de presentar un retraso expulsivo asociará otros signos, como la distensión abdominal.

La baja EG es un factor de riesgo independiente que se puede asociar a otros, como la administración intraparto de sulfato de magnesio, pues puede inhibir la musculatura lisa abdominal. Por todo ello, es importante tener en cuenta los factores de riesgo y hacer una vigilancia exhaustiva del microprematuro, para poder así hacer una detección precoz del problema y evitar riesgos mayores como la perforación o la necrosis.

Si no ha habido expulsión del meconio a las 24-48 horas de vida se puede hacer una estimulación rectal. Si días después tras la estimulación no se produce la expulsión se opta por el empleo de enemas con suero fisiológico. Si a pesar de todo ello, sigue sin darse la expulsión o esta ha sido escasa, habrá que valorar signos como la distensión abdominal para sospechar un proceso obstructivo e indicar una ecografía abdominal de confirmación. En caso de confirmarse un íleo meconial se administra N-Acetilcisteína vía orogástrica y se coloca un enema. En caso de perforación o tratamiento conservador no exitoso, a pesar de varios intentos, habrá que recurrir a la intervención quirúrgica. En general, durante los primeros días, se prefiere minimizar las agresiones.

5.5. Reflujo gastroesofágico ^[26]

El reflujo gastroesofágico, conocido como el proceso de paso del alimento desde la cavidad gástrica hacia el esófago, es una condición muy frecuente en los recién nacidos prematuros, debido a la inmadurez del esfínter esofágico inferior. Sin embargo, se suele tratar de un proceso benigno, breve y de resolución espontánea, por lo que se recomienda adoptar una actitud expectante.

6. Prevención y abordaje de procesos infecciosos

Los recién nacidos extremadamente prematuros son seres especialmente vulnerables a los procesos infecciosos debido a la escasa madurez del sistema inmunitario. A ello se suman la necesidad de soporte ventilatorio invasivo, la colocación de catéteres venosos, la monitorización mediante técnicas invasivas, la prolongación de las hospitalizaciones y los retrasos en el inicio de la alimentación enteral.

Signos clínicos de sepsis de inicio precoz y tardío
Alteraciones de la temperatura corporal (hipotermia o fiebre)
Disminución de la movilidad espontánea
Taquicardia
Taquipnea o apnea
Dificultad respiratoria
Hipotonía

[Tabla 3] ^[32]

6.1. Sepsis de inicio precoz ^[32]

La sepsis neonatal de inicio precoz es aquella que tiene lugar en las primeras 72 horas de vida y se asume que se ha adquirido antes o durante el parto. Las principales vías de infección son la diseminación ascendente de los microorganismos bacterianos y la transmisión a través del canal del parto. Los microorganismos más frecuentemente

implicados son *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* Grupo B - SGB), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Listeria monocytogenes*.

El RN extremadamente prematuro cuenta con dos factores de riesgo muy importantes para el desarrollo de un proceso infeccioso de gravedad. Por un lado, se sabe que el principal factor de riesgo para la sepsis de inicio precoz es la colonización materna por SGB. En las gestaciones de curso evolutivo normal se toma una muestra vaginal y perianal para cultivo en la semana 35, de forma que se pueden identificar aquellas gestantes colonizadas para iniciar tratamiento antibiótico antes del parto. En un parto pretérmino se desconoce si existe colonización o no, situación que incrementa significativamente el riesgo de transmisión de la infección a través del canal del parto y que hace que este indicado en todos los partos pretérmino el uso de antibioterapia profiláctica. Por otro lado, el sistema inmunitario del neonato microprematuro se encuentra escasamente desarrollado, lo que dificulta la limitación de una infección a un único territorio orgánico, diseminándose en forma de bacteriemia y sepsis.

Debido a que la sintomatología clínica es muy inespecífica (*ver tabla 3*) se ha de considerar al RN extremadamente prematuro como paciente con alto riesgo de desarrollar una sepsis de inicio precoz. Por ese motivo, se deben tomar muestras para hemocultivos, hemograma y determinación de la proteína C reactiva (PCR) en las primeras 6-8 horas de vida. En función de la clínica y de los resultados de las pruebas se ha de estabilizar hemodinámicamente al paciente, si así lo requiere, y administrar antibioterapia endovenosa de forma precoz. Se recomienda el uso de antibióticos de amplio espectro como ampicilina y un aminoglucósido, como puede ser la gentamicina. Se recomiendan dosis de ampicilina de 50 mg/kg cada 12 horas vía intravenosa y dosis de gentamicina de 5 mg/kg cada 48 horas vía intravenosa ^[52]. Si la evolución es favorable y los cultivos de control resultan negativos se puede retirar el tratamiento de forma precoz a partir de las 72 horas.

6.2. Sepsis de inicio tardío

La sepsis de inicio tardío es aquella que tiene lugar después de las 72 horas de vida, aunque algunos autores también la consideran en los primeros 5-7 días de vida. El origen de estas infecciones acostumbra a ser nosocomial y, por tanto, de carácter teóricamente prevenible.

El microorganismo más frecuentemente implicado es *Staphylococcus epidermidis*. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* y *Klebsiella* aparecen con una frecuencia significativamente inferior pero deben considerarse debido a que sus tasas de mortalidad son notoriamente mayores.

La colocación de catéteres venosos centrales y catéteres centrales de inserción periférica condiciona un incremento del riesgo de bacteriemia nosocomial. Es por ello que existen una serie de prácticas basadas en la evidencia para prevenir su aparición, como la **higiene de manos**, la barrera estéril durante la inserción, la preparación de la piel con un antiséptico, los cambios de vendaje o la revisión diaria de la necesidad del mantenimiento de las medidas y la retirada de aquellas injustificadas.

Candida albicans y *Candida parapsilosis* son una causa frecuente de infecciones fúngicas invasivas y sepsis de inicio tardío en el RN extremadamente prematuro. La literatura recomienda la profilaxis antifúngica con fluconazol en aquellos pacientes de alto riesgo. Se consideran de alto riesgo aquellos con una infección del torrente circulatorio previa o con uso prolongado del catéter vascular, en los centros que cuentan con incidencia elevada de infecciones fúngicas invasivas. Este fármaco ha demostrado en numerosos estudios disminuir el riesgo de infecciones fúngicas invasivas cuando la incidencia local es elevada, sin incrementar el riesgo de aparición de cepas resistentes y con buen perfil de seguridad. La dosis de fluconazol profiláctica empleada es 3 mg/kg 2 veces a la semana, vía oral o endovenosa, mientras sea precisa la perfusión endovenosa.

6.3. Enterocolitis Necrotizante (ECN)

La ECN es una entidad multifactorial y, probablemente, una consecuencia directa de la disminución de la mortalidad secundaria a los avances de la Neonatología. Afecta, aproximadamente, al 7% de los recién nacidos extremadamente prematuros.

Se trata de un proceso isquémico de la mucosa intestinal, que se inicia a partir de la primera semana de vida y que puede evolucionar a necrosis y perforación orgánica. Es un proceso rápidamente progresivo que, sin tratamiento, conduce a la muerte en un periodo de tiempo de 24-48 horas. Además del alto riesgo de mortalidad que conlleva, también puede suponer una elevada morbilidad y un incremento de las complicaciones a largo plazo, como son estenosis y adherencias intestinales, colestasis, síndrome del intestino corto y retrasos del crecimiento y/o del desarrollo neurológico.

El principal mecanismo patogénico de la ECN es la disbiosis, un desequilibrio del microbioma intestinal a favor de las especies patógenas, que condiciona una respuesta inflamatoria excesiva. Los fármacos supresores de la acidez gástrica y la profilaxis y los tratamientos antibióticos condicionan una disminución de *Lactobacillus*, microorganismo comensal de la microbiota intestinal, con un incremento de especies patógenas como *Proteobacteria*. Este desequilibrio condiciona un aumento de la permeabilidad y de la translocación bacteriana precedente al desarrollo de la ECN.

6.3.1. Prevención

El uso de leche materna para la nutrición del RN extremadamente prematuro es una estrategia basada en la evidencia para disminuir la incidencia de la ECN. Esto es debido al efecto inmunomodulador y a la administración directa de microbianos vivos participantes en el microbioma intestinal. En algunos estudios se ha objetivado que hasta el 90% de los RN prematuros que desarrollan ECN habían sido alimentados con leche de fórmula.^[31]

Aunque el paciente no sea candidato a nutrición enteral, se puede introducir de forma progresiva cantidades mínimas de nutrición enteral con el objetivo de estimular la maduración del tracto gastrointestinal (alimentación trófica).

La administración exógena de probióticos demostró disminuir la adherencia de los microorganismos patógenos a nivel gastrointestinal, aumentar la producción de IgA, mejorar la calidad de las uniones estrechas de la barrera intestinal y amortiguar la respuesta inflamatoria. Totsu et al. concluyó en un ensayo controlado aleatorizado como el grupo de neonatos a los que se había administrado probióticos *Bifidobacterium Bifidum* alcanzó antes la nutrición enteral completa con menor incidencia de ECN y sepsis de inicio tardío en comparación con el grupo placebo. No obstante, actualmente existe mucha controversia sobre el verdadero beneficio clínico de los probióticos y, además, la escasez de estudios y la falta de evidencia a cerca de su uso en < 28 SG no permite recomendar su administración universal en este grupo.^[14]

Evitar el uso prolongado de terapia antibiótica y el uso de fármacos que supriman la acidez gástrica se ha asociado a una menor incidencia de ECN.

6.3.2. Clínica y clasificación

Los criterios de Bell (*ver tabla 4*) permiten la clasificación de la ECN en 3 grados (sospecha, confirmada y avanzada) en función de los signos sistémicos, los signos abdominales y los signos ecográficos. Esto facilita la elección del tratamiento, optando por medidas más conservadoras en la fase de sospecha y en las formas más leves.

6.3.3. Tratamiento ^[31]

En ausencia de signos claros de perforación intestinal se ha de recurrir como primera opción al tratamiento médico. Inicialmente, se ha de suprimir la alimentación enteral, monitorizar correctamente al paciente, tomar muestras para cultivos microbiológicos y adecuar el soporte cardiorrespiratorio. Una vez estabilizado el paciente, se coloca una sonda nasogástrica con aspiración suave e intermitente, se inicia antibioterapia

endovenosa empírica de amplio espectro y se adecua el balance de líquidos. La antibioterapia se ha de seleccionar en función de la epidemiología local y teniendo en cuenta siempre la cobertura de anaerobios, debido al alto riesgo de perforación.

Por el contrario, en caso de neumoperitoneo, otros signos de perforación o deterioro clínico progresivo se debe iniciar tratamiento quirúrgico. En aquellos casos en los que no es posible llevar a cabo una laparotomía de forma inmediata o el estado clínico del paciente no lo permite (por ejemplo, por inestabilidad hemodinámica severa) se puede colocar un drenaje peritoneal. El drenaje peritoneal también es una posibilidad terapéutica en aquellos casos con una perforación única y bien definida. No obstante, en este último caso, es obligado recurrir a la laparotomía de rescate en caso de reaparición de neumoperitoneo, ausencia de mejoría o claro empeoramiento clínico.

Grado		Clasificación	Signos sistémicos	Signos abdominales	Signos radiográficos
I	IA	Sospecha	Inestabilidad térmica Apnea Bradycardia Letargo	Distensión abdominal Retención gástrica Vómitos SOH**	Estado normal o leve dilatación de las asas intestinales Íleo leve
	IB	Sospecha		Hematoquecia	
II	IIA	Confirmada (leve)	+ Acidosis metabólica Trombocitopenia	+ Ausencia de ruidos intestinales Con/sin dolor	Dilatación de las asas intestinales Íleo Neumatosis intestinal
	IIB	Confirmada (moderada)		+ Sensibilidad definida Con/sin celulitis abdominal o masa en el cuadrante inferior derecho	
III	IIIA	Avanzada (sin perforación intestinal)	+ Hipotensión Bradycardia Apnea grave Acidosis mixta CID Neutropenia	+ Signos de peritonitis Hipersensibilidad marcada	+ Ascitis prominente
	IIIB	Avanzada (con perforación intestinal)		+ Neumoperitoneo	

*+ = Mismos signos que el cuadrante superior

**SOH = Sangre oculta en heces

[Tabla 4] ^[48]

7. Neuroprotección y abordaje de lesiones SNC ^[15-18]

La carga que suponen las deficiencias cognitivas, sensoriales y motoras, en el microprematuro superviviente, es muy significativa. Se ha observado que el riesgo de PC es entre 30 y 80 veces mayor en recién nacidos prematuros de < 28 SG. El tejido cerebral de estos bebés es especialmente vulnerable debido a la inmadurez de la red vascular, el no establecimiento del mecanismo de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y la existencia de células inmaduras.

7.1. Prevención

Las lesiones cerebrales en el RN prematuro se relacionan con el curso clínico y la existencia de otras entidades patológicas. Es decir, aquellos cuadros clínicos con un papel inflamatorio importante desempeñan un papel en la patogenia de las lesiones del tejido nervioso. Por tanto, la disminución de las tasas de ECN o sepsis y la prevención de cascadas inflamatorias significativas es una condición ventajosa sobre el desarrollo neurológico.

La administración temprana de cafeína, la reducción del tiempo de VMI (así como el empleo de medidas que reduzcan el riesgo de fracaso en la extubación) y la reducción de DBP han demostrado reducir el riesgo de lesiones neurológicas.

La ventilación mecánica puede comportarse como un agravante de las lesiones cerebrales ya establecidas. Por un lado, la hipocapnia supone un riesgo de leucomalacia periventricular debido a que favorece la vasoconstricción y disminución de flujo sanguíneo cerebral. Y por otro lado, la hipercapnia severa (> 60 mmHg en sangre arterial) supone un mayor riesgo de hemorragia intraventricular al favorecer la vasodilatación y el incremento excesivo del flujo sanguíneo cerebral. Por ello, se han de conseguir niveles estables de PaCO₂, permitiendo un cierto grado de hipercapnia (pero siempre < 60 mmHg en sangre arterial). Permitir un cierto grado de hipercapnia, lo que puede suponer un efecto beneficioso asegurando un adecuado flujo sanguíneo, es a lo que se conoce como hipercapnia permisiva y se puede plantear tras los primeros días de vida. Sin embargo, no se debe olvidar que puede asociar neovascularización retiniana, con el consecuente riesgo de retinopatía del prematuro y ceguera.

Otro factor a tener en cuenta son las concentraciones de oxígeno a utilizar. El objetivo es aportar los niveles de oxígeno necesarios para satisfacer las demandas tisulares evitando, o al menos minimizando, la toxicidad del oxígeno y el estrés oxidativo. Todo ello se debe a que la generación masiva de radicales libres de oxígeno se relaciona con procesos apoptóticos y de necrosis. Por tanto, se han de evitar saturaciones de oxígeno por encima del 95% y por debajo del 90%. Ya que, aunque es cierto que con saturaciones

por debajo del 90% se ve disminuida la incidencia de retinopatía del prematuro, se ha observado un incremento de la mortalidad.

Y, a pesar de que no existe evidencia de un verdadero beneficio, se ha de colocar la cabeza en posición neutra, ya que esto facilita el drenaje venoso cerebral y no acarrea ningún riesgo asociado.

7.2. Hemorragia intraventricular ^[33]

7.2.1. Definición y manejo

La hemorragia intraventricular (HIV) es la lesión cerebral más frecuente del RN extremadamente prematuro. Afecta a un 20-30% de los RN de < 1500 g y un 60-70% de ellos la desarrollan en las primeras 6 horas de vida. El origen del sangrado se encuentra en la matriz germinal subependimaria de las regiones anterior y lateral de los ventrículos laterales. Dicha matriz germinal es una red de vasos indiferenciados, de tejidos muy inmaduros, que cuenta con una alta irrigación durante esta etapa de la vida, lo que condiciona un alto riesgo de sangrado.

La HIV suele ser asintomática en la fase aguda, por lo que se recomienda el uso de ecografía transfontanelar, si es posible, en el primer día de vida para descartar su aparición y posteriormente de forma seriada.

A día de hoy, no existe ninguna terapia específica que revierta el proceso, por lo que todos los objetivos están dirigidos a prevenir la progresión, evitar las complicaciones y preservar la perfusión cerebral. Por tanto, en primer lugar se han de corregir las alteraciones hemodinámicas debido a la estrecha relación que existe entre la inestabilidad hemodinámica y la incidencia de hemorragias intraventriculares (por ejemplo, se ha observado una relación entre el DAP con significancia hemodinámica y la incidencia de HIV). También es conveniente corregir las alteraciones de la coagulación, si las hubiere.

7.2.2. Clasificación

Grado I	Hemorragia subependimaria confinada a la matriz germinal
Grado II	Hemorragia intraventricular (ventrículo lateral) sin dilatación o hemorragia que ocupa menos del 50% del ventrículo
Grado III	Hemorragia intraventricular con dilatación o hemorragia que ocupa más del 50% del ventrículo
Grado IV	Hemorragia intraventricular que se extiende al parénquima circundante o infarto hemorrágico periventricular.

[Tabla 5] ^[49]

7.2.3. *Complicaciones*

Las principales complicaciones de la HIV son el infarto hemorrágico periventricular y la hidrocefalia poshemorrágica. La hidrocefalia poshemorrágica se da hasta en un 35% de los casos de hemorragia intraventricular (grados II y III) ^[49] y requiere un manejo adecuado.

7.2.4. *Hidrocefalia poshemorrágica*

Kennedy et al. concluyeron en un estudio que el uso de acetazolamida y furosemida en el manejo de este cuadro deriva en multitud de complicaciones sin obtener beneficio alguno, motivo por el cual se desaconseja su uso. El tratamiento de elección en las primeras semanas de vida es la colocación de un drenaje ventricular, de forma temporal, hasta que se pueda implantar un sistema definitivo como es la derivación ventriculoperitoneal (DVP). Sin embargo, el drenaje ventricular puede convertirse en una fuente de infección, motivo por el cual se prefiere el uso de un catéter intraventricular con reservorio subcutáneo tipo Ommaya para la extracción del líquido cefalorraquídeo.

Aun así, se ha de individualizar cada caso y decidir el manejo en función de la gravedad de la hidrocefalia y el grado de afectación clínica, pudiendo optar por una actitud expectante a la espera de la resolución espontánea en los casos más leves.

7.3. *Leucomalacia periventricular*

La leucomalacia periventricular (LPV) es una necrosis de la sustancia blanca, tejido altamente susceptible a cambios hipóxico-isquémicos e inflamatorios, de la región dorsolateral de los ventrículos laterales. Al igual que la HIV, suele carecer de curso clínico sintomático, por lo que se recomienda el cribado con ultrasonidos en el primer día de vida, y no cuenta con un manejo específico más allá del tratamiento de soporte y la prevención de la progresión. La prevención de la progresión es importante de cara a evitar sus repercusiones futuras, como parálisis cerebral, trastornos sensoriales auditivos y visuales y trastornos cognitivos y del comportamiento.

Existen diferentes opiniones sobre si es conveniente realizar una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral a los RN prematuros en el momento en que alcanzan la EG a término, con el objetivo de descartar este tipo de lesiones.

7.4. Retinopatía del prematuro

7.4.1. Definición

La retinopatía del prematuro (RP) es un trastorno vasoproliferativo secundario a la inmadurez de los tejidos del neonato y a factores exógenos como la hiperoxia. De los RN extremadamente prematuros hasta un 60% desarrollan algún grado de RP ^[34]. Se trata de un problema a tener cuenta pues es la principal causa de ceguera en niños, debido a que la vasculopatía puede derivar en fenómenos apoptóticos en las neuronas retinianas, en alteraciones de las conexiones sinápticas y en un adelgazamiento significativo de la retina ^[51].

7.4.2. Fisiopatología

La fase tardía de la angiogénesis de la retina depende del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). La síntesis de VEGF se da en respuesta a la hipoxia, de manera que en condiciones de hiperoxia se ve suprimida su producción, dando lugar al cese de la neovascularización retiniana. Progresivamente, la retina va incrementando sus necesidades metabólicas y, en una situación de vascularización incompleta, se llega a encontrar en una situación de hipoxia. Esto da lugar al reinicio de la producción de VEGF que puede completar la vascularización retiniana de forma normal, o bien, propiciar el desarrollo anómalo de los vasos. Dicha última situación es lo que se traduce como RP.

7.4.3. Clasificación

La Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro (ICROP) ^[ver tabla 5] clasifica la RP según la gravedad en 5 etapas y según la localización en 3 zonas. En ambos casos se puede añadir el anexo de enfermedad *plus*, en caso de existir vasos retinianos dilatados y tortuosos en mínimo 2 cuadrantes.

Etapa 1	Línea delgada de demarcación entre retina vascular y avascular		Zona I	Área que rodea el nervio óptico cuyo radio es el doble de la distancia entre la papila y la fóvea
Etapa 2	Lomo, caballete o cordón entre la retina vascular y avascular			
Etapa 3	Proliferación fibrovascular extrarretinal		Zona II	Área que se extiende desde el límite de la zona 1 hasta la ora serrata en el lado nasal y hasta el ecuador en la zona temporal
Etapa 4	4A	Desprendimiento de retina extrafoveal	Zona III	Medialuna temporal restante
	4B	Desprendimiento de retina foveal		
Etapa 5	Desprendimiento total de retina			

[Tabla 6]^[51]

7.4.4. Detección y tratamiento

En todos los RN ≤ 31 SG o < 1500 g es obligado el cribado de RP con fondo de ojo a partir de la 4^a-5^a semana de vida.^[34] Se deben hacer controles periódicos hasta que se complete la vascularización retiniana.

En la etapa umbral (etapa 3 y zonas II o III con enfermedad *plus*) existen dos posibilidades terapéuticas. Por un lado, la ablación con láser de la retina avascular convirtiéndola en tejido no funcional para prevenir la formación de vasos anormales. Y, por otro lado, la terapia intravítrea con factores inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), como pueden ser el bevacizumab o el ranibizumab, que neutralizan su acción sobre la retina. Cabe la posibilidad de hacer una terapia combinada.^[51]

En la etapa preumbral (etapa 1 o 2 sin enfermedad *plus*) se suele optar por la observación periódica. Sin embargo, la administración de propranolol oral puede ser efectiva para disminuir el riesgo de progresión a etapas más avanzadas, al reducir la síntesis de VEGF a través de la disminución de la producción del factor de hipoxia inducible (HIF) por los receptores *beta* adrenérgicos.^[51] No obstante, el uso de propranolol no se encuentra introducido en todos los medios.

8. Revisión de casos clínicos

Se expone una revisión y valoración de 3 casos clínicos reales que ha sido efectuada mediante la revisión exclusiva de los informes de alta hospitalaria.

Caso clínico 1

Recién nacido pretérmino de sexo femenino de **24⁺⁶ SG** y **740 g** nacido en Centro Hospitalario de referencia con UCIN. Como antecedentes familiares destaca el **consumo materno de cocaína** de forma esporádica durante la gestación.

Abordaje prenatal:

Corticoides prenatales: Maduración pulmonar completa con 2 dosis de Betametasona (24 mg separados en 2 dosis)

Sulfato de Magnesio: Sí

Antibioterapia: Cefoxitina

Manejo en sala de partos:

Parto vaginal eutócico con necesidad de reanimación neonatal debido a escaso esfuerzo respiratorio y bradicardia fetal. Se coloca al paciente en bolsa de polietileno bajo fuente de calor para el control de la temperatura corporal y se inicia ventilación con presión positiva intermitente (**VPPI**). Debido a persistencia de escaso esfuerzo respiratorio y aumento de las necesidades de FiO₂ (hasta 0.7) se decide ventilación mecánica invasiva (**VMI**) con tubo de 2.5 mm, disminuyendo la FiO₂ a 0.21.

Se traslada a UCIN con constantes de 147 lpm y SatO₂ del 95%. No fue posible el pinzamiento tardío del cordón debido a necesidad de reanimación inmediata.

Al ingreso se coloca catéter venoso umbilical y sonda nasogástrica (SNG).

Abordaje respiratorio:

A su llegada a la UCIN se encuentra en VMI con FiO₂ máxima de 0.3. La gasometría inicial muestra una acidosis respiratoria y la radiografía de tórax un infiltrado bilateral compatible con **enfermedad de la membrana hialina**, por lo que se administra **surfactante** porcino **endotraqueal**. La respuesta inicial es buena, con corrección de la acidosis y disminución de los aportes de FiO₂ (hasta 0.21). Se decide extubación el día 3 de vida pasando a ventilación mecánica no invasiva (**VMNI**) con presión positiva binivelada (**BiPAP**). La mejoría respiratoria progresiva permite desescalar a presión positiva continua (**CPAP**). Se retira la oxigenoterapia suplementaria el día 41 y el soporte respiratorio el día 49. La necesidad de oxigenoterapia durante 41 días permite establecer el diagnóstico de displasia broncopulmonar (**DBP**). La DBP se maneja con **restricción hídrica** y tratamiento **diurético** con hidroclorotiazida y espironolactona (superponible al

manejo del ductus arterioso persistente), sin recurrir al tratamiento con corticoides posnatales.

Desde el día 1 de ingreso recibió **caféina** debido a la realización de **apneas de la prematuridad**.

Abordaje hemodinámico:

Durante el ingreso se mantuvo hemodinámicamente estable.

La ecocardiografía de cribado realizada el día 2 de vida muestra ductus arterioso persistente (**DAP**) sin repercusión hemodinámica. El día 27 de vida se repite el estudio ecocardiográfico debido a **repercusión hemodinámica** y se inicia **tratamiento endovenoso con ibuprofeno** con buena respuesta y reducción del diámetro. A partir de ese momento se mantuvo sin signos de repercusión hemodinámica.

Abordaje gastrointestinal y nutricional:

Al ingreso se administra **calostro en la mucosa oral-yugal** y se inicia **nutrición parenteral**, en las primeras 24 horas de vida, mediante catéter umbilical los primeros 6 días de vida y catéter central de inserción periférica (PICC) posteriormente. Durante la nutrición parenteral se inicia, progresivamente, **nutrición enteral trófica con leche materna y leche de donante**, alcanzando la nutrición enteral exclusiva el día 11 de vida mediante SNG. Se llevo a cabo una **fortificación** de las tomas al 4%. Pérdida ponderal máxima de 12.7% con respecto al peso al nacimiento con recuperación posterior y curva ascendente. Como incidencia destaca una reintroducción de la nutrición parenteral durante 7 días el día 27 de vida, debido al empeoramiento hemodinámico en contexto de DAP. Durante la alimentación parenteral se mantuvo **alimentación enteral trófica**.

Coincidiendo con la restricción hídrica, en contexto del empeoramiento hemodinámico por el DAP, se produce un aplanamiento de la curva ponderal, con necesidad de añadir aportes de triglicéridos de cadena media (MCT) a las tomas, para alcanzar el aporte calórico de 150 kcal/kg/día.

Prevención y abordaje de procesos infecciosos:

En las primeras 6-8 horas de vida se toman muestras para hemocultivos, hemograma y determinación de la PCR y se inicia **antibioterapia empírica** con ampicilina y gentamicina. Debido a la ausencia de signos clínicos de infección y a la negatividad de los primeros cultivos se suspende el tratamiento empírico profiláctico a los 5 días. El primer día de ingreso se inicia también **fluconazol profiláctico**, que se suspende a los 36 días de vida. El día 9 de vida (infección neonatal tardía-nosocomial) presenta un empeoramiento clínico en contexto de infección, iniciándose antibioterapia empírica con Amikacina y Vancomicina hasta obtener resultados de cultivos positivos para ***Staphylococcus epidermidis***, completándose posteriormente 7 días de monoterapia con Vancomicina. El día 19 de vida presenta episodio similar, iniciándose antibioterapia empírica con Amikacina y Vancomicina hasta obtener resultados de cultivos positivos para

Staphylococcus haemolyticus, completándose posteriormente 7 días de monoterapia con Vancomicina.

El día 28 de vida presenta signos clínico-analíticos de sepsis, aislándose en el cultivo de la punta del PICC ***Staphylococcus epidermidis***, por lo que recibe nuevo ciclo de antibioterapia con amikacina y vancomicina, aunque los hemocultivos resultaron negativos.

Neuroprotección y abordaje de lesiones del SNC:

En la ecografía transfontanelar de cribado del primer día de vida se evidencia hemorragia de matriz germinal izquierda grado I, con progresión a **hemorragia intraventricular (HIV)** grado II bilateral en las dos primeras semanas de vida. Los controles ecográficos posteriores muestran reabsorción de restos hemorrágicos, ausencia de complicaciones y aumento difuso de la ecogenicidad de la sustancia blanca periventricular y ganglios de la base, confirmándose a posteriori una leucomalacia periventricular (**LPV**) grado I. El sistema ventricular permaneció centrado, de tamaño y morfología normales y no hubo desplazamiento de las estructuras de la línea media.

El cribado de RP con estudio del fondo de ojo se inició en la 5ª semana de vida. Se evidencia **retinopatía del prematuro estadio II** el día 55 de vida.

Otros:

Mantiene glucemias en rango normal durante toda la hospitalización.

Del día 2 al día 4 y del día 13 al día 15 de vida requiere fototerapia debido a **hiperbilirrubinemia no isoimmune**.

Presenta en dos ocasiones **hiponatremia asintomática** que se normaliza ajustando los aportes parenterales y enterales.

Requiere **transfusión de hematíes** en 6 ocasiones debido a **anemia multifactorial** del prematuro.

Alta hospitalaria el día 84 de vida, tras ingreso en Unidad de Cuidados Medios (CCMM), con una edad corregida de 36⁺⁶ SG, exploración física normal, peso de 2250 g (p25), longitud de 45 cm (p25) y perímetro cefálico de 31 cm (p25).

Caso clínico 2

Recién nacido pretérmino de sexo masculino de **25⁺⁴ SG** y **820 g** nacido en Centro Hospitalario de referencia con UCIN. Como antecedentes familiares destaca el **consumo materno de cocaína** de forma esporádica durante la gestación.

Abordaje prenatal:

Corticoides prenatales: Maduración pulmonar completa con 2 dosis de Betametasona (24 mg separados en 2 dosis)

Sulfato de Magnesio: Sí

Antibioterapia: Cefoxitina

Manejo en sala de partos:

Parto vaginal eutócico con necesidad de reanimación neonatal debido a hipotonía, esfuerzo respiratorio débil, cianosis periférica y bradicardia fetal. Se coloca al paciente en bolsa de polietileno bajo fuente de calor para el control de la temperatura corporal y se inicia **VPPI** con recuperación de la FC (> 100 lpm). Debido a la persistencia de bajas saturaciones de O₂ en la pulsioximetría, a pesar de FiO₂ hasta 0.5, se decide **VMI** con tubo de 2.5 mm, disminuyendo la FiO₂ a 0.21. Se traslada a UCIN con constantes de 170 lpm y SatO₂ del 98%. No fue posible el pinzamiento tardío del cordón debido a necesidad de reanimación inmediata.

Al ingreso se coloca catéter venoso umbilical y SNG.

Abordaje respiratorio:

A su llegada a la UCIN se encuentra en VMI con FiO₂ de 0.21. La radiografía de tórax del momento de ingreso muestra un patrón reticulonodular bilateral compatible con **enfermedad de la membrana hialina**, por lo que se administra una dosis de **surfactante porcino endotraqueal**. Debido a mejoría respiratoria progresiva se decide extubación a las 9 horas de vida e inicio de **VMNI** con **CPAP** hasta el día 43 de vida, momento en el que se inicia oxigenoterapia de alto flujo (OAF) hasta el día 49 de vida, con una FiO₂ de 0.26. La FiO₂ máxima durante todo el ingreso fue 0.36. La necesidad de oxigenoterapia durante 49 días permite establecer el diagnóstico de **DBP moderada** (FiO₂ < 0.30). La DBP se maneja con **restricción hídrica** y tratamiento **diurético** con hidroclorotiazida y espironolactona, sin recurrir al tratamiento con corticoides posnatales.

Desde el día 1 de ingreso recibió **cafeína** debido a la realización de **apneas de la prematuridad**.

Abordaje hemodinámico:

Durante el ingreso se mantuvo hemodinámicamente estable.

Las ecocardiografías realizadas el día 4 y 8 de vida muestra **DAP** sin repercusión hemodinámica. Se opta por tratamiento conservador con **restricción hídrica** y se constata ecocardiográficamente el cierre espontáneo durante el ingreso de la Unidad de Cuidados Medios.

Abordaje gastrointestinal y nutricional:

Al ingreso se inicia perfusión glucocálcica, se administra **calostro en la mucosa oral-yugal** y se inicia **nutrición parenteral**, en las primeras 24 horas de vida, mediante catéter umbilical. Durante la nutrición parenteral se inicia, progresivamente, **nutrición enteral trófica con leche materna y leche de donante**, alcanzando la nutrición enteral exclusiva el día 18 de vida mediante SNG. Se llevo a cabo una **fortificación** de las tomas. La pérdida ponderal máxima fue del 10% con respecto al peso al nacimiento con recuperación posterior y curva ascendente.

Como incidencias destacan la suspensión ocasional de la nutrición enteral por episodios de distensión abdominal y vómitos (se descartaron posibles complicaciones con estudios radiológicos) y un **retraso** en la **evacuación del meconio**, sin complicaciones obstructivas, que se resuelve tras **estimulación rectal con suero fisiológico** el día 5 de vida.

Prevención y abordaje de procesos infecciosos:

En las primeras 6-8 horas de vida se toman muestras para hemocultivos, hemograma y determinación de la PCR y se inicia **antibioterapia empírica** con ampicilina y gentamicina. Debido a la ausencia de signos clínicos de infección y a la negatividad de los primeros cultivos se suspende el tratamiento empírico profiláctico a los 3 días. El primer día de ingreso se inicia también **fluconazol profiláctico**, que se suspende a los 19 días de vida. El día 9 de vida (infección neonatal tardía-nosocomial) presenta un empeoramiento clínico brusco con desaturación, bradicardia y mala perfusión periférica, iniciándose antibioterapia empírica con amikacina y vancomicina por sospecha de sepsis. El cultivo de la punta del catéter y los hemocultivos resultan positivos para ***Staphylococcus epidermidis***, completándose tratamiento antibiótico con vancomicina durante 7 días más, hasta la mejoría clínica y la obtención de resultados negativos en los cultivos de control.

En los cultivos seriados de aspirado nasofaríngeo se identifica **colonización** por *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

Neuroprotección y abordaje de lesiones del SNC:

En la ecografía transfontanelar de cribado del primer día de vida no se observa ningún signo de sangrado. A los 9 días de vida se repite el estudio y se objetiva una lesión hiperecogénica puntiforme en ventrículo lateral derecho (sugestiva de mínimo sangrado intraventricular) y restos hemáticos en el asta occipital del ventrículo lateral izquierdo, definiéndose una hemorragia de matriz germinal grado I derecha. En la ecografía del día 29 de vida se observan signos de reabsorción hemática y un aumento bilateral de la ecogenicidad de la sustancia blanca periventricular frontal, que fue disminuyendo progresivamente hasta su resolución. El sistema ventricular permaneció centrado, de tamaño y morfología normales y no hubo desplazamiento de las estructuras de la línea media.

El cribado de retinopatía del prematuro con estudio del fondo de ojo se inició en la 5ª semana de vida sin evidenciarse en ningún momento signos patológicos.

Inicia fisioterapia en la primera semana de vida.

Otros:

Mantiene glucemias en rango normal durante toda la hospitalización.

El día 1 de vida requiere fototerapia durante 24 horas debido a **hiperbilirrubinemia no isoimmune**.

Presenta alteraciones hidroelectrolítica leves y transitorias (hipofosforemia, hiponatremia).

Requiere **transfusión de hematíes** en 4 ocasiones debido a **anemia multifactorial** del prematuro.

En la analítica sanguínea en la 4ª semana de vida destaca elevación de la fosfatasa alcalina (1608 U/L) y déficit de vitamina D (15 ng/mL) compatible con **osteopenia de la prematuridad**. Se maneja con aportes de vitamina D y aportes orales de fosfato.

Presenta analítica compatible con **hipotiroidismo de la prematuridad** que se maneja con Levotiroxina oral.

A la exploración física se observa hernia inguinal derecha reductible y el estudio ecográfico muestra hidrocele derecho. Durante los estudios ecográficos de control se observa desestructuración de teste izquierdo, posiblemente por hipoperfusión secundaria a episodios repetidos de hernia inguinal durante el ingreso.

Alta hospitalaria el día 98 de vida, tras ingreso en CCMM, donde la evolución fue favorable sin alteraciones significativas, con una edad corregida de 39⁺⁵ SG, exploración física normal, peso de 3685 g (p76), longitud de 51 cm (p63) y perímetro cefálico de 36 cm (p87).

Caso clínico 3

Recién nacido pretérmino de sexo femenino de **24⁺⁵ SG** y **680 g** nacido en Centro Hospitalario de referencia con UCIN.

Abordaje prenatal:

Corticoides prenatales: Maduración pulmonar completa con 2 dosis de Betametasona (24 mg separados en 2 dosis)

Sulfato de Magnesio: Sí

Antibioterapia: Cefoxitina

Manejo en sala de partos:

Parto vaginal eutócico con necesidad de reanimación neonatal debido a escaso esfuerzo, hipotonía y cianosis acral. Se coloca al paciente en bolsa de polietileno bajo fuente de

calor para el control de la temperatura corporal y se inicia **VPPI** por FC < 100 lpm. Debido a persistencia de respiración ineficaz y FC < 100 lpm se decide **VMI** con tubo de 2.5 mm requiriendo FiO2 de 1. Existe una recuperación progresiva con aumento de la FC y mejoría del tono muscular y del esfuerzo respiratorio. Se traslada a UCIN con constantes de 130 lpm y SatO2 del 97% tras haberse reducido la FiO2 hasta 0.5. No fue posible el pinzamiento tardío del cordón debido a necesidad de reanimación inmediata.

Al ingreso se coloca catéter venoso umbilical y SNG.

Abordaje respiratorio:

A su llegada a la UCIN se encuentra en VMI con FiO2 máxima de 0.5. La gasometría inicial muestra una acidosis respiratoria y la radiografía de tórax un infiltrado bilateral compatible con **enfermedad de la membrana hialina**, por lo que se administra **surfactante porcino endotraqueal**. La respuesta inicial es buena permitiendo extubación a las 33 horas de vida pasando a **VMNI**.

El día 13 de vida requiere reintubación por empeoramiento respiratorio, en contexto de DAP e infección concomitante, que se mantiene hasta el día 25 de vida, momento en el que se reinicia VMNI con FiO2 variables y empeoramientos puntuales por distensión abdominal.

A los 51 días de vida mantiene soporte con CPAP y FiO2 de 0.35, lo que permite establecer el diagnóstico de **DBP**, requiriendo tratamiento con **hidrocortisona** en pauta descendente durante 22 días.

Desde el día 1 de ingreso recibió **cafeína** debido a la realización de **apneas de la prematuridad**.

Abordaje hemodinámico:

Se mantiene hemodinámicamente estable hasta los 20 días de vida que presenta un empeoramiento hemodinámico en contexto de sepsis, de forma que precisa soporte vasoactivo con dopamina (15 ug/kg/min) y adrenalina (0.12 ug/kg/min).

La ecocardiografía de cribado realizada el día 2 de vida muestra **DAP** que decide tratarse inicialmente de forma conservadora mediante restricción hídrica. Sin embargo, debido a progresión del ductus y repercusión hemodinámica el día 8 de vida se inicia **tratamiento endovenoso con ibuprofeno** con buena respuesta y cierre tras dos tandas.

Abordaje gastrointestinal y nutricional:

Al ingreso se inicia **nutrición parenteral**, en las primeras 24 horas de vida, mediante catéter umbilical los primeros 4 días de vida y catéter central de inserción periférica (PICC) posteriormente. La nutrición parenteral se mantiene de forma ininterrumpida hasta los 34 días de vida, momento en el que se inicia la nutrición enteral exclusiva. El día 40, debido a empeoramiento clínico por distensión abdominal y repercusión hemodinámica, es necesaria la reintroducción de la nutrición parenteral hasta el día 48. Presenta episodios de distensión abdominal precisando estimulaciones rectales.

Prevención y abordaje de procesos infecciosos:

Al ingreso existe un alto riesgo infeccioso por sospecha de corioamnionitis (líquido maloliente, elevación de RFA en la madre) por lo que se toman cultivos de superficie (positivo para *Enterococcus faecalis*) y hemocultivos (negativos).

En las primeras 6-8 horas de vida se toman muestras para hemocultivos, hemograma y determinación de la PCR y se inicia **antibioterapia empírica** con ampicilina y gentamicina.

El primer día de ingreso se inicia también **fluconazol profiláctico**.

A los 3 días de vida crece en hemocultivo de control *Candida albicans*, por lo que se inicia tratamiento con **anfotericina B**, que recibe durante 3 semanas.

A los 4 días de vida crece en hemocultivo de control *Pseudomona Aeruginosa* multisensible, por lo que se añade al tratamiento antifúngico doble terapia con **ceftacidima** y **amikacina**, que recibe durante 2 semanas.

A los 12 días de vida crece en hemocultivo de control *Staphylococcus haemolyticus*, por lo que se inicia tratamiento con **vancomicina**, que recibe durante 2 semanas.

A las 3 semanas de vida, ante dependencia de VMI y aumento de infiltrado en placa de tórax, se toma muestra de aspirado traqueal, aislándose *Ureaplasma urealyticum*, por lo que se inicia tratamiento con **azitromicina**, que recibe durante 1 semana.

La analítica rutinaria al mes de vida muestra plaquetopenia y aumento de PCR (6 mg/dL), motivo por el cual se toman muestras de hemocultivo, donde se aísla *Pseudomona oryzihabitans*. Se trata con **amikacina** y **meropenem** durante 2 semanas.

Neuroprotección y abordaje de lesiones del SNC:

Los controles ecográficos revelan **hemorragia de matriz germinal** (HMG) derecha grado II e izquierda grado I a los 14 días de vida. Los controles ecográficos sucesivos muestran **resolución progresiva**.

Destaca un episodio de crisis convulsiva tónico-clónica de las 4 extremidades, en contexto de desaturación, que se resolvió con fenobarbital. Las pruebas complementarias (ecografía transfontanelar y EEG) resultan normales.

Recibe sedoanalgesia con morfina y fentanilo, desde el día 13 hasta el día 38 de vida, para optimizar el acople a la VMI. Con el descenso progresivo de los mórficos se inicia tratamiento con dexmetomidina, en perfusión durante 4 días, para prevención del síndrome de abstinencia a opiáceos.

El cribado de retinopatía del prematuro con estudio del fondo de ojo se inició en la 4ª semana de vida mostrándose ausencia de vascularización y, posteriormente, etapa 3 y zona II con progresión. Se decide tratamiento intravítreo con anti-VEGF (ranibizumab) en ambos ojos sin presentarse incidencias.

Inicia fisioterapia en la primera semana de vida.

Otros:

Desde el nacimiento presenta alteración del perfil glucémico con necesidad de iniciar perfusión de insulina de manera intermitente según controles. Se suspende de manera definitiva tras la primera semana de vida.

Al ingreso presenta hipermagnesemia, en probable relación con la neuroprofilaxis con Sulfato de Magnesio, que se resuelve posteriormente.

Durante las primeras 58 horas de vida requiere fototerapia debido a **hiperbilirrubinemia no isoimmune**.

Requiere un total de 6 transfusiones de plaquetas debido a plaquetopenia en contexto de sepsis por diferentes microorganismos. Recibe puntualmente una transfusión de plasma por alteración transitoria de la coagulación.

Requiere **transfusión de hematíes**, hasta un total de 10 concentrados, debido a **anemia multifactorial** del prematuro.

Destaca elevación de la fosfatasa alcalina (689 U/L) compatible con **osteopenia de la prematuridad**. Se maneja con aportes de vitamina D.

Se realizan controles seriados de hormonas tiroideas, manteniendo valores de TSH y T4 dentro de la normalidad.

Alta hospitalaria, tras ingreso en CCMM, con exploración física normal, peso de 2600 g (p1), longitud 47 cm (p3) y perímetro cefálico de 32 cm (p1). Durante su estancia en CCMM presenta, inicialmente, varios episodios de distensión abdominal con dificultad para la emisión de heces, que fueron correctamente manejados con probióticos. Más tardíamente, presenta nuevos episodios de distensión abdominal con heces líquidas con sospecha de alergia a proteínas de leche de vaca, por lo que se decide retirada de lácteos de la dieta materna e inicio de fórmulas hidrolizadas de arroz.

Valoración crítica del abordaje en la práctica clínica

En todos los casos se llevó a cabo tratamiento prenatal con corticoides, sulfato de magnesio y cefoxitina como antibiótico alternativo a la ampicilina. En ninguno de los casos se administraron agentes tocolíticos (*o no consta*).

Con respecto al manejo intraparto, en todos los casos fue necesario el inicio de VPPI, por bradicardia inicial y/o ausencia de respiración espontánea, y cambio a VMI con IOT por evaluación negativa tras la VMNI. En ninguno de los casos se hicieron compresiones torácicas y en todos ellos se utilizó la bolsa de polietileno, para evitar las pérdidas de calor. En ninguno de los casos se hizo pinzamiento tardío del cordón por necesidad de reanimación inmediata. En el mismo momento de la reanimación se inició monitorización continua de la SpO2. Al ingreso se insertó un catéter umbilical y una SNG

Un entidad protagonista en todos los casos fue la **enfermedad de membrana hialina** y, posteriormente, la **DBP**. Las gasometrías y radiografías de tórax iniciales mostraron acidosis respiratoria e infiltrado bilateral, respectivamente, por lo que se decide inicio de surfactante porcino endotraqueal (de forma invasiva aprovechando la IOT en los 3 casos).

Un factor importante a tener en cuenta para reducir el riesgo de desarrollo de DBP es la **reducción del tiempo de VMI**. Por ello, en todos los casos, se optó por una estrategia proactiva para la extubación precoz, que tuvo lugar a los 3 días, a las 9 horas y a las 33 horas de vida, respectivamente, pasando a VMNI. En todos los casos fue necesaria la oxigenoterapia durante > 28 días, por lo que se estableció el diagnóstico de DBP, que se manejó con restricción hídrica y diuréticos (espironolactona e hidroclorotiazida) en los casos 1 y 2 y con corticoides posnatales en el caso 3. En este último caso se empleó hidrocortisona a dosis máxima de 5 mg/kg/día en pauta descendente durante 22 días. Las apneas del prematuro estuvieron presentes en todos los casos y fueron tratadas con cafeína.

En relación al abordaje hemodinámico, en todos los casos se emplearon sistemas de alta humedad para la prevención de pérdidas insensibles de agua y ninguno requirió estabilización hemodinámica inicial con drogas vasoactivas.

El DAP estuvo presente en los 3 casos, observándose en las ecocardiografías de cribado, pero el manejo en cada uno de ellos fue diferente. En el caso 1, debido a repercusión clínica, se optó por tratamiento farmacológico endovenoso con ibuprofeno, con buena respuesta inicial y reducción del diámetro. Sin embargo, el día 44 de vida, debido a un empeoramiento clínico, fue necesario el tratamiento con restricción hídrica y diuréticos (espironolactona e hidroclorotiazida). En el caso 2, debido a que no había repercusión hemodinámica, se llevó a cabo tratamiento conservador con restricción hídrica con buena respuesta y cierre espontáneo. En el caso 3, debido a repercusión clínica, se optó por tratamiento farmacológico endovenoso con ibuprofeno, con buena respuesta y cierre tras dos tandas. En el caso 3 fue necesario el soporte vasoactivo, con dopamina y adrenalina a dosis altas, por inestabilidad hemodinámica en contexto de sepsis.

En todos los casos se inició nutrición parenteral en las primeras 24 horas de vida. En los casos 1 y 2 se llevó a cabo la administración de calostro en la mucosa oral-yugal el primer día de vida y nutrición enteral trófica mediante SNG durante la nutrición parenteral. Sin embargo, en el caso 3 no tuvo lugar ninguno de los dos procedimientos. Esto supuso diferencias en el inicio de la nutrición enteral exclusiva, iniciándose los días 11 y 18 de vida en los casos 1 y 2 y el día 34 de vida en el caso 3. Así queda reflejada la importancia la estimulación gastrointestinal con calostro y la nutrición enteral trófica para reducir al máximo el tiempo de nutrición parenteral y, por tanto, sus complicaciones asociadas. Los casos 2 y 3 contaron con un retraso en la evacuación del meconio que se resolvió con la estimulación rectal con suero fisiológico.

En todos los casos se tomaron muestras para hemograma, PCR y hemocultivo en las primeras 6-8 horas de vida y se inició antibioterapia empírica con ampicilina y gentamicina y fluconazol profiláctico. En los casos 1 y 2 se retiró ante la ausencia de signos clínicos de infección y resultados negativos de los hemocultivos (a los 5 y 3 días, respectivamente) con el objetivo de reducir la incidencia de infecciones por microorganismos multirresistentes.

En todos los casos se requirió el inicio de antibioterapia empírica con amikacina y vancomicina por infecciones nosocomiales tardías (la mayoría por *S. epidermidis*). Llama la atención la diferencia de procesos infecciosos que sufrió el caso 3 con respecto a los casos 1 y 2, pudiendo existir una relación con la mayor duración de la nutrición parenteral. A su vez, destaca el caso 2, con únicamente un proceso infeccioso nosocomial y el tiempo mínimo de nutrición parenteral y VMI (9 horas).

En todos los casos se hace adecuadamente la ecografía transfontanelar de cribado del primer día de vida. Los casos 1 y 3 mostraron signos de hemorragia de matriz germinal que se resolvieron con posterioridad y el caso 2 no mostró signos de sangrado en el primer día de vida (pero sí mostro un mínimo sangrado puntiforme más adelante). Los casos 1 y 3, además, tuvieron una evolución hacia LPV. Con respecto a este punto podemos destacar como en el caso 2, donde la estabilidad hemodinámica fue más constante y no sufrió grandes cambios, las morbilidades neurológicas son mucho menores.

El cribado de RP se llevó a cabo con fondo de ojo en la 4ª-5ª semana de vida. Gracias al cribado fue posible la detección de RP en el caso 3, en un estadio 3, que requirió tratamiento intravítreo con ranibizumab en ambos ojos.

Otras entidades que se dieron con frecuencia fueron la osteopenia de la prematuridad, manejada con vitamina D, y la anemia multifactorial del prematuro, con necesidad de transfusión de hemoderivados. La osteopenia de la prematuridad surge como consecuencia de un déficit de Ca y P en el tejido óseo, con la consecuente alteración de la mineralización ósea, y se previene con el adecuado aporte electrolítico y su monitorización. Sin embargo, parecen no ser suficientes dichas medidas preventivas al haberse presentado en los casos 2 y 3.

La restricción del crecimiento en el RN extremadamente prematuro es un fenómeno frecuente en todas las UCINs y que, además, también ha quedado reflejado en esta valoración crítica de casos clínicos. Se puede observar una relación directamente proporcional entre el peso, la talla y el perímetro cefálico y la buena evolución durante el ingreso. El caso 2, caracterizado por la evolución más favorable y con menos procesos deletéreos, es el caso con percentiles más altos. Sin embargo, el caso 3, de evolución mucho más desfavorable, se caracteriza por contar con unas medidas antropométricas clasificadas en el percentil 1.

Los 3 casos contaron con problemas que se consideran frecuentes en el RN extremadamente prematuro: enfermedad de la membrana hialina y DBP, DAP, infecciones nosocomiales tardías y hemorragia de matriz germinal y LPV. El DAP y las infecciones nosocomiales tardías pueden tener una repercusión importante en la mortalidad y evolución durante las primeras semanas de vida. No obstante, una vez controlados, dejan de tener importancia de cara a la evolución posterior y el desarrollo del niño, a diferencia de los problemas respiratorios y neurológicos (enfermedad pulmonar crónica, parálisis cerebral, trastornos sensoriales y trastornos cognitivos y del comportamiento).

Conclusiones

Una de las estrategias para que la supervivencia del RN extremadamente prematuro se siga viendo incrementada y para la optimización de su desarrollo, tanto a corto como a largo plazo, es la estandarización y protocolización de su abordaje. La escasa evidencia y la falta de experiencia en tratamiento farmacológicos y procedimientos hace esencial la individualización del manejo en cada paciente, tratando de ser lo más mínimamente agresivo posible.

Más allá del manejo activo de las complicaciones de este grupo poblacional es importante no olvidar el control del dolor y el estrés, la reducción de los estímulos sensoriales, la optimización del sueño, el contacto piel a piel y la implicación de las familias en el cuidado, pues todos aquellos factores que propician la tranquilidad del neonato han demostrado tener efectos positivos sobre su desarrollo ^[15].

Bibliografía

1. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:3-12.
2. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):68-73.
3. Río R del, Thió M, Bosio M, Figueras J, Iriondo M. Predicción de mortalidad en recién nacidos prematuros. Revisión sistemática actualizada. *An Pediatr*. 2020;93(1):24-33.
4. Webbe J, Uthaya S, Modi N. Nutrition for the micro preemie: Beyond milk. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2022;27(3):101344.
5. Norman M, Jonsson B, Wallström L, Sindelar R. Respiratory support of infants born at 22-24 weeks of gestational age. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2022;27(2):101328.
6. Owen LS, Manley BJ, Hodgson KA, Roberts CT. Impact of early respiratory care for extremely preterm infants. *Semin Perinatol*. 2021;45(8):151478.
7. Erickson G, Dobson NR, Hunt CE. Immature control of breathing and apnea of prematurity: the known and unknown. *J Perinatol*. 2021;41(9):2111-2123.
8. Giusto K, Wanczyk H, Jensen T, Finck C. Hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia: better models for better therapies. *Dis Model Mech*. 2021;14(2):dmm047753.
9. Masumoto K, Kusuda S. Hemodynamic support of the micropreemie: should hydrocortisone never be left out? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2021;26(3):101222.
10. Finn BP, Bussmann N, Beechinor T, Dempsey EM. Hemodynamic considerations in preterm infants born at less than 25 weeks gestation. *Semin Perinatol*. 2022;46(1):151544.
11. Patton L, de la Cruz D, Neu J. Gastrointestinal and feeding issues for infants <25 weeks of gestation. *Semin Perinatol*. 2022;46(1):151546.
12. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. *Neonatology*. 2020;117(2):240-244.
13. Fleiss N, Tarun S, Polin RA. Infection prevention for extremely low birth weight infants in the NICU. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2022;27(3):101345.
14. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD005496.
15. Boyd SM, Tapawan SJ, Badawi N, Popat H. Protecting the brain of the micropreemie. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2022;27(3):101370.
16. Quiroz L. Prevención prenatal de daño neurológico en prematuro extremo. *Rev Méd Clín Las Condes*. 2016;27(4):427-433.
17. Cordero-González G, Santillán-Briseño V, Carrera-Muiños S, Corral-Kassian E, Fernández-Carrocer LA. Estrategias de ventilación a favor de la neuroprotección: ¿qué podemos hacer?. *Perinatol Reprod Hum*. 2016;30(3):130-137.
18. Carrera-Muiños S, Santillán-Briseño V, Cordero-González G, Yllescas-Medrano E, Fernández-Carrocer LA, Barrera-Martínez PI, Corral-Kassian E. Citrato de cafeína: ¿por qué usarlo en los recién nacidos? *Perinatol Reprod Hum*. 2015;29(3):106-112.
19. Solaz-García AJ, Segovia-Navarro L, Rodríguez de Dios-Benlloch JL, Benavent-Taengua L, Castilla-Rodríguez DY, Company-Moreña MA. Prevention of meconium obstruction in very low birth weight preterm infants. *Enferm Intensiva*. 2019;30(2):72-77.

20. García-Reymundo M, Demestre X, Calvo MJ, Ginovart G, Jiménez A, Hurtado JA. Prematuro tardío en España: experiencia del Grupo SEN34-36. *An Pediatr.* 2018;88(5):246-252.
21. Lantos JD. Ethics of care for the micropreemies. Just because we can, should we? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2022;27(2):101343.
22. Lee E, Schofield D, Owens CEL, Oei JL. An economic analysis of the cost of survival of micro preemies. A systematic review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2022;27(3):101-336.
23. Genes L, Lacarrubba J, Caballero C, Fonseca R, Mir R, Céspedes E, Mendieta E. Morbimortalidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Unidad de Neonatología. Centro Materno Infantil. Hospital de Clínicas. *Pediatr (Asunción).* 2018;37(1):9-22.
24. Kane SC, Groom KM, Crowther CA. How can obstetricians improve outcomes for infants born extremely preterm? *Semin Perinatol.* 2021;45(8):151-477.
25. Snyder R, Herdt A, Mejias-Cepeda N, Ladino J, Crowley K, Levy P. Early provision of oropharyngeal colostrum leads to sustained breast milk feedings in preterm infants. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(6):534-540.
26. Jeník A. Gastroesophageal reflux in preterm infants: Neonatal myths versus evidence-based medicine. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(6):380-385.
27. Villalón H, Fernández MI, Larraín M, Quevedo J, Silva C, Pinto M. Fluid balances in extremely low birth weight infant during the first week of life: a simplified calculation strategy. *Rev Méd Clín Las Condes.* 2021;32(6):650-655.
28. Zafra-Rodríguez P. Influencia de la magnitud y duración del ductus arterioso en la función miocárdica en recién nacidos prematuros de muy baso peso valorada mediante ecocardiografía doppler tisular [tesis doctoral]. Cádiz: Universidad de Cádiz; 2020. Recuperado a partir de: <https://www.educacion.gob.es/teseo/imprimirFicheroTesis.do?idFichero=OKRMdZZo73Q%3D>
29. Cakir U, Yildiz D, Okulu E, Kahvecioglu D, Alan S, Erdeve O, Atasay B, Arsan S. A comparative trial of the effectiveness of nasal interfaces used to deliver continuous positive airway pressure for a brief period in infants with transient tachypnea of the newborn. *Arch Bronconeumol.* 2020;56(6):373-379.
30. Izquierdo Macián MI, López Andreu JA, Morcillo Sopena F. Displasia broncopulmonar. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Neonatología. En: SEN-AEP. 1 ed. Ergon; 2011. p. 316-334.
31. Demestre Guasch X, Raspall Torrent F. Enterocolitis necrosante. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Neonatología. En: SEN-AEP. 1 ed. Ergon; 2011. p. 405-410.
32. Ferrer-Montoya R, Jiménez-Noguera A, Vázquez-Estrada A, Cedeño-Esturo MC. Sepsis de inicio precoz en el recién nacido pretérmino. *Medisan.* 2020;24(5):962-981.
33. Pulido-Rivas P, Martínez-Sarries FJ, Ochoa M, Sola RG. Tratamiento de la hidrocefalia secundaria a hemorragia intraventricular en el prematuro. Revisión bibliográfica. *Rev Neurol.* 2007;44(10):616-624.
34. Camba-Longueira F, Perapoch-López J, Martín-Begué N. Retinopatía de la prematuridad. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Neonatología. En: SEN-AEP. 1 ed. Ergon; 2011. p. 443-447.
35. Htun ZT, Schulz EV, Desai RK, Marasch JL, McPherson CC, Mastrandrea LD, Jobe AH, Ryan RM. Postnatal steroid management in preterm infants with evolving bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2021;41(8):1783-1796.

36. Kusuda S, Nakanishi H, Oei JL. Practical procedures for the delivery room resuscitation of micropreemies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2022;27(2):101349.
37. Zeballos-Sarrato G, Ávila-Álvarez A, Escrig-Fernández R, Izquierdo-Renau M, Ruiz-Campillo CW, Gómez-Robles C, Iriondo-Sanz M. Guía española de estabilización y reanimación neonatal 2021. Análisis, adaptación y consenso sobre las recomendaciones internacionales. *An Pediatr.* 2021; 96(2):145.e1-145.e9.
38. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):e102-e109.
39. Sánchez-Luna M, Moreno-Hernando J, Botet-Mussons F, Fernández-Lorenzo JR, Herranz-Carrillo G, Rite-Gracia S, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr.* 2013;79(4):262.e1-6.
40. Watterberg KL, Walsh MC, Li L, et al. Hydrocortisone to improve survival without bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1121-1131.
41. Doyle LW. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 2021;118(2):244-251.
42. Ríaza-Gómez M, Jimeno-Ruiz S, Ortiz-Movilla R. Guía farmacoterapéutica neonatal SEGURNEO-SEN. [Consultado 3/05/2023]. Disponible en: http://www.segurneo.es/images/stories/GUIA_FARMACOTERAPEUTICA_SEGURNEO_2019_.pdf
43. Bancalari M A. Estrategias de prevención y tratamiento en displasia broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr.* 2009;80(4):309-322.
44. Mandell EW, Kratimenos P, Abman SH, Steinhorn RH. Drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol.* 2019;46(2):291-310.
45. Knol R, Brouwer E, van den Akker T, et al. Physiological-based cord clamping in very preterm infants - Randomised controlled trial on effectiveness of stabilisation. *Resuscitation.* 2020;147:26-33.
46. Uberos-Fernández J, Narbona-López E, Gormaz-Moreno M, Linés-Palazón M, Rodríguez-Martínez G, Saénz de Pipaón-Marcos M, Couce-Pico ML. Nutrición parenteral en el recién nacido de muy bajo peso. Propuesta de un protocolo de actuación tras revisión de la evidencia científica. 1 ed. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2017.
47. Brown JVE, Lin L, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Enriquecimiento de la leche materna con múltiples nutrientes para lactantes prematuros. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(7):CD000343.
48. Neu J. Enterocolitis necrotizante: la búsqueda de una teoría patogénica unificadora que conduzca a la prevención. *Pediatr Clin North Am.* 1996;43:409.
49. Valdez Sandoval P, Hernández Rosales P, Quiñones Hernández DG, Chavana Naranjo EA, García Navarro V. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(6):917-927.
50. Dai C, Xiao J, Wang C, Li W, Su G. Neurovascular abnormalities in retinopathy of prematurity and emerging therapies. *J Mol Med.* 2022;100(6):817-828.
51. Bancalari MA, Schade R. Retinopatía del estremo: Actualización en detección y tratamiento. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(1):122-30.
52. Tesini BL. Sepsis neonatal [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [Consultado 3/02/2023]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/profesional/pediatr%C3%ADa/infecciones-en-reci%C3%A9n-nacidos/sepsis-neonatal>