

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría



TESIS DOCTORAL

**MORBIMORTALIDAD EN UNA COHORTE DE RECIÉN
NACIDOS MENORES DE 1500 GRAMOS.
ANÁLISIS COMPARATIVO.**

Memoria para optar al Título de Doctor presentada por

Esther Vaquero Sosa

Dirigida por los doctores

Esther Aleo Luján
Luis Arruza Gómez

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría



**MORBIMORTALIDAD EN UNA COHORTE DE RECIÉN
NACIDOS MENORES DE 1500 GRAMOS.
ANÁLISIS COMPARATIVO.**

TESIS DOCTORAL

Esther Vaquero Sosa

Directores

Dra. Esther Aleo Luján

Dr. Luis Arruza Gómez

Madrid, 2017



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Doña Esther Vaquero Sosa
Título de la Tesis	Morbimortalidad en una cohorte de recién nacidos menores de 1500 gramos. Análisis comparativo.
Facultad o Centro	DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. FACULTAD DE MEDICINA

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Esther Aleo Luján
Centro al que pertenece y dirección	Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. UCM Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. c/Profesor Martín Lagos sn. 28040. Madrid
D.N.I/Pasaporte	22990225T
e-mail	esaleo@ucm.es

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	x			
Definición Objetivos	x			
Metodología	x			
Relevancia Resultados	x			
Discusión / Conclusiones	x			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Objetivos: Están claramente definidos.

Material y métodos: Es un estudio de cohorte multicéntrico de recién nacidos pretérmino menores de 1500 gramos, de hospitales nacionales pertenecientes a la SEN 1500, durante un periodo de 10 años (2002-2012). Se realiza un análisis de los resultados obtenidos para esta población en el Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos y se comparan con los del global de la SEN 1500 en ese mismo periodo de tiempo.

Resultados: Los resultados están detallados y son comprensibles.

Discusión: La interpretación de los hallazgos que hace la doctoranda está estructurada y ordenada.

Conclusiones: Las conclusiones tienen relevancia clínica en el ámbito de la Neonatología.

Bibliografía: La bibliografía es actual y adecuada

Madrid, a 22 de Octubre de 2015

Fdo.: Esther Aleo Luján

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Esther Vaquero Sosa
Título de la Tesis	Morbimortalidad en una cohorte de recién nacidos menores de 1500 gramos. Análisis comparativo.
Facultad o Centro	Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Luis Arruza Gómez
Centro al que pertenece y dirección	Hospital Clínico San Carlos
D.N.I/Pasaporte	51411532T
e-mail	luis.arruza@salud.madrid.org

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad		X		
Definición Objetivos		X		
Metodología		X		
Relevancia Resultados		X		
Discusión / Conclusiones		X		

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Este trabajo realiza una revisión exhaustiva de la evolución de una cohorte de recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento. Así mismo, estos resultados se comparan con los de la base de datos nacional SEN1500. El trabajo está bien contextualizado en la bibliografía disponible sobre el tema. La hipótesis y los objetivos son realistas, están correctamente expuestos y la metodología utilizada es adecuada para contestar a las preguntas propuestas. Los resultados se describen de forma concreta y se discuten detalladamente sobre una buena base bibliográfica. Las conclusiones están claramente expuestas, se derivan de los resultados obtenidos y están en consonancia con la hipótesis y objetivos planteados inicialmente. Por todo ello considero que el presente trabajo reúne todas las condiciones para ser presentado y defendido como tesis doctoral.

Madrid, a 23 de octubre de 2015

Fdo.: Luis Arruza Gómez

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

A mis padres y a mi hermano, a Sergio.

A mis queridos e inolvidables abuelos.

A todos los que han estado a mi lado.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar al **Profesor Manuel Moro Serrano**, creador de la base de datos SEN 1500 e impulsor de este trabajo. Gracias por su perseverancia, por el tiempo dedicado, y por sus valiosas aportaciones.

A la **Dra. Cristina Fernández** por el soporte estadístico y por su calidad humana, gracias por el apoyo otorgado en ambas vertientes. A la **Dra. Náyade del Prado** por su colaboración y el excelente trabajo realizado para el análisis de los datos.

A mis directores de tesis, la **Dra. Esther Aleo** y el **Dr. Luis Arruza**, por su inigualable ayuda y sus acertados consejos. Gracias por haber estado ahí en todo momento, por las palabras de ánimo y por el esfuerzo realizado para concluir este trabajo.

A los **compañeros del Servicio de Neonatología**, que gracias a sus aportaciones a la base de datos SEN 1500 han hecho posible esta recogida de información en nuestro centro. También a todos **los miembros y centros integrantes del grupo SEN 1500 (*)**, por su dedicación al mantenimiento y funcionamiento de esta base de datos.

A los **recién nacidos menores de 1500 gramos y a sus familias**. A los **excelentes profesionales** que se encargan de sus cuidados.

A los **compañeros del HCSC** con los que he compartido gratos momentos a lo largo de más de diez años, en especial a los que siguen presentes pese a la distancia.

En general a aquellos **que han colaborado** directa o indirectamente en la realización de este trabajo. Gracias a los **que me han ayudado y me han facilitado el camino** para la consecución de este sueño profesional.

AGRADECIMIENTOS

* Hospitales e investigadores de la Red Neonatal Española SEN 1500 (2002)

Complejo Hospitalario Albacete (A. Martínez Gutiérrez); Hospital Basurto (G. Saitua Iturriaga); Hospital Bierzo (M.T.González Martínez); Hospital Cabueñes (A. Rodríguez Fernández); Hospital Cantabria (J. Gómez-Ullate Vergara, R.Galván); Hospital Carlos Haya (T. Sánchez Tamayo, M. Garcíadel Río); Hospital Central Asturias (C. Moro Bayón, J.López Sastre); Hospital Clínic Barcelona (J. Figuera Aloy, F. BotetMussons); Hospital Clínico San Carlos (T. CarrizosaMolina, E. Mariscal Ramos); Hospital Cruces (C. de CastroLaíz, A. Valls-I-Soler); Hospital de Granollers (I. AnquelaSanz); Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (G. GinovartGaliana, E. Moliner Calderon); Hospital UniversitarioDonostia (M.D. Elorza Fernández); Hospital GermansTriasi Pujol (Coroleu, A. Natal Pujol); Hospital Getafe (M. MuroBrussi, L. Cabanillas Vilaplana); Hospital Jerez (J. Ortiz Tardío, E. Valls Sánchez Puerta); Hospital León (E.A. Iglesias, F. Fernández Calvo); Hospital Montepíncipe (M. García SanMiguel); Hospital Mutua de Terrassa (A. Moral García); HospitalSan Juan de Deu (M. Iriondo Sanz); Hospital San Pedro (F. Cucalón Manzanos, M. Yolanda Ruiz del Prado); HospitalSan Pedro de Alcántara (A. Barrio Sacristán, M.J. LópezCuesta); Hospital Severo Ochoa (M.J. Santos Muñoz); HospitalTxagorritxu (M.M. Martínez Ayucar); Hospital Virgen dela Concha (V. Marugán Isabel, T. Casanueva Pascual); HospitalVirgen de la Luz (E. Cueto Calvo); Hospital Virgen dela Salud (A. de Ureta Huertas, A. Arroyos Plana); HospitalVirgen de las Nieves (L.F. Moltó Ripio, J.A. Hurtado Suazo); Hospital Universitario Santiago (J.M. Fraga, M.I. MartínezSoto); Hospital General Yagüe (B.A. Álvarez, J.M. MonteroMacarro); Hospital General Universitario Alicante (M. LópezAzorín, M. González Santacruz); Hospital Universitario LaPaz (J. Pérez Rodríguez, S. Salas); Hospital UniversitarioCanarias (P.A. Fuster Jorge); Hospital Universitario La Fe (V. Roqués, F. Morcillo); Hospital Universitario Reina Sofía (J.M. Guzmán Cabañas, M.D. Huertas Muñoz); Hospital UniversitarioRío Hortega (C. González Armengol, M.F. Omaña); Hospital Universitario Salamanca (P. García González, R.García Sánchez); Institut Dexeus (R. Porta, E. CapdevilaCogul); Hospital Juan Canalejo (J.L. Fernández Trisac); HospitalElche (M. González Santa Cruz); Hospital UniversitarioSan Juan (J. Pastor Peydrol, J. González de Dios); Hospital Nuestra Señora de Sonsoles (A. Martín Sanz, M. García); HospitalSon Dureta (P.-R. BalliuBadía); Corporación ParcTaulí (J. Badía, C. Figaró); Scias-Hospital Barcelona (X. SagreraFelip) Hospital Vall Hebrón (A.F. Martí, J. Perapoch López); Hospital General de Castellón (R. Aguilera Olmos); HospitalInfanta Margarita (J.M. Barcía Ruiz); Complejo HospitalarioA. Marcide (J. Luaces González); Hospital J. Trueta (A. Trujillo); Hospital Universitario San Cecilio (E. Narbona, A. Ruiz); Hospital M.I. de Canarias (G.E. González-Luis, F. García- Muñoz); Hospital Universitario Arnau de Vilanova (E. SoléMir, J. García Martí); Fundación Hospital Alarcón (A. MartínAncel); Hospital General Universitario Gregorio Marañón (A. Fuster Jorge); Hospital General de Segovia (A. Urbón Artero); Hospital Universitario I. Virgen del Rocío (C. MacíasDíaz); Hospital Virgen de la Macarena (M. Granero Asensio, A. López); Hospital Juan XXIII (J.M. Carretero Bellón); Hospital Clínico Universitario de Valencia (J. EstañCapell); Hospital Universitario Valladolid (J. Luis Fernández Calvo); Hospital Xeral Vigo (S. Ocampo Cardalda); Hospital ClínicoUniversitario Zaragoza (P. Ventura Faci); Hospital Miguel Servet (J.J. Beltrán Crouset).

INDICE

Página

ABREVIATURAS	3
FIGURAS Y TABLAS	4
RESUMEN	7
SUMMARY	13
I. INTRODUCCIÓN	18
1 Antecedentes y situación actual del tema.	19
1.1 Epidemiología	20
1.2 Etiología del parto prematuro	22
1.3 Mortalidad y factores predictores	24
1.4 Morbilidad	29
1.4.1 Alteraciones metabólicas y de la termorregulación	32
1.4.2 Patología respiratoria	33
1.4.3 Alteraciones neurológicas	35
1.4.4. Alteraciones sensoriales	38
1.4.5. Alteraciones cardiovasculares	44
1.4.6 Trastornos gastrointestinales	46
1.4.7 Trastornos nutricionales y del crecimiento	47
1.4.8 Patología Infecciosa	51
2. Medidas para mejorar la morbimortalidad	52
3. Bases de datos de morbimortalidad neonatal	62
II. JUSTIFICACIÓN	69
III. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	72
1. HIPÓTESIS	73
2. OBJETIVOS	74
2.1 OBJETIVO GENERAL	74
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	74
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	75
1. Tipo de diseño, periodo y ámbito de estudio	76
2. Selección de la población	76
2.1. Criterios de inclusión (población diana):	76
2.2. Selección de la muestra y tamaño muestral	76
3. Recogida de datos	76
4. Variables del estudio	77
4.1. Dependientes del resultado principal (morbimortalidad)	77
4.2. Independientes del resultado principal.	82
5. Método de recogida de datos	89
6. Consideraciones éticas	90
7. Análisis estadístico	90
8. Exposición e interpretación de los resultados	92
V. RESULTADOS	93
1. Variables demográficas y perinatales	94
2. Test de Apgar e intervenciones terapéuticas en sala de partos	104
3. Intervenciones respiratorias y morbilidad	108
4. Tiempo hasta la primera dosis de surfactante total y según lugar de nacimiento	116

5. Situación en la sala de partos, 28 días, 36 semanas postconcepcionales y al alta en la unidad, domicilio, otros hospitales y fallecidos. Tipo de lactancia al alta.....	117
6. Otros resultados e intervenciones. Datos de morbilidad.....	120
7. Ecografía y fondo de ojo realizados. Morbilidad neurosensorial.....	129
8. Duración de la estancia hospitalaria.....	133
9. Peso en el momento del alta, del fallecimiento y del traslado.....	136
10. Nutrición parenteral e incrementos diarios de peso.....	140
11. Datos de mortalidad.....	142
12. Limitación de esfuerzo terapéutico (LET) y causas de fallecimiento.....	144
13. Datos de morbilidad por peso y edad gestacional.....	146
14. Supervivencia sin morbilidad grave.....	147
15. Análisis multivariable de mortalidad.....	148
16. Análisis de evaluación comparativa (Benchmarking).....	150
VI. DISCUSIÓN.....	154
VII. CONCLUSIONES.....	201
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	204
IX. ANEXOS Y APÉNDICES.....	229

ABREVIATURAS

<p>AAP: Academia Americana de Pediatría.</p> <p>BIPAP: Biphasic Positive Airway Pressure.</p> <p>CIR: Crecimiento Intrauterino Restringido.</p> <p>CPAP: Continous Positive Airway Pressure.</p> <p>CRIB: Clinical Risk Index for Babies.</p> <p>DAP: Ductus Arterioso Persistente.</p> <p>DBP: Displasia Broncopulmonar.</p> <p>DCM: Defectos Congénitos Mayores</p> <p>DE: Desviación Estándar.</p> <p>ECN: Enterocolitis Necrotizante.</p> <p>EMH: Enfermedad de la Membrana Hialina.</p> <p>ETROP: Early Treatment for Retinopathy of Prematurity.</p> <p>FIV: Fecundación In Vitro.</p> <p>HB: Hemoglobina.</p> <p>HCSC: Hospital Clínico San Carlos.</p> <p>HFNC: High Flow Nasal Cannula</p> <p>HHHFNC: Heated, Humidified High-Flow Nasal Cannula.</p> <p>HIV: Hemorragia Intraventricular.</p> <p>HP: Hipertensión Pulmonar.</p> <p>HR: Hazard Ratio.</p> <p>HTA: Hipertensión Arterial.</p> <p>HTO: Hematocrito.</p> <p>IC: Intervalo de Confianza.</p> <p>IGF-1: Insulin Growth Factor-1.</p> <p>ILCOR: Internacional Liaison Committee on Resuscitation.</p> <p>IRA: Insuficiencia Respiratoria Aguda.</p> <p>LC-PUFA: Long Chain PolyUnsaturad Fatty Acids.</p> <p>LET: Limitación de Esfuerzo Terapéutico.</p> <p>LCR: Líquido Cefalorraquídeo.</p>	<p>LM: Lactancia Materna.</p> <p>LMPV: Leucomalacia Periventricular.</p> <p>MOSAIC: Models of Organizing Access to Intensive Care for Very Preterm Birth.</p> <p>NICHD-NRN: National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.</p> <p>NIPPV: Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation.</p> <p>PC: Parálisis Cerebral.</p> <p>PEATC: Potenciales Evocados Auditivos de Tronco.</p> <p>PEEP: Presión Positiva al final de Espiración.</p> <p>PEG: Pequeños para Edad Gestacional.</p> <p>PGF: Perforación Gastrointestinal Focal.</p> <p>PIP: Pico Inspiratorio de Presión.</p> <p>RCP: Reanimación Cardiopulmonar.</p> <p>RIC: Rango Intercuartílico.</p> <p>RNPT: Recién Nacido Pretérmino.</p> <p>RNMBP: Recién Nacido de Muy Bajo Peso.</p> <p>ROP: Retinopatía de la Prematuridad.</p> <p>RPM: Rotura Prematura de Membranas.</p> <p>RR: Riesgo Relativo</p> <p>SEN: Sociedad Española Neonatología.</p> <p>SDR: Síndrome de Dificultad Respiratoria.</p> <p>SNIPPV: Synchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation.</p> <p>TAM: Tensión Arterial Media.</p> <p>TGF- β: Tumor Growth Factor β.</p> <p>TNF- α: Tumor Necrosis Factor α.</p> <p>UCI-N: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.</p> <p>VAFO: Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria.</p> <p>VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.</p> <p>VM: Ventilación Mecánica</p> <p>VON: Vermont Oxford Network.</p>
--	--

FIGURAS

1. Epidemiología mundial de recién nacidos prematuros.
2. Disminución en tasas de mortalidad neonatal y post-neonatal.
3. Tendencias de mortalidad según peso al nacimiento.
4. Índice CRIB II (Clinical Risk Index for Babies II).
5. Criterios diagnósticos y gravedad de DBP.
6. Modelos de ratón y rata de retinopatía inducida por oxígeno.
7. ROP: fases.
10. Estadísticas de mortalidad neonatal: 1987-1988, 1993-1994, 1999-2000.
11. Centros participantes SEN 1500.
12. Análisis comparativo de variables perinatales, anemia y morbilidad respiratoria.
13. Análisis comparativo, otras variables de morbilidad y mortalidad en RNPMBPN.

TABLAS

1. Resumen de recomendaciones en el manejo de recién nacidos prematuros.
2. Patógenos bacterianos (Apéndice I manual operativo SEN 1500).
3. Anomalías congénitas (Apéndice II manual operativo SEN 1500).
- 4 a. Características demográficas y perinatales, según peso al nacimiento en gramos, n (%).
- 4 b. Características demográficas y perinatales, según edad gestacional (semanas), n (%).
- 4 c. Características demográficas y perinatales, CIR / no CIR.
- 4.1 a. Otras características demográficas y perinatales según peso al nacimiento en gramos, n (%).
- 4.1 b. Otras características demográficas y perinatales según edad gestacional en semanas, n (%).
- 4.1 c. Otras características demográficas y perinatales CIR / no CIR, n (%).
- 5 a. Apgar e intervenciones terapéuticas en sala de partos según peso nacimiento (gramos), n (%).
- 5 b. Apgar e intervenciones terapéuticas en sala de partos según edad gestacional (semanas), n (%).
- 5 c. Apgar e intervenciones terapéuticas en sala de partos CIR / no CIR, n (%).
- 6 a. Intervenciones respiratorias y morbilidad según peso al nacimiento en gramos, n (%).
- 6 b. Intervenciones respiratorias y morbilidad según edad gestacional en semanas, n (%).

- 6 c. Intervenciones respiratorias y morbilidad en CIR / no CIR, n (%).
- 6.1 a. Otras intervenciones respiratorias y morbilidad según peso al nacimiento en gramos, n (%).
- 6.1 b. Otras intervenciones respiratorias y morbilidad según edad gestacional en semanas, n (%).
- 6.1 c. Otras intervenciones respiratorias y morbilidad CIR / no CIR, n (%).
- 7 a. Tiempo mediano (minutos) hasta la primera dosis de surfactante total y según lugar de nacimiento, intrahospitalario y extrahospitalario, según peso al nacimiento.
- 7 b. Tiempo mediano (minutos) hasta la primera dosis de surfactante total y según lugar de nacimiento, intrahospitalario y extrahospitalario, según edad gestacional.
- 7 c. Tiempo mediano (minutos) hasta la primera dosis de surfactante total y según lugar de nacimiento, intrahospitalario y extrahospitalario, CIR y no CIR.
- 8 a. Situación en la sala de partos 28 días, 36 semanas postconcepcionales y alta, según peso al nacimiento en gramos, n (%).
- 8 b. Situación en la sala de partos 28 días, 36 semanas postconcepcionales y alta, según edad gestacional en semanas, n (%).
- 8 c. Situación sala de partos, 28 días, 36 semanas postconcepcionales y alta, CIR/no CIR, n (%).
- 9 a. Otros resultados e intervenciones según peso al nacimiento en gramos, n (%).
- 9 b. Otros resultados e intervenciones según edad gestacional en semanas, n (%).
- 9 c. Otros resultados e intervenciones, CIR / no CIR, n (%).
- 9.1 a Otros resultados e intervenciones según peso al nacimiento en gramos, n (%).
- 9.1 b Otros resultados e intervenciones según edad gestacional en semanas, n (%).
- 9.1 c Otros resultados e intervenciones, CIR / no CIR, n (%).
- 10 a. Datos de morbilidad neurosensorial según peso al nacimiento en gramos, n (%).
- 10 b. Datos de morbilidad neurosensorial según semanas de edad gestacional, n (%).
- 10 c. Datos de morbilidad neurosensorial, CIR / no CIR, n (%).
- 11 a. Duración de la estancia media en días (DE) según peso al nacimiento en gramos.
- 11 b. Duración de la estancia media en días (DE) según edad gestacional en semanas.
- 11 c. Duración de la estancia media en días (DE), CIR / no CIR.
- 12 a. Duración de la estancia mediana en días (RIC) según peso al nacimiento en gramos.

- 12 b. Duración de la estancia mediana en días (RIC) según semanas de edad gestacional.
- 12 c. Duración de la estancia mediana en días (RIC), CIR / no CIR.
- 13 a. Peso al alta medio en gramos (DE) según peso al nacimiento (g).
- 13 b. Peso al alta medio en gramos (DE) según edad gestacional en semanas.
- 13 c. Peso al alta medio en gramos (DE), CIR / no CIR.
- 14 a. Peso al alta mediano en gramos (RIC) según peso al nacimiento (g).
- 14 b. Peso al alta mediano en gramos (RIC según edad gestacional en semanas.
- 14 c. Peso al alta mediano en gramos (RIC), CIR / no CIR.
- 14.1 a. Nutrición parenteral e incrementos diarios de peso mediano en gramos (RIC) según peso (g).
- 14.1 b. Nutrición parenteral e incrementos diarios de peso mediano en gramos (RIC) según edad gestacional (semanas).
- 14.1 c. Nutrición parenteral e incrementos diarios de peso mediano (RIC), CIR / no CIR.
- 15 a. Datos de mortalidad totales, sala de partos y unidad neonatal, según peso al nacimiento.
- 15 b. Datos de mortalidad totales, sala de partos y unidad neonatal, según semanas de edad gestacional.
- 16 a. Limitación de esfuerzo terapéutico (LET) y causas de fallecimiento según peso (g), n (%).
- 16 b. LET y causas de fallecimiento según semanas de edad gestacional, n (%).
- 16 c. LET y causas de fallecimiento, CIR / no CIR, n (%).
- 17 a. Morbilidad según peso al nacimiento.
- 17 b. Morbilidad según edad gestacional.
- 18. Análisis multivariable de mortalidad. Razón de tasas.

RESUMEN

Introducción

El aumento del número de RNMBP asociado a una mayor supervivencia de los mismos conlleva un riesgo inherente de secuelas en los supervivientes. Las tasas de mortalidad y secuelas son mayores a medida que disminuye la edad gestacional y el peso de estos recién nacidos. En las bases de datos neonatales, como la Vermont Oxford Network (VON) o la SEN 1500 se recogen datos epidemiológicos y clínicos que permiten realizar estudios de morbilidad neonatal, identificar factores pronósticos y establecer la variabilidad intercentros.

Material y métodos. Ventajas y sesgos del estudio

Se analizaron con el programa SPSS 20.0 los datos de morbilidad de 620 menores de 1500 gramos de nuestro centro, y los de un grupo de 15 hospitales similares del grupo SEN 1500 (12031 RNMBP). Los resultados fueron estratificados (peso al nacimiento, edad gestacional, y crecimiento intrauterino restringido o no) y expuestos en tablas comparativas (Hospital Clínico San Carlos vs SEN 1500) expresando las frecuencias absolutas y relativas, con medias y desviación estándar o medianas con rango intercuartílico. También se realizaron gráficos radiales para posicionar nuestros resultados en el contexto del resto de hospitales del estudio (“Benchmarking”) y un análisis multivariante de mortalidad. Para mejorar la validez interna y evitar el sesgo de selección, se incluyó el 100% de pacientes reclutados prospectivamente en la base de datos durante 2002-2012, a excepción de los años 2010 y 2011 en los que no se registraron pacientes. Para evitar el sesgo de mala clasificación se recogieron los datos

según las variables consensuadas y estandarizadas del protocolo aprobado por la SEN 1500. Se consideró un estudio con precisión elevada y buena validez externa por el gran tamaño muestral y las características de los centros seleccionados.

Objetivos y resultados

-Los resultados más relevantes de **morbimortalidad en HCSC** durante el periodo del estudio fueron: la morbilidad respiratoria, concretamente el *SDR*, fue la patología grave más frecuente (65,2 %), seguida de la *hemorragia intraventricular* (HIV) grados III y IV. La *sepsis* tardía fue más frecuente que la precoz (33,5 % vs 7,7%), siendo *Estafilococo coagulasa negativo* el hallazgo microbiológico más frecuente (26,6%) seguida por la fungemia (13,2%). Con fondo de ojo se detectó un elevado porcentaje de retinopatía en estadios más leves en HCSC (ROP 0 = 94,3%). A pesar de mantener nutrición parenteral (NPT) a los 28 días de vida en un elevado porcentaje de pacientes (15,9%) no se logró un adecuado crecimiento extrauterino. La *patología respiratoria* fue la causa más frecuente de mortalidad (43,1%) y tras ella los procesos infecciosos (29,2%) y las complicaciones neurológicas (6,2%).

-Al **estratificar por subgrupos** se observó una relación inversamente proporcional entre las variables de morbimortalidad y la inmadurez del recién nacido: el DAP (31,3% SEN y 29% HCSC) se registró en un 60,9 % y 56,2% de menores de 750 g (vs 13,7 % y 9,9% en 1251-1500 g), en un 71,3 % y 66,7% en menores de 26 semanas (vs 11,8 % y 8,8% en 30 o más) y en un 38,4 % y 33,16 % grupo no CIR (vs 16,5 % y 14,5 % grupo CIR); la ECN (9,6% HCSC vs 8,3% SEN) desde un 19,7% y 21,9% en menores de 750 g hasta un 3,46% y 3,8% en 1251-1500 g, y desde 20,2% y 22,7% en menores de 26

semanas hasta 4,4 y 3,3% en los de 30 o más semanas. También mostraron esta tendencia la *PGF*, la *IRA*, las *apneas*, la *anemia* y la *hipotensión*. El *índice CRIB* tuvo valores más elevados en los de menor peso y menor edad gestacional, y las puntuaciones más bajas en el *Test de Apgar en el minuto 1 y 5* también fueron registradas en estos subgrupos. La duración de la nutrición parenteral y de la estancia hospitalaria fueron más prolongadas en aquellos pacientes con menor peso y edad gestacional (más de 100 días de ingreso en menores de 750 gramos y de 26 semanas). La *supervivencia al alta* global fue superior al 80%, con cifras más altas a mayor edad gestacional y peso al nacimiento; de 43,4 % y 44% en menores de 750 g hasta 95,2% y 96,8% en los de 1251-1500 gramos, y de 39,9 % y 40,2% en los menores de 26 semanas hasta el 94,9 y 97,3% en los mayores o igual a 30 semanas.

-En el **análisis multivariable** se relacionaron con un mayor riesgo de mortalidad la ECN (HR 3,46; IC 95% 3,01-3,98; $p < 0,001$), la HIV III-IV (HR 2,32; IC 95% 2,02-2,66; $p < 0,001$), los *defectos congénitos mayores* (HR 1,94; IC 95% 1,58-2,37; $p < 0,001$), el SDR (HR 1,49; IC 95 % 1,25-1,76; $p < 0,001$), la *sepsis temprana* (HR 1,27; IC 95 % 1-1,63; $p 0,051$), el *sexo masculino* (HR 1,23; IC 95 % 1,08-1,39; $p 0,001$), el *no uso o uso parcial* de corticoides en comparación con la administración completa (HR 1,39; IC 95% 1,20-1,62; $p < 0,001$ y HR 1,10; IC95% 0,94-1,28; $p 0,235$ respectivamente), y las puntuaciones bajas del Test de Apgar del minuto 5 (menor de 6 = HR 1,13; IC 95% 0,97-1,31; $p 0,131$ y 4-6 puntos = HR 1,74; IC 95% 1,30-2,32; $p < 0,001$). También la *menor edad gestacional*, con un incremento relativo de hasta 2,24 veces en el subgrupo de menores de 26 semanas (IC 95% 1,71-2,93; $p < 0,001$). El aumento del peso al nacimiento se asoció con una reducción relativa de la tasa de

mortalidad (77% con IC 95 % 0,18-0,31; $p < 0,001$ en mayores de 1251g). La mortalidad en el HCSC fue significativamente menor que en el resto, con una reducción relativa del riesgo del 32 % (HR 0,68; IC 95% 0,51-0,90; $p 0,007$).

-Al **establecer y evaluar la variabilidad** entre la UCIN del HCSC y las del grupo SEN 1500 realizando gráficos radiales, obtuvimos los peores resultados en datos perinatales como el nacimiento por cesárea (percentil 85), la corioamnionitis materna (p85) y en el no uso o uso parcial de corticoides (p71). También hubo mayor proporción de morbilidades como el neumotórax (p92), el SDR (p78), la ROP 3-4 (p92), la ECN (p71), la HIV III-IV (p71) y la IRA (p69). Por todo esto, hubo en mayor porcentaje de supervivencia con morbilidad grave en nuestra cohorte (56%, p71). Por el contrario, obtuvimos mejores resultados en la LMPV (p21), en la estancia media ajustada por peso y edad gestacional (p21, 45 días), y en el tratamiento quirúrgico del DAP (p28). En el resto de datos analizados hubo poca variabilidad entre los dos grupos, a excepción de la no realización de autopsia en HCSC (p 85).

Discusión. Limitaciones del estudio y líneas de futuro

Al comparar los resultados del estudio con lo publicado en la literatura los datos resultan dispares por los diferentes criterios usados para definir las variables de morbilidad y mortalidad en las distintas series, por la distintas políticas de reanimación según los países que pueden afectar a las tasas de mortalidad o por las diferentes tablas para valorar el crecimiento extrauterino de estos recién nacidos. También puede incurrir en estos resultados la variabilidad interobservador al diagnosticar patologías como la HIV con ultrasonidos.

Este estudio descriptivo de la situación de morbilidad y mortalidad a lo largo de 10 años en nuestro centro y el análisis comparativo de los datos nos sirve como punto de partida base para instaurar medidas de mejora en las variables que afectan negativamente a la morbilidad y mortalidad de los RNMBP así como para intentar mejorar los resultados obtenidos. No obstante se ha de tener en cuenta que muchas de estas variables, en el momento actual, es de esperar que presenten ya unos mejores resultados tras haber ido implementado cambios en nuestra unidad en años posteriores al estudio, como la política de lactancia materna en el contexto de la Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al Nacimiento (IHAN) con empleo de leche donada de banco, la aplicación sistemática de medidas de prevención de la hipotermia como el uso de envoltorios plásticos en sala de parto o en el manejo del cordón umbilical (retraso del pinzamiento y ordeño), la incorporación de técnicas de ventilación menos invasivas como la presión positiva intermitente nasal y la oxigenoterapia de alto flujo, la administración precoz de surfactante con extubación precoz y mayor uso de CPAP, el programa de “Bacteriemia Zero” para disminuir el número y días de vías centrales, la profilaxis de la candidiasis invasiva con fluconazol en menores de 1000 g, y el programa de alta precoz con la unidad de hospitalización a domicilio.

Conclusión

Los estudios como el realizado para esta tesis doctoral, usando los datos de bases neonatales como la SEN 1500, sirven para identificar los factores de riesgo de morbilidad y mortalidad en RNMBP y establecer la variabilidad existente con otras unidades nacionales (estudios de “Benchmarking”). Con estos resultados es posible detectar áreas susceptibles de cambio y elaborar propuestas para la mejora de la calidad de nuestra

práctica asistencial, que nuevamente serán reevaluadas con el mismo procedimiento una vez implantadas (“Quality Improvement”).

SUMMARY

Introduction

The rates of VLBW are increasing and the survival in these neonates are increasing too, so consequently there is a high risk of sequelae in survivors. The mortality and morbidity are higher with decreasing gestational age and weight of these infants. Epidemiological and clinical data from neonatal bases, such as Vermont Oxford Network (VON) and the SEN 1500, can be used to identify morbidity and morbidity risk factors and the variability between centers.

Materials and Methods. Advantages and biases

An analysis of prospectively collected data in SEN 1500 about morbidity and mortality in newborns less than 1500 was performed. SPSS 20.0 software was used. 620 VLBW from HCSC and 12031 from SEN 1500 group (15 centers) were included. The results were stratified (birth weight, gestational age and intrauterine growth restricted or unrestricted) and exposed in comparative tables (HCSC vs SEN 1500). Absolute and relative frequencies, means and standard deviations or medians with interquartile range were expressed. Radar charts were also made to position our results in the context of other hospitals in the study ("Benchmarking"). A multivariate analysis of mortality was performed too. Data from 100 % patients during 2002-2012 were included to improve internal validity and to avoid selection bias; 2010-2011 no patients were reported. For avoid misclassification bias data variables were collected by standardized SEN 1500 protocol. It was considered a good precision and high external validity because of large sample size and selected SEN 1500 centers. ´

Objetives and results

- The most important results in **morbidity and mortality in HCSC** cohort during the period 2002-2012: neonatal *respiratory distress syndrome* (65.2%) was the most frequent major morbidity, followed by *intraventricular hemorrhage grades III and IV*. *Late-onset sepsis* was more frequent than *early-onset* (33.5 % vs. 7.7%), and coagulase-negative staphylococci the most common microbiological finding (26.6%) followed by fungemia (13.2%). A high percentage of ROP 0 (94.3%) was detected in the dilated eye exam. Parenteral nutrition at 28 days of life was kept in a high percent (15.9%) but not an adequate growth extrauterine. Respiratory disease was the most frequent cause of death (43.1%), after this the infectious processes (29.2%) and neurological complications (6.2%).

- **Subgroups stratified** showed an inverse relationship between the variables of morbimortality and the immaturity of the newborns: patent ductus arteriosus in ≤ 750 g occurred in 60.9% HCSC and 56.2% SEN (vs 13.7% y 9.9% in 1251 to 1500 g), 71.3 % and 66.7% in ≤ 26 weeks (vs 11.8% y 8.8% in 30 or more), 38.4% and 33.16% in no CIR group (vs 16.5% and 14 5% CIR group); necrotizing enterocolitis (9.6% HCSC vs 8.3% SEN) from 19.7% and 21.9% in subgroup ≤ 750 g to 3,46% y 3,8% in 1251-1500 g, and from 20.2% and 22.7% in ≤ 26 weeks to 4,4 y 3,3% in subgroup 30 or more. Focal gastrointestinal perforation, acute respiratory distress, apnea, anemia and hypotension also showed this trend. Those subgroups (≤ 750 g and ≤ 26 weeks) had higher CRIB score and lower Apgar score at 1 and 5 minute. The duration of parenteral nutrition and hospital stay were longer in those patients (more than 100 days in

hospital). The global survival was more than 80 %, with higher percents with increasing birth weight and gestational age; from 43.4 % and 44% in ≤ 750 g to 95.2% y 96.8% in 1251-1500 g, and from 39.9 % and 40.2% in ≤ 26 semanas to 94.9 % and 97.3% in ≥ 30 semanas.

-The **multivariate analysis** showed that the risk of mortality was higher in *necrotizing enterocolitis* (HR 3.46; 95% CI 3.01-3.98; $p < 0.001$), *intraventricular hemorrhage III-IV* (HR 2.32; 95% CI 2,02-2,66; $p < 0.001$), *major congenital anomalies* (HR 1.94; 95% CI 1.58-2.37; $p < 0.001$), *respiratory distress syndrome* (HR 1.49; 95 CI % 1.25-1.76; $p < 0.001$), *early-onset sepsis* (HR 1.27; 95% CI 1-1.63; $p 0.051$), *male sex* (HR 1.23; 95 % CI 1.08-1.39; $p 0.001$), *not use or partial use of corticosteroids* compared with complete administration (HR 1.39, 95% CI 1.20 to 1.62; $p < 0.001$ and HR 1.10, 95% CI 0.94 to 1.28; $p 0.235$ respectively), and low Apgar scores at minute 5 (less than 6 HR = 1.13, 95% CI 0.97 to 1.31; $p = 0.131$ and 4-6 points HR 1.74, CI 95% 1.30 to 2.32; $p < 0.001$). There were an increased relative risk (2.24) in the subgroup ≤ 26 weeks (95% CI 1.71 to 2.93; $p < 0.001$). The increasing birth weight was associated with a relative reduction in mortality (77% with 95% CI 0.18 to 0.31; $p < 0.001$ in ≥ 1251 g). Mortality in HCSC cohort was significantly lower than in the rest, with a relative risk reduction of 32% (HR 0.68, 95% CI 0.51 to 0.90; $p 0.007$).

-In order to **establish and assess the variability** between the NICU HCSC and SEN 1500 group radar charts were performed. The worst results for HCSC in perinatal were cesarean birth (percentile 85), chorioamnionitis (p85) and not use corticoids or parcial use (p71). There were high morbidity proportion in neumotorax (p92), respiratory distress syndrome (p78), retinopathy of prematurity 3-4 (p92), la necrotizing

enterocolitis (p71), intraventricular hemorrhage III-IV (p71) and acute respiratory distress (p69). For that, there were a high percentage of survival with major morbidity in HCSC cohort (56%, p71). However, we obtained better results in the periventricular leukomalacia (p21), the average length of stay adjusted for weight and gestational age (p21, 45 days), and the surgical treatment of persistent ductus arteriosus (p28). There were not too much variability between cohorts, only no-autopsy in HCSC (p 85).

Discussion. Limitations and future perspectives

When comparing our results with data published in the literature it could be difficult because of the different criteria used to define the variables of morbidity and mortality in the different series, the different resuscitation policies among countries that can affect rates mortality or different tables to assess the extrauterine growth of these newborns. It can also affect these results interobserver variability to diagnose diseases such as intraventricular hemorrhage using ultrasound.

This descriptive study of the situation of mortality during 10 years in our center and the comparative analysis of the data should be a starting point for establishing improvement measures in the variables that negatively affect the morbidity and mortality of VLBW and to try to improve results. However, in this moment, some of the studied variables it is expected to have better results because of improvement changes that have been implemented in our unit after this study; breastfeeding policy and use of donor human milk in the context of the Baby Friendly Hospital Initiative (BFHI), the systematic application of measures to prevent hypothermia such the use of plastic wrap in delivery

room or handling cord (delayed clamping and milking), incorporating less invasive ventilation techniques (nasal intermittent positive pressure and high-flow oxygen therapy), early administration of surfactant and early extubation for increasing use of CPAP, the "Bacteremia Zero" program to reduce the number and days of central lines, prophylaxis with fluconazole for invasive candidiasis in less than 1000 g, and the early discharge program with home hospitalization unit.

Conclusion

Studies like this one, using data from neonatal data base SEN 1500 are utility to identify risk factors of mortality in VLBW and establish the variability with other national units ("Benchmarking"). Those results should be helpful to identify areas for change and develop proposals for improving the quality of our clinical practice, which again will be reevaluated with the same procedure once implemented ("Quality Improvement").

I. INTRODUCCIÓN

1. Antecedentes y situación actual del tema

En los últimos años se está produciendo un aumento significativo del número de recién nacidos prematuros (RNPT); según datos de la Organización Mundial de la Salud anualmente nacen unos 15 millones de niños antes de la semana 37 y se prevé que estos valores vayan en aumento en el futuro. La importancia de los nacimientos pretérmino radica en que la mayoría de las muertes que se producen en el periodo neonatal (antes de 28 semanas de vida) están relacionadas con la propia prematuridad y en caso de supervivencia, la tasa de secuelas es bastante elevada, lo cual repercute considerablemente en su calidad de vida y en la de su entorno familiar, y supone un gran impacto social derivado del mayor gasto sanitario y educacional que conllevan estos pacientes (Saigal y Doyle 2008, Institute of Medicine 2007).

Aunque la morbilidad y la mortalidad de los recién nacidos prematuros han disminuido en los últimos años por las mejoras en el manejo de estos pacientes, ambas son inversamente proporcionales a la edad gestacional, de modo que aumentan en los “muy prematuros” (edad gestacional inferior a 32 semanas) y más aun a los “extremadamente prematuros” (menos de 28 semanas) (Blencowe et al. 2013). Aunque el límite inferior de la viabilidad se ha ido modificando a medida que ha aumentado la supervivencia, no obstante en menores de 23 semanas y de 500 gramos las probabilidades de sobrevivir son escasas y la tasa de secuelas muy elevada (Seri y Evans 2008). En ocasiones es difícil conocer con exactitud la edad gestacional del recién nacido y entonces se usa el peso al nacimiento estableciendo como clasificación: “bajo peso al nacimiento” en aquellos con

menos de 2500 gramos “muy bajo peso al nacimiento” en los menores de 1500 gramos y “extremado bajo peso” a los prematuros con menos de 1000 gramos (Tucker y McGuire 2004). La mortalidad y la supervivencia con secuelas son más altas en el grupo de extremado bajo peso (Vanhaesebrouck et al. 2004).

Este aumento de partos prematuros con su consecuente morbimortalidad, hizo necesario establecer registros multicéntricos que sirviesen como observatorios clínicos, para un mejor conocimiento del manejo y la evolución de estos recién nacidos desde el punto de vista biológico y social. En España, en el año 2002, se creó la base de datos SEN 1500 con esta finalidad y para mejorar la atención de estos niños tras el análisis de los resultados recogidos (Moro Serrano et al. 2008).

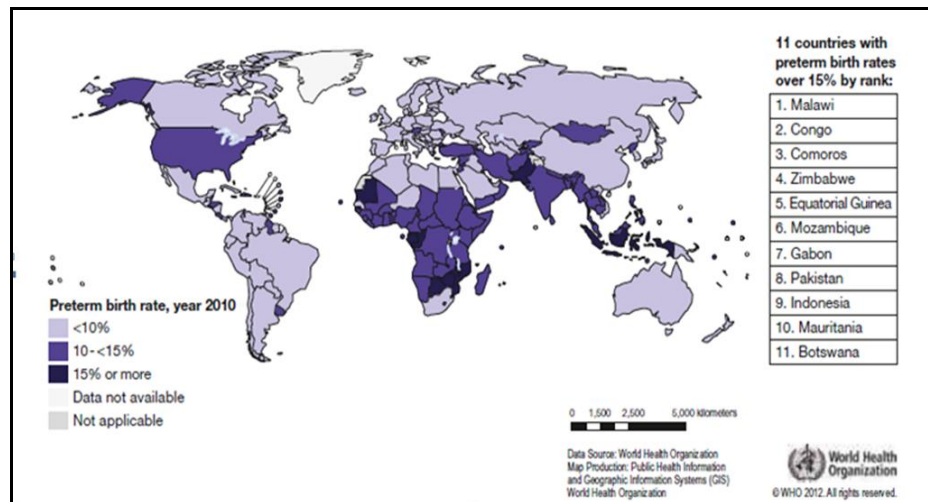
1.1 Epidemiología

Los nacimientos prematuros son más frecuentes en países en vías de desarrollo, en los que las tasas de mortalidad neonatal son más altas por la escasez de medios para el cuidado de estos recién nacidos. En el año 2010 aproximadamente **15 millones de recién nacidos** en el mundo fueron prematuros [Figura 1], lo que representa una **tasa del 11,1%** (9,1-13,4%), de los que más del 60% se produjeron en África subsahariana y Sur de Asia, donde se estima un total de 9,1 millones de nacimientos prematuros (un 12,8% en comparación con el 9% de los países desarrollados). El 84% de los RNPT nacieron antes de la semana 32 y en países desarrollados la supervivencia de menores de 28 semanas fue superior al 90% en comparación con países no desarrollados (ratio 90:10) (Blencowe et al. 2012). No obstante, pese a que las tasas globales de prematuridad son mayores en países en desarrollo, los países con altos ingresos presentan también un

aumento considerable de los nacimientos prematuros (Joseph 2007, Langhoff-Roos et al. 2006).

De estos RNPT, se estima que un **1,5%** nacen con **muy bajo peso** al nacimiento y el **0,7%** con **extremado bajo peso** (Eichenwald y Stark 2008).

Figura 1. Epidemiología mundial de recién nacidos prematuros



Fuente: Blencowe et al. 2012. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications.

En Europa se han estimado un **10% de nacimientos prematuros al año**, siendo esta cifra de **6,41% en España** según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) en el año 2012 (INE base). Estos datos reflejan el aumento de recién nacidos prematuros en los últimos años si se compara con el porcentaje de 1996 que era 5,84%. De todos ellos se calcula que la mayoría son RNPT tardíos (32-37 semanas de edad gestacional), y el **1-2%** corresponderían a **menores de 32 semanas** (Tucker y McGuire, 2004).

1.2 Etiología del parto prematuro

El parto prematuro espontáneo es debido a la interacción de factores de riesgo ambientales y factores genéticos (Plunkett y Muglia 2008), aunque en la mayoría de ellos el motivo del inicio del trabajo de parto es de causa desconocida (Goldenberg et al. 2012). Estos casos son los más frecuentes y se englobarían en el subgrupo de “**partos prematuros espontáneos**” (45-50%), mientras que aquellos en los que el trabajo de parto o la cesárea se realizan de forma electiva por complicaciones maternas o fetales, bien de forma urgente o programada, serían el subgrupo de “**partos prematuros inducidos**” (Pennell et al 2007, Blencowe et al. 2013). La mayor parte de estas indicaciones médicas de inducción prematura del parto o de cesárea son la *hipertensión materna*, la *pérdida del bienestar fetal* y la *restricción del crecimiento intrauterino* (Claas et al. 2010, Steer 2005). En los países desarrollados se ha producido un aumento del número de partos inducidos y del número de cesáreas, lo cual ha contribuido al aumento de la tasa de partos prematuros en los últimos años (Martín et al. 2011). Esta inducción prematura del parto y/o cesáreas electivas conlleva la paradoja obstétrica de aumentar la morbimortalidad de estos recién nacidos, sin embargo se ha de valorar que en estos casos el beneficio compensa el riesgo de proseguir con el embarazo (Joseph 2007).

En un estudio realizado en Dinamarca la proporción de partos prematuros se incrementó en un 22% entre 1995 y 2004, periodo en el que también aumentaron los factores de riesgo como *fertilización in vitro* y *embarazos múltiples* (Langhoff-Roos et al. 2006). En este sentido, en muchos países de la Unión Europea alrededor de la mitad de los niños de nacimientos múltiples fueron pretérmino y representaron entre el 18-25% de los nacimientos prematuros (Blondel et al. 2006). La *edad materna* también se considera un

factor de riesgo, habiéndose determinado que en los últimos años la tasa de natalidad es más alta en mujeres mayores de 40 años, con el consecuente riesgo de prematuridad (Martín et al. 2010). De forma paralela al aumento de la edad para la concepción también es más frecuente la aplicación de *técnicas de reproducción asistida* que elevan la tasa de embarazo múltiple (Felberbaum 2007). En varios estudios se ha sugerido que los embarazos únicos por fecundación in vitro también pueden tener mayor riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacimiento, mortalidad perinatal y anomalías congénitas (Kalra y Molinaro 2008, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canadá 2014) como cardiopatías graves (Archer et al. 2011). Las técnicas de reproducción asistida en las que se induce la ovulación también se asocian con mayor riesgo de bajo peso al nacer (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canadá 2014).

Existen factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, como el *estrés* o el *trabajo físico excesivo*, que también contribuyen al parto prematuro no inducido o espontáneo (Muglia y Katz 2010). Otras causas son la *insuficiencia cervical*, *las infecciones sistémicas o genitourinarias* clínicas o subclínicas, la *trombosis uteroplacentaria* y *lesiones vasculares intrauterinas* o *hemorragia decidual*, la *sobredistensión uterina*, y el *tabaquismo* (Gravett, et al. 2010). La infección intrauterina está presente en aproximadamente el 80% de pacientes con insuficiencia cervical aguda y constituye un riesgo inminente de parto prematuro (Lee et al., 2008). La rotura prematura de membranas (RPM) se produce en el 25-40% de nacimientos prematuros, y cursa con elevada prevalencia de invasión microbiana en menores de 30 semanas, pudiendo ser esta corioamnionitis la consecuencia del 50% de los partos extremadamente prematuros. (Gravett et al 2010). No obstante sólo la mitad de los casos de prematuridad tienen una

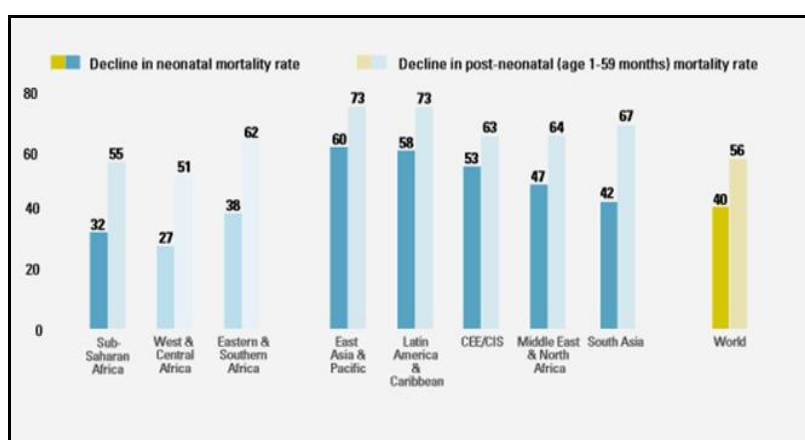
causa identificada, la tasa de parto prematuro espontáneo también es cada vez mayor y la causa exacta no está clara en casi la mitad (45-50%) de los casos (Menon 2008).

1.3 Mortalidad y factores predictores

De los 15 millones de RNPT que nacen aproximadamente en un año, se estima que más de un millón fallecen como consecuencia de su prematuridad (Blencowe et al. 2013), de modo ésta se convierte en la **principal causa de muerte neonatal** en el mundo y la segunda en menores de 5 años después de la neumonía (Liu et al. 2012). La tasa de mortalidad en menores de cinco años es un indicador clave de salud y desarrollo socio-económico, así pues en los países desarrollados las mejoras en la asistencia perinatal, pese al aumento de los nacimientos prematuros por indicación médica, ha permitido una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida en recién nacidos extremadamente prematuros (Ananth y Vintzileos 2006). En países de altos ingresos de Europa, sobreviven más de la mitad de recién nacidos antes de las 28 semanas de gestación y la mayoría (más del 95 %) de los nacidos entre 28 y 32 semanas presentan menos del 10% de secuelas (Mohangoo et al. 2011). Sin embargo, según datos de UNICEF, la disminución general de la mortalidad neonatal (40%) durante 1990-2013 fue más lenta que la de la mortalidad post-neonatal (56%) y variable según los distintos países (Wardlaw et al. 2014) [Figura 2]. En países como Estados Unidos en los últimos años no se evidencia disminución significativa de las tasas de mortalidad neonatal por la contribución que ha supuesto el aumento de recién nacidos menores de 1500 gramos de un 1,2 al 1,5% (Lau et al. 2013). Además de las variaciones en las tasas de mortalidad infantil entre países en función de sus recursos sanitarios, también se ha demostrado que existe variabilidad dentro de cada uno de ellos según las regiones y las razas o etnias (Saigal y

Doyle 2008). Estas diferencias pueden verse influenciadas no sólo por el desarrollo del país sino también por las políticas de reanimación en prematuros, como en Los Países Bajos donde no realizan reanimación en menores de 25 semanas de edad gestacional (Field et al. 2009). Estas diferencias regionales fueron significativas en las primeras doce horas de vida en prematuros extremos, con mayor riesgo en el grupo de 22 a 24 semanas de edad gestacional (Serenius et al. 2004).

Figura 2. Disminución en tasas de mortalidad neonatal y post-neonatal

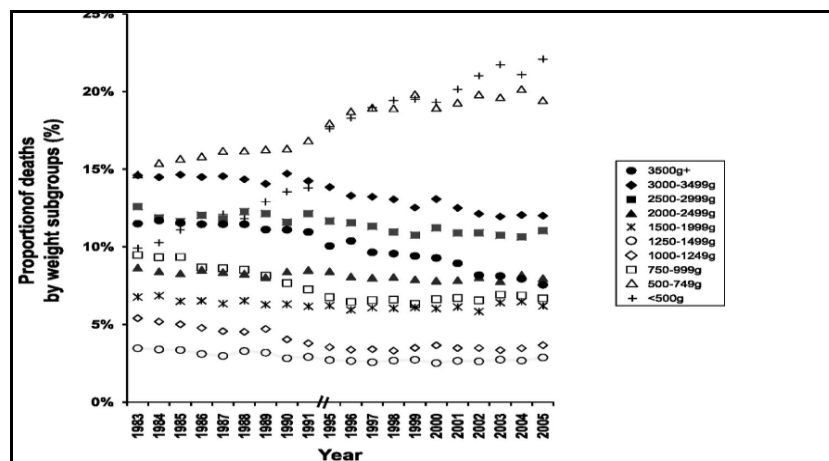


Fuente: Wardlaw et al. UNICEF Report 2014; enormous progress in child survival but greater focus on newborns urgently needed.

Las **complicaciones de la prematuridad** son la causa directa del **28%** de la mortalidad neonatal, aumentando también el riesgo de fallecimiento por otras causas indirectas relacionadas con la prematuridad como las *infecciones neonatales graves*, como sepsis/neumonía, y la *asfixia perinatal* (Lawn et al. 2006). Otro factor pronóstico de mortalidad neonatal es la **edad gestacional** del recién nacido prematuro, habiéndose determinado un aumento considerable de las tasas de mortalidad en menores de 32 semanas en comparación con los que nacen entre 32 y 36 semanas (Lawn et al. 2010), y siendo mucho más elevadas en los menores de 28 semanas (Numerato et al. 2015). Este

riesgo es aun mayor en aquellos neonatos que a la vez son prematuros y pequeños para su edad gestacional (Qiu et al. 2012), habiéndose establecido una mayor tasa de mortalidad en aquellos con peso al nacimiento menor al percentil 25 en comparación con percentil 50-75 (Zeitlin et al. 2010). La prematuridad extrema (22-25 semanas edad gestacional) se asocia con una elevada tasa mortalidad global de más del 50%, registrándose así las tasas más elevadas de mortalidad neonatal en los recién nacidos de 501-750 gramos de peso y disminuyendo a medida que aumenta el peso al nacimiento, de modo que los menores de 500 gramos contribuyen a más del 20% de las muertes en los últimos años (Horbar et al. 2012, Lau et al. 2013). [Figura 3]

Figura 3. Tendencias de mortalidad según peso al nacimiento



Fuente: Lau et al. 2013. Extremely Low Birth Weight and Infant Mortality Rates in the United States.

Aunque la supervivencia es escasa en menores de 500 gramos, se han registrado algunos casos de supervivientes en los últimos años, la mayoría de ellos pequeños para su edad gestacional (Bell y Zumbach 2011). En un estudio reciente se valoró la causa de muerte por

edad gestacional, estableciendo que en los nacidos en el límite de la viabilidad, 22-23 semanas, la muerte se produjo en las primeras 12 horas de vida y fue debida a la propia inmadurez; y posteriormente a los que sobreviven las primeras 12 horas la mortalidad es atribuida a problemas secundarios a la inmadurez pulmonar como el síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDR) que se considera como la base del 49,5% de las muertes en los primeros 14 días y el 42,8% de las muertes en el primer mes (**Patel et al. 2015**). Por lo tanto, en la mortalidad por causas específicas lo más frecuente fue la propia inmadurez (83 muertes/1000 nacidos vivos), seguido del SDR (64 muertes/ 1000 nacidos vivos) y la infección (54 muertes por cada 1000) (**Patel et al. 2015**).

Además de la menor edad gestacional, la mortalidad también viene influenciada de forma significativa por el *nacimiento mediante cesárea, el bajo peso al nacimiento y el empleo o no de corticoides prenatales* (**De Waal et al. 2012**). Además de lo anterior, el sexo masculino y el nacimiento múltiple también se consideran factores predictores de riesgo de morbimortalidad (**Tyson et al. 2008**). En cuanto a la mortalidad por *malformaciones congénitas* se ha estimado entre un 20-40%, siendo más alta en países como Malta e Irlanda, donde la interrupción voluntaria del embarazo tras el diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas graves está prohibida (**EUROPERISTAT 2008**).

Por lo tanto, se consideran como indicadores significativos de mortalidad neonatal: la gemelaridad, la menor edad gestacional y/o el bajo peso al nacimiento, y las patologías asociadas como SDR con asistencia respiratoria (presión positiva continua (CPAP) o ventilación mecánica (VM)) o la hemorragia pulmonar o intraventricular (**Wadhawan et al. 2009, Thakur et al. 2013**). El desarrollo de infección neonatal también es otro factor de mal pronóstico en estos recién nacidos extremadamente prematuros, sin embargo, con

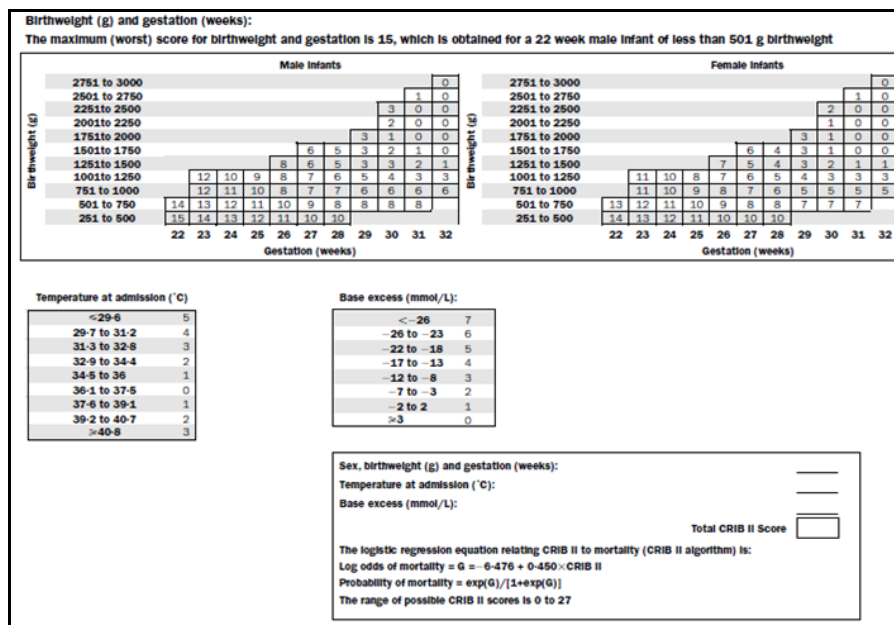
excepción de la meningitis, las infecciones neonatales fueron predictores débiles de muerte tardía o supervivencia con secuelas en comparación con otras como la displasia broncopulmonar (DBP), lesión cerebral y la retinopatía de la prematuridad (ROP) (Bassler et al. 2009).

Es importante reseñar que el manejo que conlleva un nacimiento prematuro también puede aumentar la morbilidad, como la propia **reanimación cardiopulmonar (RCP) en el paritorio** cuya finalidad es aumentar la supervivencia y que se asocia con mayor morbilidad a corto y largo plazo en los menores de 1250 gramos (Deulofeut et al. 2007). En cuanto al **test de Apgar** la supervivencia libre de secuelas es escasa en aquellos que tienen puntuaciones bajas en el minuto 5, habiéndose observado que solo un pequeño porcentaje (14%) de los que tenían un Apgar menor a 2 en el 5º minuto sobrevivieron sin daño cerebral y el resto presentaron altas tasas de hemorragia intraventricular (HIV) (Wyckoff et al. 2012). En este sentido, el Internacional Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) recomienda no seguir con maniobras de RCP si no hay señales de vida a los 10 minutos de reanimación (Apgar 0 a los 10 minutos), ya que esta situación se asocia con elevadas tasas de mortalidad y discapacidad (Laptook et al. 2009).

Desde el año 1993 se han desarrollado varias **escalas** (NICHD, SNAP, SNAP-PE, VON-RA, CRIB) para **cuantificar el riesgo de mortalidad** en las unidades de cuidados intensivos, en función de la edad gestacional al nacimiento y otras comorbilidades como sexo, puntuación de Apgar o peso al nacimiento, que son útiles para cuantificar la variabilidad entre centros (Patrick et al. 2013). De las más usadas, el CRIB y el CRIB II, permiten evaluar factores de riesgo perinatales y fisiológicos que se presentan en las

primeras horas de vida, 12 horas y 1 hora respectivamente, pudiendo realizar una mejor predicción de la mortalidad global en menores de 1500 gramos que variables aisladas como peso o edad gestacional (Guzmán Cabañas et al. 2009). El CRIB II se realizó en el año 2003 como actualización del CRIB, modificando la hora en la que se realiza la determinación para evitar reducir el impacto de los tratamientos recibidos y excluyendo el uso de corticoides prenatales y de surfactante (ya que estos son parte de la práctica habitual), con un valor máximo de 27 y con un punto de corte de 10 para predecir aumento de la mortalidad (Parry et al. 2003). [Figura 4]

Figura 4. Índice CRIB II (Clinical Risk Index for Babies II)



Fuente: Parry et al. 2003. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score

1.4 Morbilidad

En la década de 1980 aumentó la supervivencia de recién nacidos pretérmino pero las tasas de morbilidad neonatal (enfermedad pulmonar crónica, septicemia, hemorragia

periventricular, y retinopatía del prematuro), la duración de la hospitalización y los costes sanitarios eran muy elevados en comparación con los de mayor edad gestacional (Fonaroff et al. 2003). Aunque en los últimos años se ha observado una tendencia significativa de la disminución de secuelas graves como retinopatía o hemorragia intraventricular en los supervivientes (Horbar et al. 2012), mejorar el pronóstico sin secuelas y la utilización de recursos de RNPT nacidos en el umbral de viabilidad es aun un reto y constituye un motivo de preocupación (Fonaroff et al. 2007).

Los avances en el manejo de los nacidos prematuros en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) ha hecho que mejoren las tasas de supervivencia hasta el límite de la viabilidad (Saigal y Doyle 2008). En contrapartida muchos de ellos incluidos los prematuros tardíos (34-36⁺⁷ semanas de edad gestacional) presentarán **problemas de salud a lo largo de toda su vida** fundamentalmente parálisis cerebral, alteraciones del neurodesarrollo (alteraciones de aprendizaje, trastornos visuales, problemas de audición, etc.) y retraso del crecimiento, todo ello más frecuente en los extremadamente prematuros (Dong y Yu 2011, Rogers y Velten 2011, Hintz et al. 2011). De este modo en algunos estudios se ha observado que las tasas de supervivencia sin secuelas (hasta un 27% del total) varían según el peso al nacer, siendo escasas en los menores de 500 gramos (aproximadamente menos del 1%) y aumentan en los de nacidos vivos con mayor peso (aproximadamente un 24%) (Gargus et al. 2009). Es decir, al igual que ocurre con la mortalidad, las complicaciones y secuelas de la prematuridad son inversamente proporcionales a la edad gestacional (Saigal y Doyle, 2008) y con más riesgo aun en pequeños para su edad gestacional (PEG) definidos como aquellos con peso al nacer menor del percentil 10 para la edad gestacional y el sexo (Qiu et al. 2012). Así pues estos prematuros extremos, en caso de supervivencia presentarán altas tasas (17 % a 59%) de

alteraciones del neurodesarrollo graves secundarias a fenómenos hipóxico-isquémicos cerebrales y discapacidad intelectual (5% a 36%), parálisis cerebral (9% a 18%), alteraciones visuales (0,7% a 9%), y sordera (2% a 4%) a largo plazo (Jarjour 2015).

Otras comorbilidades que presentan los recién nacidos menores de 1500 gramos son alteraciones del metabolismo y la termorregulación, SDR, ductus arterioso persistente (DAP), ROP, hemorragia intracraneal, enterocolitis necrotizante (ECN), osteopenia de la prematuridad, DBP y alteraciones neurológicas como parálisis cerebral (Marlow et al. 2005). Algunas de ellas por la inmadurez propia de la prematuridad, como en el caso del SDR por déficit de surfactante, o por complicaciones secundarias al manejo al que son sometidos en las unidades de cuidados neonatales como las condiciones de hiperoxia en caso de la ROP (Lawn et al. 2010). En un estudio realizado en prematuros en el límite de la viabilidad (23-25 semanas de edad gestacional) en dos hospitales terciarios de Suecia, se determinó que los supervivientes presentaban tasas considerables de secuelas graves como DBP (36%), leucomalacia periventricular (LMPV) o HIV mayor o igual a grado 3 (6%); todas ellas asociadas con la duración de la ventilación mecánica (OR 2,71 por semana y 1,53 respectivamente), y ROP (15%) que se asoció con DAP (OR 3,31) (Serenius et al. 2004, part3).

Además de estos factores, los órganos y sistemas del recién nacido prematuro son especialmente vulnerables por los propios mecanismos que desencadenan el parto (infección, inflamación) y por los insuficientes factores endógenos de protección (como cortisol o tiroxina) (Allen et al 2011). La incidencia de DBP, la HIV III-IV y la leucomalacia periventricular, y la ROP se ha asociado con mayor incidencia en embarazos generales (Wadhawan et al. 2009).

La mayor **supervivencia sin secuelas** se ha visto asociada a factores perinatales maternos como la raza blanca, estado civil casado, alto nivel educacional y sanidad privada; y relacionados con el neonato como el sexo femenino, mayor peso al nacimiento y ausencia de intervenciones o morbilidades neonatales (**Gargus et al. 2009**).

A continuación se describen someramente alguna de las principales patologías de los recién nacidos extremadamente prematuros que condicionan su pronóstico.

1.4.1 Alteraciones metabólicas y de la termorregulación

Inmediatamente tras el nacimiento, los recién nacidos menores de 1500 gramos tienen tendencia a presentar hipotermia debido a sus escasas reservas corporales de grasa, al menor metabolismo basal para producción endógena de calor y el mayor aumento de las pérdidas corporales del mismo. Por otro lado, existe evidencia de que la hipotermia se asocia con un incremento de la morbimortalidad en RNPT (**Miller et al. 2011**). Por tanto, es muy importante asegurar un buen control de la termorregulación desde la sala de partos en la cuna térmica hasta y durante su ingreso en la UCI-N, siendo de gran utilidad los envoltorios plásticos durante la reanimación o el transporte en incubadora (**McCall et al. 2010**). La OMS estableció la clasificación de normotermia e hipotermia en el año 1997 considerando rango normal entre 36,5 y 37,51°C, un potencial riesgo por enfriamiento cuando el prematuro presenta 36,0–36,51°C, hipotermia moderada con temperatura de 36,01 y 32,0°C que precisaría un calentamiento inmediato y la hipotermia grave con menos de 32°C hipotermia grave que precisaría atención urgente (**World Health Organization 1997**).

Otras alteraciones que pueden presentar estos recién nacidos como consecuencia de su inmadurez y que pueden afectar la morbimortalidad son la hiperbilirrubinemia, la

alteración del metabolismo de hidratos de carbono (hipo e hiperglucemias), (Claas et al, 2010), las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico y los trastornos hidroelectrolíticos por inmadurez renal (Rellán Rodríguez et al. 2008).

1.4.2 Patología respiratoria

La inmadurez pulmonar (desarrollo alveolar incompleto, déficit de surfactante) y la inmadurez neurológica central, hacen que el prematuro tenga tendencia a desarrollar patologías respiratorias entre las que destaca el SDR que condicionan la **primera causa de morbi-mortalidad** en estos neonatos menores de 1500 gramos (Wang et al. 2012).

A pesar del uso de corticoides prenatales y administración de surfactante, el **SDR**, anteriormente llamado enfermedad de membrana hialina por los hallazgos en la anatomía patológica, aun sigue siendo muy frecuente en los extremadamente prematuros, comenzando estos síntomas de dificultad respiratoria en las primeras horas de vida y siendo necesario administrar oxígeno suplementario y medidas de soporte ventilatorio (Sweet et al. 2014).

La **DBP**, definida según los criterios de Jobe y Bancalari (Jobe y Bancalari 2001) como la necesidad de oxígeno prolongada [Figura 5], es la secuela respiratoria fundamental del RNPT y se asocia a cambios estructurales persistentes en el pulmón que van a condicionar morbilidad a largo plazo (Bhandari y Panitch 2006).

Figura 5. Criterios diagnósticos y gravedad de DBP

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

PMA: Edad postmenstrual; FiO₂: Fracción de oxígeno inspirado; CPAP: Presión positiva continua de la vía aérea; VM: ventilación mecánica; DBP: displasia

Fuente: Izquierdo Macián et al. 2008. Displasia broncopulmonar. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología

Los RNPT con DBP suelen presentar durante el primer año de vida frecuentes episodios de tos (80%) y sibilancias (45%) con necesidad de terapia inhalatoria mantenida (13%) y frecuentes reingresos (25%) (Pramana et al. 2011). En este estudio, los síntomas habituales se relacionaron con factores ambientales como infección por contacto con otros niños, mientras que los síntomas graves se asociaban con un menor APGAR, un mayor CRIB, o menor pH en sangre de cordón. El aumento de citoquinas proinflamatorias en el aspirado traqueal y en muestras de suero de prematuros, tales como la IL-10 o la IL-6, se ha relacionado con prematuros que posteriormente desarrollan DBP aunque se precisan más estudios para valorar el papel de estas citoquinas en el daño pulmonar (Ambalavanan et al 2009).

Los pacientes con DBP pueden presentar morbilidad respiratoria que pueden prolongarse hasta la adolescencia por alteración de la función pulmonar, o incluso la edad adulta (Greenough 2012).

1.4.3 Alteraciones neurológicas

Aunque las mejoras en el manejo perinatal ha disminuido la incidencia de **hemorragia intracraneal**, en el momento actual aun sigue siendo la causa más importante de lesión cerebral y de secuelas neurológicas en estos recién nacidos prematuros. La matriz germinal del RNPT es extremadamente frágil lo cual favorece el sangrado ante cambios hipóxico-isquémicos, osmolares o de perfusión con el consecuente desarrollo de HIV. Sin embargo, aunque la HIV es la lesión neurológica predominante, el espectro clínico de la **encefalopatía del prematuro** y su fisiopatología es amplio y complejo (Volpe 2009). Actualmente se consideran otros factores de riesgo para el desarrollo de lesión cerebral en el prematuro de extremado bajo peso, como la infección perinatal (coriamnionitis) y la respuesta inflamatoria, a través de citoquinas pro-inflamatorias en combinación con polimorfismos genéticos como los que incrementan la sobreproducción de IL-8 que provocaría lesión de la sustancia blanca (Carlo et al. 2011). Citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y el factor transformante beta (TGF-beta) se han implicado en la patogénesis de los casos de hemorragia grave (III ó IV) o leves que cursan con dilatación ventricular (Ambalavanan et al. 2012). El uso corticoides prenatales, incluso en aquellos nacidos entre las 22-25 semanas de edad gestacional, disminuye el riesgo de mortalidad, el desarrollo de LMPV o HIV grados III-IV y el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en los primeros dos años de vida (Carlo et al. 2011) aunque no parece tener efecto estadísticamente significativo sobre el deterioro cognitivo en los 5 primeros años de vida (Foix-L'Hélias et al. 2008).

Los grados más avanzados de hemorragia intraventricular, III-IV, según la clasificación de Papile (**), y la LMPV quística son los que van a condicionar un peor pronóstico a largo plazo en estos pacientes (Makestad et al. 2005) pudiendo ser evidentes los signos de

disfunción cerebral de forma precoz (*crisis cerebrales, hipotonía, hipertonía, etc.*) durante el ingreso en cuidados intensivos neonatales (Allen et al. 2011) o bien a lo largo del desarrollo psicomotor durante los primeros años de vida en forma de *déficits cognitivos* que deberán ser evaluados en la edad escolar (Marlow et al. 2005). No obstante, las alteraciones del neurodesarrollo se han observado aun en ausencia de lesión cerebral en las pruebas de neuroimagen y por el contrario, en algunos casos las lesiones importantes no se han correlacionado con secuelas neurológicas a largo plazo (Marret et al. 2013).

*****Hemorragia de la matriz germinal-Hemorragia intraventricular (Papile et al. 1978)***

- Grado I: hemorragia localizada en la matriz germinal subependimaria.
- Grado II: hemorragia intraventricular sin dilatación de los ventrículos.
- Grado III: hemorragia intraventricular con dilatación de los ventrículos.
- Grado IV: afectación parenquimatosa asociada.

Algunos autores establecen una clasificación con sólo 3 grados, ya que el grado IV se considera consecuencia de un infarto hemorrágico periventricular.

Las crisis cerebrales son muy frecuentes en prematuros de bajo peso, dado que su inmadurez cerebral hace que tengan mayor excitabilidad neuronal (ácido gammabutírico que excita neuronas inmaduras mientras que es inhibitorio en cerebro maduro) y un menor umbral de inhibición. A su vez, estas crisis pueden dañar el desarrollo cerebral de estos pacientes, con predisposición a epilepsia en los primeros años de vida (Nardou et al. 2013). A largo de sus primeros años de vida, estos recién nacidos también pueden presentar alteraciones de la capacidad de atención y del lenguaje, así como *trastornos de*

la audición y elevadas tasas de parálisis cerebral (PC); casi 20% en extremadamente prematuros menores de 27 semanas (Mikkola et al, 2005). Aunque la edad gestacional no es un buen predictor del grado de discapacidad a largo plazo (De Waal et al. 2012) , sí que existe mayor prevalencia de trastornos del neurodesarrollo durante los primeros años de vida, observándose en varios estudios europeos una relación inversa significativa entre las semanas de edad gestacional y la frecuencia de déficits neurológicos moderados o graves, sobre todo mayor frecuencia de deterioro cognitivo y sensorial (auditivo, visual) en extremadamente prematuros (Moore et al. 2012, Larroque et al. 2008, Vanhaesebrouck et al. 2004).

El espectro de discapacidad motora de los niños prematuros con PC va desde la tetraparesia (más común en niños extremadamente prematuros) a formas moderadas o leves, siendo lo más lo más frecuente la espasticidad de ambas extremidades inferiores (diplejía), seguida de afectación unilateral de una extremidad superior e inferior en forma de hemiplejía (Allen et al. 2011). Dentro de la afectación motora estos niños, aun en ausencia de PC, pueden presentar alteraciones de la motricidad fina y gruesa que permanecerán hasta la adolescencia (15 años); estos hallazgos se ven influenciados por el bajo peso al nacer o una menor edad gestacional durante los primeros años de desarrollo (Williams et al. 2010; De Kievet et al. 2009). Estos niños a lo largo de su vida también presentan mayor frecuencia de epilepsia y *trastornos psiquiátricos moderados/graves* como déficit de atención e hiperactividad, problemas conductuales y trastornos del espectro autista (Aarnoudse-Moens et al. 2009, Marret et al. 2013).

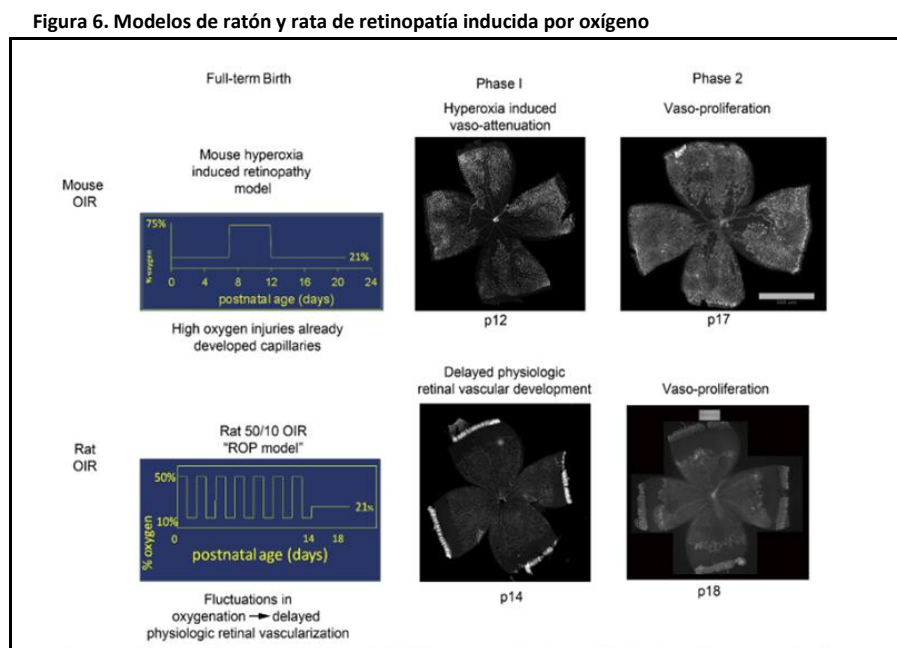
La mayor incidencia de hiperbilirrubinemia indirecta de origen multifactorial asociada a aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefática, pueden condicionar daño

cerebral por acúmulo de bilirrubina (kernicterus) con cifras en plasma más bajas que en los recién nacidos a término (Oh et al. 2010, Maisels et al. 2012). Otras variables independientes asociadas con la discapacidad neurológica son la sepsis, la ventilación de alta frecuencia, la HIV grados III-IV o LMPV, la cirugía, el uso de corticoides posnatales, y el sexo masculino (Hinzt et al. 2011, Larroque et al. 2008, Moore et al. 2012). La sepsis neonatal, la meningitis con o sin sepsis y la ECN son factores de riesgo para alteración del neurodesarrollo de los extremadamente prematuros; siendo la sepsis el tipo de infección más frecuentemente hallado y la meningitis el más fuertemente asociado (Bassler et al. 2010). No obstante son predictores más “débiles” de pronóstico a largo plazo que la BDP, ROP y PC. El CRIB II, que incluye peso al nacimiento, edad gestacional, sexo, temperatura al ingreso y exceso de bases, además de predecir la mortalidad también es bastante fiable para trastornos del neurodesarrollo a la edad corregida de 3 años en los menores de 1250 gramos (Lodha et al. 2009).

1.4.4. Alteraciones sensoriales

- VISUALES: Dentro de las secuelas visuales la que más comúnmente se asocia con la prematuridad es la **ROP**, inicialmente conocida como fibroplasia retrolental, que pese a haber disminuido su incidencia y gravedad en los últimos años, aun constituye un importante problema sobre todo en menores de 1000 gramos (Hoogerfert et al. 2010). Dos epidemias de ROP han tenido lugar en los países desarrollados en los últimos 70 años: la primera, en el período comprendido entre 1941 y 1953. Se pensó que estaban relacionadas con el empleo de altas concentraciones de oxígeno en las incubadoras de los servicios de neonatología. A pesar del control de los aportes de oxígeno, una segunda epidemia tuvo lugar en los años 1970-80, con la mejora en la supervivencia de

los prematuros de muy bajo peso. El riesgo aumenta de forma inversamente proporcional a la edad gestacional (menos de 28 semanas) y en aquellos con bajo peso, ya que esta entidad se produce por una alteración del desarrollo vascular en una retina inmadura, en clara relación con el estrés oxidativo (hiperoxia) al que son sometidos estos pacientes en el momento del nacimiento (**Hartnett 2015**). [Figura 6] Todavía no hay evidencias definitivas sobre cuál es el rango de saturación óptimo y las estrategias de adopción de rangos de saturación bajos, aunque efectivas en la reducción de la incidencia de ROP, han demostrado ser potencialmente peligrosas, por lo que en el momento actual la recomendación respecto a la oxigenoterapia en recién nacidos prematuros es un uso controlado, evitando situaciones de hiperoxia o fluctuaciones repetidas de la oxigenación, (**Carlo et al. 2013, Hellström et al. 2013**). Además de los factores ambientales como los días de intubación, la sepsis o la escasa ganancia de peso posnatal, también existe una fuerte predisposición genética para el desarrollo de ROP (**Ortega-Molina et al. 2015**).



Fuente: Hartnett 2015. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity.

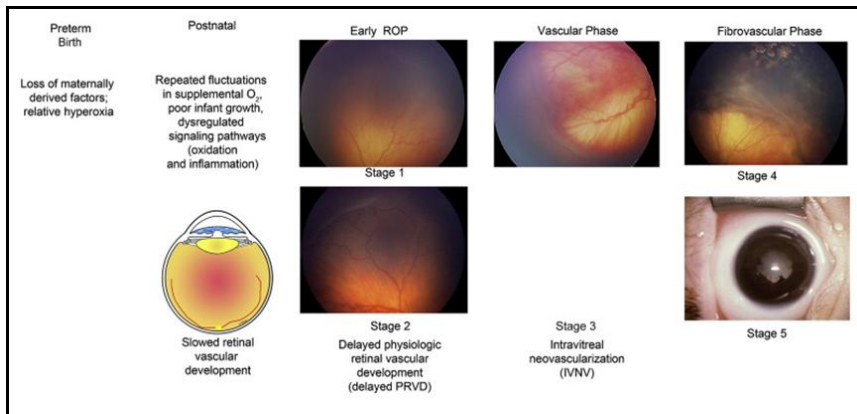
La afectación de la función visual dependerá de la gravedad de la ROP, manifestándose clínicamente desde miopía leve hasta ceguera, y es debida a la detención de la vascularización de la retina en el parto prematuro (fase vaso-obliterante), favorecido por la hiperoxia, y la posterior formación de neovasos (fase vaso-proliferativa) por la estimulación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) como consecuencia de la hipoxia, que eventualmente puede conducir a un desprendimiento de retina (Hartnett 2015). La ROP es una de las pocas causas prevenibles de ceguera infantil.

Las lesiones de la ROP se definen según la Clasificación Internacional estableciéndose varios estadios y zonas que determinan la gravedad (**International Committee for Classification of ROP 2005**). El término enfermedad “plus” se aplica cuando existe dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior, y es un signo de gravedad que indica actividad del proceso y que acompaña a cualquiera de los estadios.

Estadios ROP [Figura 7]

1. Línea de demarcación: una fina línea blanca que separa la retina vascular de la avascular.
2. Cresta monticular: la línea de demarcación del estadio 1 aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina.
3. Crecimiento de tejido vascular (neovasos) hacia el espacio vítreo.
4. Desprendimiento de retina parcial; 4A si la mácula está aplicada y 4B si está desprendida.
5. Desprendimiento de retina total.

Figura 7. ROP: fases

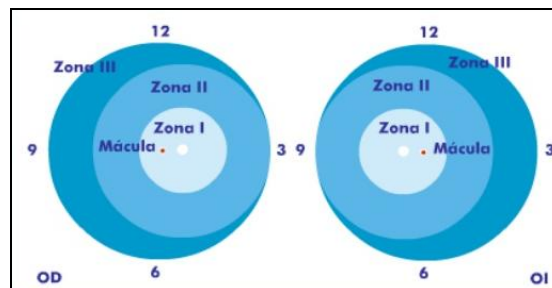


Fuente: Hartnett 2015. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity

En cuanto a la localización, existen 3 zonas [Figura 8]:

1. Círculo cuyo radio es 2 veces la distancia entre la papila y la fóvea, y su centro la papila.
2. Cinturón de retina desde el límite de la zona 1 hasta la ora serrata nasal en el meridiano horizontal.
3. Espacio semilunar restante, por fuera de la zona 2.

Figura 8. Zonas de ROP



La retinopatía “umbral” se refiere a la existencia de 5 sectores horarios continuos u 8 acumulativos con un estadio 3 plus en la zona 1 o 2.

Cuando se alcanza el estadio 3 plus, más de la mitad de los casos evolucionarán a grados más avanzados, por lo que estaría indicado el tratamiento precoz de la ROP tal y como publicó en el año 2003 el grupo ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) Estas guías, aun vigentes, mostraron mejores resultados que las pautas previas cuando se destruye la retina avascular con láser a partir de la aparición de la enfermedad plus (ROP tipo 1) mientras que en los demás casos (ROP tipo 2) habría que mantener una actitud expectante y hacer seguimiento (**ETROP Cooperative Group 2003**).

En todas las Unidades de Cuidados Neonatales intensivos existen cribados para la detección precoz de la ROP (**Camba Longueira et al. 2008, Olea et al 2008**), realizándose en:

- Menores de 31semanas de edad gestacional o menor de 1251 gramos.
- Menores de 1500 gramos o menores 34 semanas EG con enfermedad de membrana hialina o con alguna intervención quirúrgica en el primer mes.
- Todo recién nacido superviviente de una enfermedad neonatal grave.

La primera exploración del fondo de ojo se realizará a partir de la 4ª Semana de vida si la edad gestacional fue superior o igual a 28 semanas y a la 5ª semana si fue menor de 28 semanas, repitiendo controles cada 2-3 semanas hasta que la retina complete su vascularización. En caso de diagnóstico de ROP se realizarán controles semanales hasta que haya signos de regresión o hasta que progrese a estadio umbral y requiera tratamiento con láser de diodo.

Otras alteraciones que afectan a la función visual en los recién nacidos prematuros son los **errores de refracción** (hipermetropía axial, astigmatismo o miopía de la prematuridad), **el estrabismo, el deterioro de la visión cerebral** por daño neurológico (sobre todo hemorragia intraventricular), reducción de la sensibilidad al contraste y déficit en la visión del color (O'Connor et al. 2007).

- AUDITIVAS: el recién nacido prematuro, más frecuentemente aquellos con edad gestacional menor de 25-26 semanas, presentan altas tasas de discapacidad auditiva bilateral severa (Hintz et al. 2011) encontrando como factores independientes de riesgo la hipoxia severa al nacimiento y la ventilación asistida durante más de 5 días (Hille et al. 2007). Otros factores de riesgo serían: hiperbilirrubinemia del prematuro, las infecciones intrauterinas, los medicamentos ototóxicos, la encefalopatía hipóxico-isquémica y la ventilación asistida.

Es fundamental identificar estos problemas precozmente para tratarlos y evitar alteraciones en la adquisición del lenguaje; para lo que en el momento actual se realiza cribado neonatal y determinación secuencial en prematuros con potenciales evocados auditivos de tronco (PEATC), que ha mostrado menos tasas de falsos negativos que las otoemisiones (Silva 2014). Mediante la realización de este cribado auditivo en hospitales con cuidados intensivos neonatales, teniendo como patológico la respuesta superior a 35dB y estratificando los pacientes por peso al nacimiento (de 250 gr en 250gr), se determinó una mayor vulnerabilidad para pérdida de audición en los de menor edad gestacional y menor peso al nacimiento (Van Dommelen et al. 2015). En la Comunidad de Madrid, el Hospital Clínico San Carlos fue pionero en realizar el cribado auditivo

universal en el recién nacido para la detección precoz de hipoacusia neonatal (**Moro y Sánchez 1993**).

1.4.5. Alteraciones cardiovasculares

La **hipotensión arterial** es frecuente en los prematuros e inversamente proporcional al peso del nacimiento, pudiendo conllevar fenómenos de hipoperfusión-hipoxia tisular, por lo que habitualmente requiere tratamiento (expansión de volumen, drogas vasoactivas o hidrocortisona) (**Evans et al. 2007**).

Además de la disregulación hemodinámica (hipotensión, hipovolemia, bajo gasto cardiaco), los recién nacidos de muy bajo peso y los pequeños para su edad gestacional presentan mayor prevalencia de **malformaciones cardiacas congénitas**, siendo las más frecuentes los defectos del tabique auricular o ventricular (31,1% y 26,8%), estenosis de la válvula pulmonar (12,7%) y tetratología de Fallot (5,6%); todo ello conlleva un aumento de la mortalidad y morbilidad asociada (infecciones, displasia broncopulmonar, retinopatía de la prematuridad) (**Polito et al. 2013**). En estudio realizado en menores de 1500 gramos a lo largo de 12 años se evidenció un 2-3 % de cardiopatías graves, lo más frecuente defectos del septo ventricular y coartación de aorta (elevada mortalidad), con un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad (40% vs 13,2%) en comparación con recién nacidos de muy bajo peso sin cardiopatía congénita grave (comunicación interauricular, ductus arterioso permeable, estenosis pulmonar leve) (**Kecskes y Cartwright 2002**). Además de aumento de mortalidad, en las primeras semanas de vida estos niños también tienen mayor restricción del peso y del perímetro

cefálico, estancias hospitalarias más largas y un peor neurodesarrollo que aquellos sin cardiopatías (Pappas et al. 2012).

Especial mención merece la **persistencia del ductus arterioso** que es frecuente en recién nacidos prematuros. El cierre espontáneo en recién nacidos a término se produce en las primeras 48 horas y en los recién nacidos prematuros mayores de 1500 gramos en las primeras 96 horas, mientras que en los prematuros, sobre todo a menor peso puede darse hasta en el 70% de los nacidos entre 1000-1500 gramos en la primera semana de vida, por el contrario en los menores de 1000 gramos esto sólo sucede en un 35% (Koch et al. 2006). Dado que el ductus arterioso persistente puede provocar problemas respiratorios y hemodinámicos, e incrementa el riesgo de comorbilidades como la DBP, daño neurológico o enterocolitis necrotizante, se plantea el cierre farmacológico con inhibidores de la ciclooxigenasa (indometacina o ibuprofeno) o quirúrgico en determinados casos (Noori 2010). No obstante en el momento actual sigue existiendo debate sobre si el tratamiento del ductus persistente ha de ser profiláctico o sintomático, ya que no existe evidencia concreta a favor de una u otra actitud y los fármacos utilizados tienen efectos secundarios en el recién nacido como la (insuficiencia renal o enterocolitis necrotizante, entre otros (Alfaleh et al. 2015).

La ligadura profiláctica del ductus no mejora la mortalidad y aumenta los riesgos a corto plazo, por lo que no se recomienda su uso de forma profiláctica en los recién nacidos de extremado bajo peso (Mosalli y Alfaleh 2008). Por el contrario, y aunque sigue existiendo controversia en cuanto al manejo quirúrgico del ductus, si mejoraría la supervivencia en caso de pacientes seleccionados con ductus persistente clínicamente sintomático en comparación con tratamiento no quirúrgico (Tashiro et al. 2015).

1.4.6 Trastornos gastrointestinales

Los RNPT menores de 1500 gramos tienen incapacidad inicial para la **succión-deglución**, ya que este reflejo aparece entre las 32-34 semanas, y una inmadurez gastrointestinal que condiciona mala tolerancia a nutrición enteral por **reflujo gastroesofágico, vaciamiento gástrico enlentecido**. Además de lo anterior, existen factores como la persistencia del ductus arterioso, la alimentación con fórmula, el nacimiento mediante cesárea, las puntuaciones más altas del CRIB II y la hipertensión materna, que también retrasan la alimentación enteral exclusiva (Corvaglia et al. 2014).

Como consecuencia de la inmadurez digestiva, la hipoxia intestinal y una mayor predisposición a la infección bacteriana o viral, estos recién nacidos prematuros pueden desarrollar **enterocolitis necrotizante (ECN)**, con una incidencia de hasta 7% en aquellos con muy bajo peso al nacer y en neonatos con cardiopatía congénita sobre todo en aquellas que requieren corrección quirúrgica (Neu y Walker 2011, De La Torre et al. 2005). Pese a los avances, en el momento actual la enterocolitis sigue siendo muy frecuente en prematuros (hasta el 90% de las enterocolitis) probablemente por la mayor supervivencia de los mismos, y es una entidad difícil de prevenir (Ahle et al. 2013). Se conocen factores de riesgo asociado como el uso de fórmula artificial (Quigley et al. 2007) y también se ha relacionado con otros como el sexo masculino, la sepsis, los niveles bajos de TGF-beta1 y altos de IL-8 (Maheshwari et al. 2014). La morbimortalidad es inversamente proporcional al peso y a la edad gestacional, y aumenta a partir del estadio 2 de Bell (Bell et al. 1978), habiéndose establecido una mortalidad entorno al 5-10%, aumentando hasta un 36% en aquellos casos que requieren cirugía; la elevada morbilidad se debe fundamentalmente hasta en un 25 % de los casos a síndrome de intestino corto que suele ser secundario a dicho tratamiento quirúrgico (Henry y Moss

2008). El intestino corto y la estenosis intestinal suele acaecer en el 20-40 % de los pacientes que requieren cirugía intestinal, empeorando el pronóstico de estos por complicaciones secundarias a la nutrición parenteral prolongada, como infecciones relacionadas con el catéter o afectación hepática, que se torna necesaria para asegurar un adecuado manejo nutricional a la espera de conseguir autonomía intestinal (Miller y Burjonrappa 2013).

Los estadios de la Enterocolitis necrotizante serían los siguientes (Bell et al. 1978)

Estadio 1: sospecha de ECN

- a. Alteraciones sistémicas leves como alteraciones de la temperatura, apnea, letargo, bradicardia.
- b. Manifestaciones gastrointestinales leves: distensión abdominal, restos gástricos (pueden ser biliosos), sangre oculta en heces (sin fisuras).
- c. Radiografía abdominal normal o con signos inespecíficos.

Estadio 2: ECN confirmada

- a. Signos sistémicos moderados.
- b. Manifestaciones digestivas como silencio abdominal o dolor a la palpación.
- c. Signos radiológicos específicos como distensión intestinal (neumatosis) o gas en vena porta.

Estadio 3: ECN avanzada

- a. Afectación sistémica grave (shock, hipotensión arterial)
- b. Signos clínicos de peritonitis
- c. Alteraciones radiológicas de gravedad: neumoperitoneo, además de signos 2c
- d. Alteraciones analíticas como acidosis metabólica y respiratoria, leucopenia y neutropenia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, proteína C muy elevada.

1.4.7 Trastornos nutricionales y del crecimiento

El **bajo peso** al nacimiento puede ser el resultado de un crecimiento intrauterino retardado, del parto prematuro, o una combinación de ambos, todo ello influenciado por los factores ambientales y el estado nutricional de la gestante (Sebayang et al. 2012). Aunque en la práctica es difícil conseguirlo, los recién nacidos menores de 1500 gramos

deberían tener un aporte adecuado de nutrientes para mantener un crecimiento extrauterino similar al que tendría ese feto durante el tercer trimestre de vida intrauterina y para ello será necesario comenzar con nutrición parenteral precoz que asegure el aporte energético necesario y una nutrición enteral mínima (trófica) que estimule la maduración intestinal de estos prematuros (Ziegler 2011). Las recomendaciones en el momento actual sobre los requerimientos proteicos de estos grandes prematuros han variado, estableciéndose mayores aportes que en épocas previas [Figura 9].

Figura 9. Requerimientos proteicos e ingesta recomendada según peso

	Weight <1,200 g		Weight >1,200 g	
	g/kg/day	g/100 kcal	g/kg/day	g/100 kcal
Ziegler (table 1)	4.0	3.7	3.6	2.8
Kashyap and Heird [34]	–	–	3.0	2.5
Rigo [35]	3.8–4.2	3.3	3.4–3.6	2.8
LSRO [37]	3.4–4.3	2.5–3.6	3.4–4.3	2.5–3.6
ESPGHAN 2010 [38]	4.0–4.5	3.6–4.1	3.5–4.0	3.2–3.6

LSRO = Life Sciences Research Office; ESPGHAN = European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Fuente: Ziegler 2011. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant

No obstante, la realidad es que estos recién nacidos prematuros desarrollan **déficits del crecimiento** durante su estancia en UCI-N y que persisten en el momento del alta, por lo que el soporte nutricional desde el momento del nacimiento (hay que considerar la prematuridad como una emergencia nutricional) es esencial en el manejo de estos niños en estado crítico para disminuir la morbilidad y asegurar un adecuado crecimiento posnatal (Coperleijin et al. 2011) ya que esta adecuada ganancia de peso hasta completar las 40 semanas de edad gestacional va a determinar un mejor desarrollo psicomotor a largo plazo, sin encontrar evidencias de beneficio cuando se consigue pasado este

periodo (De Kieviet et al. 2009, Belfort et al. 2011). También hay estudios que muestran relación entre la escasa ganancia de peso en las primeras 40 semanas de vida y el desarrollo de retinopatía de la prematuridad, como consecuencia de bajos niveles del factor de crecimiento IGF-1 el cual, es un factor permisivo del VEGF y está presente durante el tercer trimestre de gestación favoreciendo una adecuada vascularización de la retina (Hellström et al. 2010). Un reciente estudio también relaciona el adecuado estado nutricional del prematuro con el desarrollo de retinopatía de la prematuridad (ROP), ya que se ha visto correlación entre la adecuada ingesta de ácidos grasos omega 3 y un menor riesgo de ROP (Fu et al. 2015).

Los recién nacidos < 1500 g. van a ver comprometido su estado nutricional por factores como infecciones sistémicas, displasia broncopulmonar, o enterocolitis necrotizante. Esta última puede conllevar a fracaso intestinal con alteración de la digestión y reducción de absorción de nutrientes (**síndrome de intestino corto**), que necesite un manejo nutricional complejo para asegurar un adecuado crecimiento hasta lograr autonomía intestinal (Goulet et al. 2013).

Estos pacientes, sobre todo los pequeños para su edad gestacional, presentan **alteraciones en el crecimiento recuperador** (Catch-up growth) a largo plazo por lo que también es importante el abordaje nutricional y seguimiento al alta (De Carlos Castresana et al. 2005). El retraso en el crecimiento intrauterino y aun más, el postnatal, se ha relacionado con el desarrollo cognitivo, presentando peor pronóstico aquellos que tienen afectación de ambos y mejorando el desarrollo cognitivo en caso de conseguir un adecuado crecimiento en los dos primeros años de vida (Leppänen et al. 2014). No obstante, aunque el acúmulo adiposo se ha relacionado con alteraciones metabólicas

(obesidad, resistencia insulínica) y riesgo cardiovascular en la vida adulta, no hay estudios concluyentes que asocien el crecimiento recuperador en el primer año con estas complicaciones futuras (Lapillonne y Griffin, 2013).

La organización mundial de la salud, con un nivel fuerte de evidencia, recomienda la alimentación con leche de madre propia o de donante bien directamente o por vía enteral con volúmenes crecientes, para reducir la mortalidad y mejorar el desarrollo neurológico de estos recién nacidos de bajo peso (World Health Organization 2011). En caso de no haber leche materna o donada, se administrará fórmula para prematuros que aporta unas 80 Kcal/ml y deberá estar suplementada con LC-PUFA para un adecuado desarrollo neurológico y de la función visual, con datos escasos que avalen el efecto beneficioso sobre la modulación inmunológica (Lapillonne y Griffin, 2013).

Además de alteraciones del crecimiento, estos recién nacidos pueden desarrollar **déficits nutricionales** de hierro con anemia carencial, que puede afectar al neurodesarrollo, o de la vitamina D, calcio, fósforo y magnesio con alteraciones del metabolismo que en muchas ocasiones pasan desapercibidas por ser asintomáticas y puede condicionar problemas de mineralización ósea (Emblenton y Wood, 2014). Esta *enfermedad metabólica ósea* de la prematuridad, antes llamada osteopenia de la prematuridad, puede darse hasta en el 23% de los nacidos menores de 1500 gramos y hasta en el 55 % de los que no han recibido leche materna fortificada o fórmulas adaptadas para prematuros con alta concentración de calcio y fósforo (Figueras-Aloy et al. 2014). Por este motivo, la leche materna ha de fortificarse con preparados que contengan cantidad suficiente de proteínas, calcio y fósforo para evitar estos estados carenciales (Tudehope 2013). También

será importante el tratamiento de estos prematuros con vitamina D profiláctica, de 400 a 1000 UI, y con suplementos de hierro (Bhatia et al. 2013).

Existen micronutrientes como el Zinc que actúa como cofactor y como integrante de al menos 200 sistemas enzimáticos que suele estar disminuido en el gran prematuro y pese a no dar síntomas sí parece relacionarse con afectación del desarrollo y crecimiento (Shaikhkalil et al. 2014). Otros que también pueden estar disminuidos en prematuros de extremado bajo peso son el cobre que es esencial para reacciones antioxidantes y evitar anemia, trombopenia y osteopenia (Marquardt et al. 2012) o el Selenio que es importante frente al daño oxidativo y cuyo déficit se ha relacionado con patologías como la enfermedad pulmonar y la ROP (Darlow y Austin 2003).

1.4.8 Patología Infecciosa

Los recién nacidos de muy bajo peso debido al menor paso de Inmunoglobulinas G maternas y a la inmadurez de su inmunidad innata y adquirida, tienen mayor riesgo de infección diseminada (sepsis) con un riesgo de mortalidad de hasta un 20 % (Strunk et al. 2011). La **corioamnionitis**, como consecuencia de la infección e inflamación, frecuentemente desencadena el parto prematuro por las citoquinas proinflamatorias, pero además condiciona una mayor morbilidad por aumento de sepsis precoz, la necesidad de ventilación mecánica (aunque la infección intrauterina puede inducir maduración pulmonar, las citoquinas provocan daño alveolar), ductus arterioso persistente, y DBP (Erdemir et al. 2013). La **sepsis precoz** ocurre en las primeras 72 horas y desde el punto de vista microbiológico el Estreptococo del grupo B es el germen más común, por lo que la investigación actual se centra en el desarrollo de vacunas

frente a este germen, aunque el que se relaciona con mayor mortalidad es *Escherichia coli* (Simonsen et al. 2014).

La **sepsis tardía por infección nosocomial** es una causa bastante frecuente de morbimortalidad en prematuros ingresados en las unidades de cuidados intensivos, con una relación inversamente proporcional al uso prolongado de dispositivos invasivos más de 7 días (tubos endotraqueales, vías centrales o periféricas), al peso menor de 1000 gramos y a la edad gestacional menor de 28 semanas. En estos casos suelen ser más frecuentes los microorganismos gram negativos (Durand et al. 2014).

Las infecciones más frecuentes en las UCI-N además de la sepsis son la **neumonía**, la **enterocolitis necrotizante** y la **infecciones del tracto urinario**, con una correlación significativa con peso al nacimiento menor de 1000 gramos y edad gestacional menor de 28 semanas (Rózanska et al. 2015). La infección fúngica adquirida vía vertical (materna) u horizontal (UCIN) se asocia a elevada mortalidad neonatal (Leibovitz 2012).

Estos procesos infecciosos, bien en forma de sepsis, enterocolitis necrotizante o meningitis, aumentan el riesgo de muerte tardía o de secuelas neurosensoriales (parálisis cerebral, sordera o ceguera) en los supervivientes (Bassler et al. 2009).

2. Medidas para mejorar la morbimortalidad

- Las recomendaciones actuales para disminuir la morbimortalidad comienzan desde antes del nacimiento, haciendo especial énfasis en **trasladar a las gestantes con riesgo** de parto extremadamente prematuro (menos de 27 semanas de Edad Gestacional) a hospitales con unidades neonatales altamente especializadas (Watson

et al. 2014). El nacimiento fuera de hospitales de nivel III se ha visto asociado significativamente con mayor riesgo de mortalidad (Lasswell et al. 2010).

- Desde los años 80-90 el **empleo profiláctico de corticoides** (dexametasona o betametasona) y **antibióticos maternos prenatales y surfactante** pulmonar en las primeras horas de vida del gran prematuro, junto con la **menor necesidad de intubación** en el paritorio y el uso de fármacos para reanimación cardiopulmonar avanzada, ha supuesto una mejoría de la morbimortalidad de los recién nacidos prematuros de 501 a 1500 gramos (Fanaroff et al. 2003). En los años 2000 el empleo de corticoides prenatales se ha mostrado útil para inducir la madurez pulmonar del feto y evitar la hemorragia intracerebral, el mayor empleo de antibióticos maternos prenatales para disminuir las infecciones potenciales como corioamnionitis o sepsis temprana por Streptococo del grupo B, y el empleo de tocolíticos para prolongar la duración de la gestación en la rotura prematura de membranas (Roberts y Daziel 2006, Fanaroff et al. 2007, Pinto Cardoso et al. 2013). También el uso de **sulfato de magnesio** a dosis bajas en mujeres embarazadas con amenaza de parto pretérmino ha mostrado efectos neuroprotectores con disminución del desarrollo de parálisis cerebral y trastornos motores en los primeros años de vida con escasos efectos secundarios para el feto y para la gestante (Doyle et al. 2009).

Figura 10. Estadísticas de mortalidad neonatal: 1987-1988, 1993-1994, 1999-2000



Fuente: Fanaroff et al. 2003. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years

- Dado que la mitad del volumen de la sangre de los prematuros está contenida en la placenta parece **obvio pensar que al retrasar el pinzamiento** 30-60 segundos se aumente el hematocrito inicial del recién nacido, habiéndose determinado que el empleo de esta práctica reduce el número de transfusiones, la incidencia de enterocolitis necrotizante y de hemorragia intraventricular, no obstante puede aumentar el riesgo de ictericia y se desconocen los efectos a largo **plazo (Tarnow-Mordi et al. 2014)**. Pese a todo American College of Obstetricians and Gynecologist recomienda esta maniobra en prematuros por los beneficios que supone para ellos, **más aun cuando** nacen por cesárea como sucede la mayoría de las veces que la transfusión placentaria es menor que por vía vaginal. También hay otra maniobra que es el **ordeño del cordón umbilical** que se hace con el bebé a unos 20 cm por debajo del nivel de la placenta, y que parece ser **una alternativa sin** presentar riesgos añadidos (Katheria et al. 2015).

- Hasta un 10% de los recién nacidos prematuros van a requerir algún tipo de **reanimación en el paritorio**, y sólo un 1% **medidas más avanzadas**, que pueden tener consecuencias futuras, por lo que es muy importante disponer de unos medios adecuados para llevarla a cabo en las condiciones más óptimas para el neonato (Chitkara et al. 2013). En cuanto a la reanimación con oxígeno, al comparar la reanimación con altas concentraciones (90%) con otro grupo en el que se aplican concentraciones más bajas (30%), se observó que los biomarcadores de estrés oxidativo eran más bajos en el segundo grupo y que estos recién nacidos eran menos propensos a desarrollar DBP (Vento et al. 2009). Por lo tanto, estos cambios en los últimos años, ya que se ha visto que la administración de oxígeno al 100% en paritorio **aumenta la mortalidad y mantenerlos** con saturaciones de 91-95% **aumenta el riesgo de retinopatía y displasia broncopumonar**, mientras que saturaciones más bajas (85-90%) **aumentarían la mortalidad y morbilidad por PC, DAP, hipertensión pulmonar o apneas**. Ante esto, en el momento actual se recomienda usar oxígeno en paritorio de forma individualizada según monitorización, y mantener a los menores de 28 semanas con saturaciones 90-95% hasta la semana 36 (Vento 2014).
- El **traslado a la unidad** de cuidados intensivos protegidos con una bolsa de polietileno, o envueltos bajo un calentador radiante, y el **contacto piel con piel** son medidas que disminuyen el riesgo de hipotermia en estos recién nacidos pretérmino (McCall et al. 2010).

- El **método madre canguro**, basado en el contacto piel con piel y la lactancia materna a demanda, fue desarrollado en el año 1978 y aun en el momento actual se recomienda como parte de los cuidados habituales, una vez estabilizados estos prematuros de bajo peso, por reducción a las 40-41 semanas de la mortalidad y las comorbilidades como infección grave/sepsis, hipotermia y disminución de la estancia hospitalaria; así como aumento en la ganancia de **peso** (Conde-Agudelo y Díaz-Rossello 2014).
- Las recomendaciones actuales incluyen administrar **surfactante** de origen porcino, a dosis de 200 mg/kg, en niño extremadamente prematuros con SDR y en aquellos que no han tenido corticoides prenatales o que requieran intubación para estabilizarlos en paritorio. El uso de segundas o terceras dosis se recomienda en aquellos que desarrollen síndrome de distress respiratorio, es decir que requieran oxígeno de forma prolongada o ventilación mecánica (Sweet et al. 2013). [Tabla 1]. En los últimos años la tendencia ha sido la de utilizar sistemas de ventilación no invasiva para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar y mortalidad en estos prematuros de 23-30 semanas (Vendettuoli et al. 2014). Por lo tanto, la administración de surfactante en las 2 primeras horas de vida y el uso de CPAP en aquellos prematuros de 23 a 27 semanas que toleren bien la extubación precoz disminuiría el riesgo de formas graves de DBP (Booth et al. 2006). Otra de las aportaciones en los últimos estudios revisados es que la dosis necesaria de surfactante y la respuesta al mismo a menudo es individualizada, y va a depender de factores como edad gestacional, el uso de corticoides prenatales, y comorbilidades como sepsis o diabetes materna (Iyer y Mhanna 2014). También se han propuesto otros

métodos de ventilación, como la nasal intermitente (sincronizada SNIPPV o no sincronizada NIPPV) como alternativa a continua (CPAP), y aunque reduce más la incidencia del fracaso de extubación y necesidad de reintubación más que CPAP no tiene ningún efecto sobre la DBP ni sobre la mortalidad (Lemyre et al. 2014). En el momento actual, la tendencia es usar sistemas mixtos que permiten usar modalidad CPAP nasal o bifásico (BIPAP) con presión positiva al final de la espiración (PEEP) y pico inspiratorio de presión (PIP) que permiten además establecer la frecuencia respiratoria y tiempo inspiratorio, permitiendo así un adecuado manejo respiratorio sin necesidad de intubación en recién nacidos prematuros (Bober et al. 2009).

- No obstante, todos estos cambios en la **ventilación** de estos recién nacidos grandes prematuros pasando de modalidades invasivas a otras no invasivas como CPAP nasal si que se han relacionado estadísticamente con reducción de mortalidad y de incidencia de DBP (Vendettuoli et al. 2014). Otros estudios, han seguido analizando alternativas de ventilación nasal (no invasiva) en los que se han incluido nuevos sistemas para administrar CPAP como la cánula de alto flujo nasal (HFNC) con humedad del 100% - temperatura 37°C, y el alto flujo nasal caliente humidificado (HHHFNC) dejando también abierta la necesidad de realizar otros estudios con resultados más concluyentes (Sadeghnia et al. 2014). Para mejorar el éxito de ventilación no invasiva y acortar la duración de la ventilación mecánica, se han empleado estrategias como la **terapia con cafeína**, el uso de **corticoides postnatales** (dexametasona) y la **hipercapnia permisiva**, pero esta última durante la primera semana vida, a la que habitualmente son sometidos estos recién nacidos

prematuros menores de 1500 gramos con soporte ventilatorio, se ha considerado un factor de riesgo para desarrollar DBP (Subramanian et al. 2011).

- Ya desde el año 1998, la Academia Americana de Pediatría comenzó a recomendar la **profilaxis para el virus respiratorio sincitial** con el anticuerpo monoclonal Palivizumab, para evitar reagudizaciones respiratorias y reingresos en recién nacidos prematuros. Con esta medida se vio una reducción de las tasas de hospitalización por causas respiratorias en prematuros de riesgo como los menores de 29 semanas que tienen tasas 2 a 4 veces mayores de ingresos o aquellos con cardiopatías congénitas con afectación hemodinámica. En el momento actual se recomienda profilaxis con cinco dosis de Palivizumab, una al mes desde Noviembre, en menores de 29 semanas de edad gestacional que tengan menos de 12 meses al inicio de la época de VRS, en aquellos menores de 32 semanas con displasia broncopulmonar o con cardiopatía congénita con afectación hemodinámica. Aun no está clara la recomendación en niños inmunodeprimidos, con patología neuromuscular, Síndrome de Down o Fibrosis quística (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases 2014).
- El **cribado de Estreptococo agalactiae** a las 35-37 semanas de gestación y **tratamiento profiláctico con penicilina/ampicilina** al menos 4 hora antes, la nutrición enteral precoz y el manejo para control de infecciones nosocomiales son las mejores estrategias para disminuir la incidencia de sepsis neonatal. Así mismo, un diagnóstico precoz con tratamiento adecuado también disminuyen la morbimortalidad, aunque esto no siempre es fácil porque la clínica es inespecífica y el gold estándar que es el hemocultivo no siempre es positivo (Shane y Stoll 2013). Los

beneficios de la **profilaxis con fluconazol** en UCI en menores de 1000 gramos o 27 semanas de edad gestacional en casos seleccionados, podría ser útil para disminuir la mortalidad asociada a candidiasis sistémica (**Leibovitz 2012**).

- La **nutrición parenteral** debe usarse de forma precoz, desde el primer día, y con aumento rápido del contenido proteico para garantizar un buen crecimiento extrauterino y evitar déficits de macro y micronutrientes. **No obstante, la introducción de alimentación enteral exclusiva** es el objetivo para estos recién nacidos prematuros, ya que al disminuir el tiempo con catéter para nutrición parenteral disminuye la morbimortalidad por sepsis tardía y el inicio precoz de la nutrición enteral trófica con leche materna (LM) y subidas progresivas **según tolerancia** estimula la madurez y **motilidad intestinal** y protege (la LM) de la enterocolitis necrotizante (**Fanaro 2012**).
- Los probióticos (lactobacillus, bifidobacterias) son microorganismos que han sido propuestos para **la prevención de** la ECN por su efecto beneficioso sobre la flora intestinal sin aparente riesgo de bacteriemia, sin embargo son necesarios ensayos clínicos aleatorizados y bien diseñados para avalar su uso (**Henry y Moss 2008**). En el momento actual la **introducción precoz de pequeños volúmenes vía enteral (nutrición trófica) con leche materna** en recién nacidos prematuros parece ser la mejor medida para prevención de esta patología (**Morgan et al. 2013**).
- El uso de **fototerapia** con niveles más bajos que en recién nacidos a término y la vigilancia estrecha del descenso de las cifras de bilirrubina indirecta sérica son medidas útiles para disminuir el daño cerebral por acúmulo de bilirrubina pero no

existe un consenso tal y como existe para mayores de 35 semanas (AAP) y hay variabilidad en cuanto a estas cifras en los distintos países (Van Imhoff et al. 2011). Se recomienda empezar por dosis bajas y retrasar la extanguinotransfusión, ya que ambas pueden aumentar la mortalidad de estos recién nacidos extremadamente prematuros (Maisels et al. 2012).

- Aunque han **mejorado** los cuidados en las unidades de cuidados intensivos, el ambiente al que son sometidos estos recién nacidos prematuros (**luz y ruido**) podría afectar negativamente el crecimiento y desarrollo por lo que para un mejor desarrollo y maduración cerebral sería conveniente un adecuado ambiente durante el ingreso, aunque se necesitan más estudios al respecto (**Pineda et al. 2014**).

Tabla 1. Resumen de recomendaciones en el manejo de recién nacidos prematuros

<p>Cuidados prenatales</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Los prematuros con riesgo de SDR deberían nacer en centros donde sea posible una atención adecuada, incluyendo VM. - Si es posible, el nacimiento debería retrasarse para permitir el máximo beneficio del tratamiento con corticosteroides prenatales.
<p>Estabilización en sala de partos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Retrasar el pinzamiento del cordón al nacer un mínimo de 60 segundos. -Estabilizar al recién nacido en bolsa de plástico bajo un calentador radiante para evitar la pérdida de calor. -Evitar volúmenes corrientes excesivos y el oxígeno al 100%, usando pulsioximetría y procurando una adecuada frecuencia cardíaca. -En extremadamente prematuros que no recibieron corticoides prenatales, considerar la intubación en sala de partos para administración profiláctica de surfactante. Para la mayoría, el, CPAP debería iniciarse temprano.
<p>Soporte respiratorio y surfactante</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Puede ser necesario repetir las dosis de surfactante si evidencia de SDR. -Considerar si puede ser extubado a CPAP o SIMV tras la administración de surfactante. -Si se precisa VM, procurar usar el menor tiempo posible para evitar la hiperoxia, la hipocapnia y el volutrauma. -El tratamiento con cafeína terapia se debe utilizar para reducir al mínimo la necesidad y duración de la ventilación. -A ser posible, los prematuros deben ser mantenidos con CPAP o SIMV preferentemente a la VM.
<p>Cuidados de apoyo</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Deben iniciarse antibióticos hasta que la sepsis se ha descartado, salvo riesgo de infección es bajo como tras una cesárea electiva. -Mantener la temperatura corporal en el rango normal. -Importante el adecuado balance de líquidos, un soporte nutricional precoz con nutrición parenteral mientras se establezca la enteral. -Controlar regularmente la tensión arterial, para mantener la perfusión tisular adecuada y si es necesario el uso de inotrópicos. -Considerar si está indicado el cierre farmacológico del ductus arterioso.

Fuente: Sweet et al. 2013. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants 2013-Update.

3. Bases de datos de morbimortalidad neonatal

El aumento del número de RNPT y su adecuado manejo en las UCIN hace que los costes económicos de la prematuridad sean muy elevados, suponiendo hasta un 65 % del gasto sanitario destinado a la atención neonatal. Además de esto los gastos también aumentan por los problemas de salud derivados de la prematuridad durante los primeros años de vida y también por la necesidad de educación especial y otros servicios de apoyo psicológico (Petrou et al. 2011).

Por estos motivos, en países como Reino Unido, Australia, Estados Unidos y Canadá se fueron desarrollando bases de datos neonatales que permitiesen recoger los datos epidemiológicos y clínicos de estos recién nacidos prematuros: **British Association of Perinatal Medicine, Australian and New Zeland Neonatal Network, Canadian Neonatal Network, International Neonatal Network, National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network (NRN) y Vermont Oxford Network (VON)**. Esta última es la que se considera la de referencia y dispone en la actualidad de aproximadamente 1000 unidades de Cuidados Intensivos Neonatales de Norteamérica y otros continentes. La **base de datos SEN-1500** surgió en el año 2002, avalada por la Sociedad Española de Neonatología, ante el aumento de las cifras de recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBP) en años previos (un 1,7-1,9% del total, unos 4600-7000 RNMBP) y la carencia de una base de datos neonatal en España. Fue diseñada por Moro y colaboradores en dos años antes, con la finalidad de hacer frente al desafío asistencial que suponen estos RNMBP a corto, medio y largo plazo. Para ello, esta recogida de datos permitiría identificar de forma precoz las

secuelas, mejorar la atención de estos niños identificando los riesgos y valorar los resultados obtenidos (Moro Serrano et al. 2008).

La mayor concienciación sobre el aumento de partos prematuros y la importancia de un mejor manejo de los mismos para mejorar la morbilidad, también ha llevado al desarrollo de proyectos europeos como el **EuroNeoStat** para mejorar la calidad y seguridad de los cuidados a los recién nacidos de muy bajo peso. Con esta finalidad se creó una red afiliada a la SEN 1500, denominada **EuroNet** (European Neonatal Network) que permitiese comparar resultados perinatales, promocionar seguridad de los pacientes asistidos (en la iniciativa llamada *EuroNeoSafe*), garantizar la atención continuada de profesionales y realizar ensayos clínicos independientes (Valls i Soler et al. 2006). El proyecto se aprobó para 2006-2008 y participaron países europeos como Austria, Bélgica, República Checa, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Noruega, Polonia, Rusia, Suiza, Suecia y Reino Unido. A nivel europeo también existe el proyecto **EuroPeristat**, que se inició en el año 1999 y tiene como objetivo producir un informe europeo de salud perinatal y establecer un sistema sostenible de salud perinatal (EuroPeristat 2008).

En la **base de datos SEN 1500** se almacenan datos sobre los recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos y permite conocer los cuidados neonatales recibidos prestados, la mortalidad y la morbilidad a corto y medio plazo, especialmente en el área del neurodesarrollo durante los 2 primeros años de vida. Para ello la recogida de datos se realiza en tres partes bien estructuradas:

1. Estudio prospectivo de morbimortalidad.
2. Factores socioeconómicos.
3. Desarrollo neuropsicológico a los dos años.

Los **objetivos generales** son los siguientes:

1. Conocer y contrastar la calidad de la asistencia neonatal en los RNMBP.
2. Conocer y contrastar los factores socioeconómicos en el grupo más vulnerable de la población neonatal.
3. Conocer y contrastar el desarrollo neurológico a la edad de dos años.
4. Promover la investigación epidemiológica perinatal.
5. Facilitar e impulsar la realización de ensayos clínicos prospectivos multicéntricos.
6. Ayudar a las Unidades Neonatales a identificar problemas para mejorar su práctica asistencial.

Inicialmente la Base de Datos SEN1500 se creó con la cooperación de cinco **Grupos de Investigación** pertenecientes a cinco centros sanitarios de tercer nivel de cuatro Comunidades Autónomas (Cataluña, Canarias, Valencia y Madrid) con elevada natalidad y mayor densidad de niños menores de menos de 1500 grs. de peso al nacimiento. Entre los 5 Grupos se contaba con 54 Unidades Neonatales asociadas pertenecientes a 14 Comunidades Autónomas y cada Grupo de Investigación contaba con un responsable o Coordinador del Nodo y un Comité de Dirección para coordinar todo su funcionamiento. En el momento actual el número de unidades es bastante superior [Figura 11]

-Grupo Nº 1 (Nodo Nº 1): Hospital San Joan de Deu, Barcelona. Unidades asociadas suministradoras de datos: H. Juan XXIII (Tarragona), H. Corporacio Parc Tauli (Barcelona), H. de la Creu i Sant Pau (Girona), H. German Trias i Pujol (Barcelona), H. Clinic i Provincial (Barcelona), H. Vall Hebron (Barcelona), Institut Dexeus (Barcelona), Scias-Hospital (Barcelona), H. Son Dureta (Palma de Mallorca), H. Clínico Universitario (Zaragoza), H. Miguel Servet (Zaragoza), H. San Millán (Logroño).

-Grupo Nº 2 (Nodo Nº 2): Hospital Universitario de Canarias, Tenerife. Unidades asociadas suministradoras de datos: H. U. de Gran Canaria (Las Palmas), H. Virgen Arrixaca (Murcia), C. Hospitalario (Albacete), H. Virgen de la Salud (Toledo), H. Virgen de la Luz (Cuenca), H. Carlos Haya (Málaga), H. Virgen del Rocío (Sevilla), H. Sas (Jerez), H.I. Elena (Huelva), H.U. Virgen de las Nieves (Granada), H.U. de San Cecilio (Granada), H. Reina Sofia (Córdoba), H. San Pedro de Alcántara (Cáceres).

-Grupo Nº 3 (Nodo Nº 3): Hospital Clínico Infantil La Paz, Madrid. Unidades asociadas suministradoras de datos: H. Móstoles (Madrid), H. Montepíncipe (Madrid), H. Alcorcón (Madrid), H. Getafe (Madrid), H. Severo Ochoa (Leganés-Madrid), H. Central de Asturias (Oviedo), H. de Cabueñes (Gijón), H. de Donostia (San Sebastián), H. Cruces (Bilbao), H. Basurto (Bilbao), H. Txagorritxu (Vitoria).

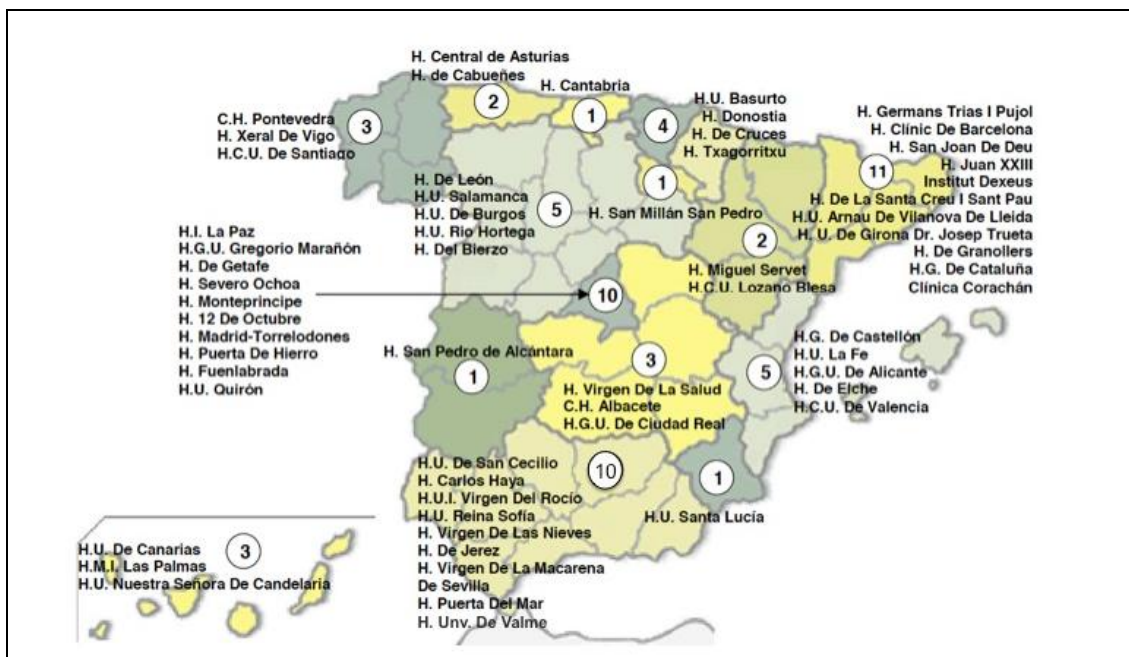
-Grupo Nº 4 (Nodo Nº 4): Hospital Clínico Infantil La Fe, Valencia. Unidades asociadas suministradoras de datos: H. G. de Castellón (Castellón), H. G. U. (Alicante), H. U. San Juan (Alicante), H. Elche (Alicante), H. Clínico Universitario de Santiago (Santiago de Compostela), C. H. Marcide (El Ferrol), H. Juan Canalejo (La Coruña), H. Montecelo (Pontevedra), H. Xeral (Vigo).

- **Grupo N° 5 (Nodo N° 5): Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Unidades neonatales asociadas suministradoras de datos:** H. de Cantabria (Santander), H. de León (León), H. del Bierzo (León), H. de Zamora, H. de Segovia, H. de Ávila, H. Burgos, H. U. de Salamanca, H. Río Ortega (Valladolid), H. U. Valladolid, H. Gregorio Marañón (Madrid).

El **Comité de Dirección** de la base de datos se creó como un Comité permanente compuesto por los *investigadores responsables* de cada grupo o nodo y presidido por el Coordinador Científico de la Base de Datos. Además de los investigadores responsables, también se asignó el apoyo de un *epidemiólogo*, un *informático* y de varios *médicos asesores*. Las funciones específicas del Comité serían:

- Un investigador responsable del Grupo o Nodo como supervisor de la calidad de los datos recogidos de los prematuros menores de 1500 gramos nacidos en los distintos Servicios/Unidades de Neonatología asignados.
- Diseño y realización de proyectos de investigación con los datos registrados sobre morbilidad, factores socioculturales y seguimiento de los menores de 1500 gramos.

Figura 11. Centros participantes SEN 1500



Fuente: www.se-neonatal.es

De estas bases de datos han surgido grandes estudios europeos como los de EIPAGE (Larroque et al. 2008, Ancel et al. 2015) realizados en Francia o los del grupo EPICURE en Reino Unido (Moore et al. 2012, Costeloe et al. 2012) que han evaluado la evolución de estos grandes prematuros durante los primeros años de vida y las secuelas neurosensoriales en la edad escolar. Otros estudios importantes son los publicados por el grupo EPIBEL en Bélgica (Vanhaesebrouck et al. 2004, De Groot et al. 2007) o los del grupo sueco EXPRESS que también han estudiado los factores de riesgo y las tendencias en morbilidad en extremadamente prematuros (EXPRESS Group et al. 2009, EXPRESS Group 2010). Estos mejores resultados en morbilidad en los últimos años también se pusieron de manifiesto en estudios que evaluaron datos del NICHD NRN antes y después del uso de surfactante y del inicio del uso corticoides (Fonaroff et al. 2003, Fonaroff et al. 2007), o el

realizado por Horbar et al. con datos recogidos de 669 unidades de la VON (Horbar et al. 2012). En España también se han hecho estudios de similares características como el EPI-SEN en el que se incluyeron prematuros de 22-26 semanas (García-Muñoz Rodrigo et al. 2015).

II. JUSTIFICACIÓN

En España, los datos del INE, reflejan un incremento del 36 % en el número de RNPT en España desde el año 1996 al año 2012 (**INE base**), de los cuales se estima que un 1-2 % corresponderían a menores de 32 semanas de edad gestacional (**Tucker y McGuire, 2004**) y según peso al nacimiento un 1,5% serían de muy bajo peso y el 0,7% de extremado bajo peso (Eichenwald y Stark 2008). Los avances en los cuidados obstétricos, como el empleo de corticoides prenatales, y en el mejor manejo en las unidades neonatales ha aumentado la supervivencia de los RNMBPN pero con el consecuente riesgo de aparición de secuelas a largo plazo, secundarias a las patologías propias de su inmadurez y también a las que se derivan de los ingresos prolongados (**García-Muñoz Rodrigo et al. 2015**).

La **base de datos SEN1500**, al igual que otras como la VON o NICHD-NRN, gracias a la recogida pormenorizada de los datos en las distintas unidades neonatales se comportan como **observatorios clínicos** que hacen posible llevar a cabo estudios epidemiológicos.

El Servicio de Neonatología del **Hospital Clínico San Carlos de Madrid** cuenta con una **Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales** altamente cualificada para el manejo de grandes prematuros, y es centro de referencia para el traslado de estos pacientes dentro de la Comunidad de Madrid al tratarse de una Unidad de **nivel III B (Rite García et al. 2013)**.

Por todo lo anterior se consideró de especial interés realizar este estudio sobre la mortalidad y la morbilidad en los RNPT menores de 1500 gramos atendidos en nuestro

Justificación

centro durante un periodo de 10 años (2002-2012). De igual modo, el analizar los datos de morbimortalidad en una cohorte multicéntrica nacional para el estudio comparativo de nuestros datos fue considerado útil a efectos de detectar áreas susceptibles de mejora y servir de base para el desarrollo de propuestas que permitan optimizar la calidad de nuestra práctica clínica y disminuir la variabilidad con otros centros.

III. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

La base de datos SEN 1500 permite **realizar estudios sobre la morbimortalidad** neonatal en prematuros menores de 1500 gramos, **identificar factores pronósticos** y **comparar la variabilidad** entre diferentes centros.

2. OBJETIVOS

2.1 PRINCIPAL

- Analizar la **morbilidad** y **mortalidad** en una cohorte de recién nacidos prematuros de muy bajo peso (RNMBP) durante su estancia en el Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (HCSC) a lo largo de un periodo de diez años (2002-2012).

2.2 SECUNDARIOS

- **Estratificar** los datos de morbimortalidad **según peso, edad gestacional y crecimiento intrauterino normal o retardado.**
- Determinar los **factores pronósticos y de riesgo** para mortalidad y morbilidad grave durante el proceso de atención hospitalaria.
- Establecer y evaluar la **variabilidad** entre la Unidad Neonatal del **HCSC** y otras de similares características pertenecientes a la **SEN1500** mediante análisis comparativo (“*Benchmarking*”), que ha de servir como apoyo para una mejora de la calidad (“*Quality Improvement*”).

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de diseño, periodo y ámbito de estudio: se realizó un estudio de cohorte multicéntrico de recién nacidos pretérmino menores de 1500 gramos de hospitales nacionales pertenecientes a la SEN1500 durante los años 2002-2012.

2. Selección de la población: la población diana fue seleccionada según los criterios de inclusión referidos a continuación y la muestra, así como su tamaño muestral, según los datos de hospitales seleccionados de la base SEN 1500. No se incluyeron datos del Hospital Clínico San Carlos durante los años 2010 y 2011 por ausencia de registros en ese periodo debido a reformas en el centro.

2.1. Criterios de inclusión (población diana): se incluyeron los recién nacidos pretérmino con un peso al nacimiento inferior a 1500gramos de centros procedentes de la SEN 1500, que habían enviado datos durante el periodo de tiempo referido, con una mediana de un número de recién nacidos menores de 1500 gramos mayor o igual a 50 por año.

2.2. Selección de la muestra y tamaño muestral: durante ese periodo de tiempo se reclutaron 12651 RNMBP de un total de 15 centros que cumplían criterios de inclusión, de los cuales 620 fueron incluidos por nuestro centro en la base de datos SEN1500.

3. Recogida de datos

Los datos analizados fueron recogidos de forma prospectiva en el registro SEN 1500, según el Anexo I, a partir de las historias clínicas de estos recién nacidos

prematuros menores de 1500 gramos e introducidos en la base de datos en varios momentos de su estancia en las Unidades Neonatales; al ingreso, a los 28 días de vida, a las 36 semanas de edad corregida y al alta (o éxitus).

4. VARIABLES DEL ESTUDIO: las variables se dividieron en dependientes del resultado principal y aquellas independientes, todas ellas definidas según manual operativo de la SEN 1500 (en Anexo II).

4.1. Dependientes del resultado principal (morbimortalidad)

- **VARIABLES DE MORTALIDAD**, anotando la fecha (día, mes y año) y la edad (en días y horas) de la muerte.

-Mortalidad en sala de partos

-Mortalidad en la Unidad Neonatal.

- **VARIABLES DE MORBILIDAD**

-Síndrome de distrés respiratorio I (SDR I) o Enfermedad de la Membrana Hialina (EMH): fue definido clínicamente como presencia con aire ambiente de presión arterial de oxígeno (PaO₂) menor de 50mmHg o cianosis o necesidad de oxígeno suplementario para mantener una PaO₂ normal y radiológicamente con signos de SDR (volumen pulmonar pequeño con apariencia retículo granular de campos pulmonares con o sin broncograma aéreo). Fueron necesarios ambos criterios para considerar este diagnóstico.

-Neumotórax: cuando se evidenció aire extrapleurales con radiografía de tórax o por toracocentesis (punción con aguja), incluidos aquellos a los que se les hizo

cirugía torácica y más tarde desarrollaron neumotórax. Se excluyeron a los que presentaron aire libre inmediatamente tras la cirugía.

-Hipotensión arterial: cuando en la primera semana de vida los valores de Tensión Arterial Media (TAM) fueron menores de 30 mmHg en dos determinaciones separadas 30 minutos.

-Ductus Arterioso Persistente (DAP): en caso de soplo cardíaco compatible con dicha entidad y/o cortocircuito izquierda-derecha en ecocardiografía Doppler, además de dos o más de los siguientes signos clínicos; pulsos periféricos saltones, precordio hiperactivo, cardiomegalia o edema pulmonar en radiografía, imposibilidad de disminuir parámetros respiratorios (presión, frecuencia respiratoria, fracción inspiratoria de oxígeno) a las 48 horas del nacimiento.

-Enterocolitis necrotizante (ECN): el diagnóstico se basó en la presencia de uno o más signos clínicos (aspirado gástrico bilioso o vómitos, distensión abdominal, sangre visible o sangre oculta en heces sin fisura) y uno o más hallazgos radiológicos (neumatosis intestinal, gas hepatobiliar, neumoperitoneo). También se incluyó el diagnóstico de ECN realizado durante la cirugía o necropsia.

-Perforación gastrointestinal focal (PGF): cuando se cumplieron criterios de enterocolitis necrotizante pero los hallazgos en cirugía o necropsia eran de PGF, definida como perforación focal única con resto de intestino normal.

-Sepsis y/o meningitis bacteriana precoz: aquella que ocurrió antes de las primeras 72 horas de vida, en la que se confirma la presencia de un patógeno

bacteriano en sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido en esos primeros 3 días.

-Sepsis y/o meningitis tardía: cuando se aisló un patógeno bacteriano un hongo en cultivos de sangre o LCR obtenido después del tercer día. En caso de ser dado de alta antes 3er día de vida y no ser ingresado de nuevo antes de los 28 días de vida se consideró “desconocido”.

-Los **patógenos bacterianos** (salvo *Staphylococcus epidermidis*) se definieron según el *Apéndice I* del manual operativo [Tabla 2] y se consideró dicho agente etiológico si se aislaba en hemocultivo o cultivo de líquido cefalorraquídeo obtenidos después del tercer día de vida. Se consideró sepsis por **estafilococo coagulasa negativo** cuando cumplía todas las siguientes condiciones: hemocultivo o cultivo de LCR positivo para dicho germen, signos de infección sistémica (dificultad respiratoria, inestabilidad hemodinámica, apneas, distermia, intolerancia alimentaria) y fue tratado durante 5 o más días con antibióticos intravenosos. Si se aislaban ambos en el mismo episodio, se consideró sepsis por patógeno bacteriano.

Se registró infección por **Candida** spp si se aislaba el hongo en sangre extraída por punción o de vía central después del tercer día.

Tabla 2. Patógenos bacterianos	
1.	<i>Streptococcus β-hemolítico grupo B</i>
2.	<i>Staphylococcus aureus</i>
3.	<i>Enterococcus faecalis (Streptococcus faecalis)</i>
4.	<i>Listeria monocytogenes</i>
5.	<i>Escherichia coli</i>
6.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
7.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
8.	<i>Haemophilus influenzae</i>
9.	<i>Neisseria meningitidis</i>
10.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
11.	<i>Enterobacter cloacae</i>
12.	<i>Proteus mirabilis</i>
13.	<i>Serratia marcescens</i>
14.	<i>Salmonella spp.</i>
15.	<i>Citrobacter spp.</i>

-**Anemia**: cifra de hemoglobina (Hb) o hematocrito (Hto) por debajo de 2 desviaciones estándar de la media para la edad.

-**Hemorragia peri-intraventricular (HIV)**: se consideraron 5 grados según los hallazgos encontrados en la ecografía realizada antes del día 28 de vida.

- Grado 0 - Hemorragia subependimaria o intraventricular.
- Grado 1 - Hemorragia de la matriz germinal (subependimaria).

- Grado 2 - Sangre intraventricular, sin dilatación ventricular.
- Grado 3 - Sangre intraventricular con dilatación ventricular.
- Grado 4 - Hemorragia intraparenquimatosa.

-Leucomalacia periventricular (LMPV): se definió como la afectación de la sustancia blanca periventricular, pudiendo ser “**quística**” cuando se vieron múltiples quistes periventriculares o bien “**ecogénica**” si sólo se observó una lesión hiperecogénica adyacente a los ángulos externos de los ventrículos que persistía más de 15 días.

-Retinopatía de la prematuridad (ROP): cuando se realizó examen oftalmológico y se encontraron hallazgos compatibles con alguno de los grados de ROP.

- Grado 0 - No evidencia de ROP.
- Grado 1 - Presencia de línea de demarcación (+/- vascularización anormal).
- Grado 2 - Presencia de cresta intraretiniana.
- Grado 3 - Presencia de cresta con proliferación fibrovascular extraretiniana.
- Grado 4 - Desprendimiento de retina.

-Defectos congénitos mayores (DCM): se consideraron como tal las anomalías recogidas en *Apéndice II* [Tabla 3] con sus códigos correspondientes. También se incluyeron aquellas que no aparecen en el listado pero que se consideraron la primera causa de muerte o de tratamiento quirúrgico o médico para corregir defectos anatómicos o una disfunción psicológica con alto impacto en la vida.

Se excluyeron de esta definición: Prematuridad extrema, restricción del crecimiento intrauterino, pequeño para la edad gestacional, síndrome de

alcoholismo fetal, hipotiroidismo, infección intrauterina, fisura labial aislada, pie equino-varo, displasia de caderas, anomalías de los miembros, sindactilia, polidactilia, hipospadias, ductus arterioso persistente, hipoplasia pulmonar.

Tabla 3. Anomalías congénitas

Anomalías del sistema nervioso central
Anomalías congénitas del corazón
Anomalías del aparato digestivo
Anomalías génito-urinarias
Anomalías pulmonares
Anomalías linfáticas y vaculares
Otras anomalías cromosómicas
Otras anomalías congénitas

-Displasia broncopulmonar (DBP): definida según los criterios de Jobe y Bancalari como la dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad posconcepcional.

-Supervivencia libre de morbilidad grave: se definió como la ausencia de neumotórax, enterocolitis necrotizante, sepsis tardía, LMPV quística, HIV grados 3-4, y DBP, en los no fallecidos al alta.

4.2. Independientes del resultado principal.

- **Variables demográficas y perinatales**

-**Antropometría neonatal**; se registró el **peso** en gramos, al nacimiento o al ingreso en la UCIN o en necropsia. Se definió **crecimiento intrauterino restringido (CIR) o pequeño para su edad gestacional (PEG)** cuando el peso para la edad estaba por debajo del percentil 10 en las tablas de Olsen.

-**Edad gestacional**; se registraron semanas completas y días (incluido el 0), calculados a partir del primer día de la última menstruación o en caso de no conocerse este dato se procedió a estimación indirecta (ecografía, control obstétrico, examen físico neonatal).

-**Sexo**; masculino o femenino, según fue asignado.

-**Parto múltiple**; en caso afirmativo se anotó el número de orden.

-**Fecundación in vitro (FIV)**; anotando sí o no.

-**Lugar de nacimiento**; en caso de nacer en el centro dónde se realizó el registro se marcó la opción “hospital” y en caso de hacerlo en otro diferente “externo” con institución y lugar de nacimiento.

-**Etnia de la madre**: blanca/caucásica, latinoamericana, negra, gitana, asiática, otra.

-**Edad al ingreso**; en horas de vida, especialmente en ingresos externos.

-**Cuidados prenatales**: si recibió algún cuidado antes de ser hospitalizada previamente al parto, siendo válidos cuatro controles previos.

-**Visita médica prenatal;** cuando la gestante consultó con el pediatra o neonatólogo antes del nacimiento.

-**Esteroides prenatales;** si recibió betametasona, dexametasona o hidrocortisona bien de forma “**parcial**” si el parto ocurrió antes de las 24 horas tras la primera dosis o después de 7 días tras la última dosis, o “**completa**” si el parto fue tras 24 horas de una dosis o antes de 7 días.

-**Antibioterapia materna** preparto; en caso de recibir al menos una dosis de antibióticos en las 24 horas previas al parto.

-**Tipo de parto;** si fue vía **vaginal**, espontáneo o inducido, o mediante **cesárea** electiva o no.

-**Rotura de membranas;** anotando el total de horas con bolsa rota antes de que se produjera el nacimiento. Se establecieron tres grupos: menos de 24 horas, entre 24 y 168 horas, más de 168 horas.

-**Coriarnionitis:** dolor a la palpación uterina, fiebre, leucocitosis, aumento de reactantes de fase aguda, histología placentaria compatible, o cultivo positivo de líquido amniótico.

-**Hipertensión arterial (HTA) materna:** tensión arterial sistólica > 140 mmHg y diastólica > 90 mmHg o bien tensión arterial media > 105 mmHg. Preeclampsia: HTA y proteinuria (30 mg/dl en orina de micción o 300 mg en orina de 24 h) con o sin presencia de edemas. Eclampsia: preeclampsia con convulsiones, coma o ambas.

-**APGAR**; se anotó la puntuación asignada en la sala de partos al 1º minuto y 5 minutos, estableciéndose tres grupos para cada determinación (menor o igual a 3, entre 4 y 6, y más de 6).

-**Temperatura**: se anotaron las del ingreso en la unidad menor de 36°C y la temperatura media en °C

- **Intervenciones en la sala de parto**

-**Oxígeno**; en caso de que recibiera oxígeno suplementario.

-**Presión positiva**; si recibió ventilación con máscara de reanimación o bolsa autoinflable y mascarilla. Se excluyó el uso de estos sistemas si se usaron para administrar CPAP y no respiraciones con presión positiva.

-**Intubación endotraqueal**; se consideró como tal si se intubó al neonato para ventilar pero no en caso de usarlo para aspiración de secreciones.

-**Masaje cardiaco**; en caso de administrarse compresiones externas torácicas para la reanimación.

-**Adrenalina**; cuando se administró durante la reanimación por vía intravenosa, intratraqueal o intracardiaca.

- **Surfactante**; se registró la administración o no de surfactante en sala de partos o inmediatamente después del nacimiento, y también durante la hospitalización en

la UCIN. En el registró se incluyó la edad de la primera dosis en horas y minutos según indicaciones del Anexo II. Tiempo mediano (RIC) en minutos hasta la primera dosis de surfactante según lugar de nacimiento y global en recién nacidos.

- **Índice CRIB** a las 12 horas de vida, según los ítems del Anexo II (peso, edad gestacional, anomalías congénitas, déficit de base, mínima FiO, máxima FiO₂).
- **Intervenciones en la Unidad Neonatal (UN)**

-Soporte respiratorio

- a. **Oxígeno**; administración en cualquier momento tras paritorio.
- b. **CPAP/VM nasal**; cuando se administró presión positiva continua y/o intermitente con dispositivo nasal tras salida de sala de partos.
- c. **Ventilación convencional**; si estuvo con ventilación positiva intermitente con ventilador convencional, frecuencia respiratoria menor de 240 rpm, a través de tubo endotraqueal
- d. **Ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO)**; si el soporte respiratorio del recién nacido requirió ventilación con alta frecuencia, más de 240 ciclos por minuto, a través de tubo endotraqueal.

e. **Duración total de la ventilación mecánica:** se anotaron los días totales de ventilación mecánica convencional más los días de ventilación de alta frecuencia oscilatoria con tubo endotraqueal.

f. **Duración total de la oxigenoterapia:** se indicó el total de días de oxígeno suplementario en el momento del ingreso (365 en caso de permanecer ingresado al año de vida).

-Soporte inotrópico; en caso de usar dopamina, dobutamina o adrenalina para tratamiento de la hipotensión arterial, no con otros fines.

-Intervenciones profilácticas en la UCIN

•**Corticoides para DBP;** si se usaron corticoides posnatales para prevenir o tratar la displasia broncopulmonar crónica, indicando los días de vida al inicio del tratamiento.

•**Indometacina profiláctica:** cuando se usó dicho fármaco después del nacimiento para prevenir la hemorragia intraventricular o ductus arterioso persistente.

-Óxido nítrico inhalado; anotando si se usó y con cuantos días de vida.

-Cierre farmacológico del ductus arterioso persistente: cuando se usó **indometacina o ibuprofeno**, no en caso de usar otras medidas como restricción hídrica o diuréticos exclusivamente.

- **Intervenciones diagnósticas y terapéuticas en la UN**
 - Ligadura DAP** si se realizó tratamiento quirúrgico del ductus arterioso.
 - Cirugía ROP**; cuando se hizo crioterapia de la retina o cirugía con láser.
 - Cirugía ECN**; en caso de haber realizado laparotomía, resección intestinal o drenaje intraperitoneal para enterocolitis necrotizante, sospecha de la misma o perforación intestinal.
 - Cirugía para hidrocefalia**; cuando se colocó válvula de derivación ventrículo-peritoneal , no sólo si se realizaron punciones lumbares o drenajes ventriculares.
 - Otra cirugía mayor**; cualquier cirugía mayor a excepción de la ligadura de ductus, cirugía ocular o de enterocolitis necrotizante (aunque fueran múltiples laparotomías o resecciones intestinales). Tampoco se consideraron cirugía mayor la pilorotomía, la corrección de hernia inguinal (uni o bilateral) ni la circuncisión.
- **Situación a los 28 días de vida:** oxígeno suplementario, ventilación mecánica (CPAP/ VM nasal o ventilación convencional con tubo endotraqueal), nutrición parenteral y peso en gramos.
- **Situación a las 36 semanas de edad posconcepcional:** oxígeno y peso en gramos.

- **Situación al alta (o éxitus):** indicando el fallecimiento en días y horas.
 - **Días de ingreso en UCIN;** sin contar cuidados medios o intermedios.
 - **Ecografía cerebral:** si se hizo a las 40 semanas de edad posconcepcional o al alta y resultados de la misma, normal o anormal (en caso de ventriculomegalia, infarto cerebral, malformaciones u otras alteraciones).
 - **Alimentación al alta:** lactancia materna exclusiva, mixta o artificial.
 - **Oxígeno domiciliario / monitor de apneas:** si precisó oxígeno suplementario o monitor de apneas al alta o en el primer año de vida si permaneció ingresado o falleció ingresado en el momento habitual del alta.
 - **Lugar de alta;** se anotó si el paciente fue transferido a otra institución, por proximidad o necesidad diagnóstico-terapéutica u otros motivos, indicando nombre de destino; al **domicilio** o **fallecido**.
 - **Peso al alta o fallecimiento;** última medición en gramos, antes del momento del alta o del fallecimiento.

5. Método de recogida de datos. Entrada y gestión informática (Anexo III).

Los datos a analizar fueron introducidos prospectivamente por una persona responsable en cada centro (con número de identificación PP/HH/AA/Nº) y remitidos al Centro Informático y Coordinador. Una vez validados por el Coordinador de cada

Grupo (o Nodo), dichos formularios fueron mecanizados en una base de datos especialmente diseñada y archivados en la Unidad asistencial.

6. Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos y, según el diseño del proyecto SEN1500, la identidad de los pacientes permaneció en el ámbito hospitalario en una base disociada y encriptada. En dicho protocolo se contempló la opción de usar los datos para compararlos y establecer la variabilidad entre los centros participantes de la Red. Se aplicaron los principios fundamentales, establecidos en la Declaración de Helsinki de 1967 y en el Convenio del Consejo de Europa de 1994, relativos a derechos humanos y biomedicina, así como los requisitos de la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica y la protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE 298 de 14/12/99).

7. Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo con el *programa SPSS 20.0* de las variables introducidas en la base de datos SEN 1500 por las unidades neonatales seleccionadas, usando *frecuencias absolutas y relativas* para expresar las variables cualitativas, y *estadísticos centrales* para las variables cuantitativas; media o mediana (dependiendo de la simetría en medidas de variabilidad), con sus respectivas medidas

de variabilidad (desviación estándar DE o rango intercuartílico RIC, que comprendió el 50% de la muestra).

Las pruebas estadísticas para las variables cuantitativas fueron bilaterales, rechazando la hipótesis nula con un nivel de significación estadística menor del 5%. Para evaluar la asociación de las variables cualitativas (eventos) se utilizó el test Chi-cuadrado de Pearson (si se cumplieron las hipótesis de dicho test) o el test exacto de Fisher (en caso de no cumplirse). Para las variables cuantitativas el test de la t de Student (HCSC frente al resto) o Anova, si tenía más de dos categorías la variable cualitativa. En el caso de variables expresadas en mediana se utilizó el test de la mediana.

Para calcular la diferencia entre HCSC y el resto de hospitales SEN 1500 en la supervivencia sin morbilidad se ajustó un modelo de regresión logística y se estimó el riesgo relativo ajustado por peso y edad gestacional, junto a su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Los resultados se expresaron como % de incrementos o reducciones relativas de tasas ($RR-1*100$).

Para estudiar los factores pronósticos de mortalidad y comparar ambos grupos (HCSC frente al resto) se ajustó un modelo de riesgos proporcionales de Cox incluyendo las variables biológicamente relevantes (lugar de nacimiento, sexo, embarazo múltiple, edad gestacional, peso al nacimiento, administración de corticoides prenatales, corioamnionitis, puntuación del test de Apgar en minuto 1 y 5, defectos congénitos mayores, HIV grave, LMPV quística, ECN, sepsis precoz, sepsis tardía, SDR y mortalidad en HCSC) y se presentaron las razones de tasas (“Hazard

ratio”, HR) y sus IC95%. La capacidad discriminativa del modelo se estimó con el índice C (= ó > 0,80 una discriminación excelente).

8. Exposición e interpretación de los resultados

Los datos fueron representados en tablas estratificadas por edad gestacional, peso al nacimiento en grupos de 250 gramos y grupo CIR / no CIR exponiendo dos columnas comparativas con los resultados de nuestro centro (HCSC) y los del grupo de referencia SEN 1500.

También se realizaron gráficos radiales con los resultados de las principales variables de mortalidad y morbilidad del estudio para observar la variabilidad de nuestro centro en comparación con el grupo de referencia. En estos gráficos se representó el percentil que ocupó nuestro hospital con respecto a los resultados de las variables del resto de hospitales del estudio, siendo mejor considerados los resultados que presentaron un menor área en el gráfico y viceversa. Para cada variable estudiada se expresó el percentil, la frecuencia en el hospital y la frecuencia o prevalencia mediana y su RIC. La estancia media se ajustó por peso y edad gestacional. El valor del percentil fue indicativo de que ese % presentó un valor igual o inferior a dicho percentil en esa característica del estudio. Las frecuencias de cada variable se pudieron comparar con el resto y observar si el porcentaje de la característica estaba incluido dentro del rango intercuartílico del grupo general.

V. RESULTADOS

Se analizaron los datos de 15 hospitales que cumplían los criterios de inclusión referidos en apartado previo, obteniendo un tamaño muestral total de 12651 recién nacidos menores de 1500 gramos, de los cuales 620 habían sido registrados por el Hospital Clínico San Carlos (HCSC). Con estos últimos se procedió a realizar el análisis comparativo con el resto de recién nacidos, los 12031 pacientes de las otras unidades seleccionadas pertenecientes a la SEN 1500.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

1. Variables demográficas y perinatales

De los 12031 menores de 1500 gramos registrados por las unidades del grupo SEN 1500, la mayor parte de ellos **nacieron en el hospital** (92,4% 11116 pacientes) al igual que los pertenecientes al HCSC (87,1%, 540 pacientes), encontrando un menor porcentaje (inferior al 90%) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en los nacidos en el propio hospital de la cohorte del HCSC en el subgrupo de 750-1000 y en el de 1001-1250 gramos, así como en los subgrupos de menos de 26 y 28-29 semanas de edad gestacional y en el de no CIR. [Tablas 4 a, 4 b y 4 c]

En relación a la **distribución del sexo** de los pacientes se observó una proporción bastante similar de niños y niñas en ambas cohortes, aunque ligeramente superior el número de varones el grupo SEN 1500 (51,1% vs 48,9%), y también con un porcentaje bastante parecido en todos los subgrupos. [Tablas 4 a, 4 b y 4 c]

La **edad gestacional** media fue de 29 semanas de edad gestacional ($DE \pm 3$) igual en ambos grupos, mientras que la mediana fue de 29 con un RIC de 27-32 en el primer

grupo y RIC 27-31 en el segundo [Tabla 4 c]; y la **edad al ingreso en la unidad** registrada en todos los casos fue 0 horas [Tablas 4.1 a, 4.1 b y 4.1 c].

El **peso al nacimiento** del total de pacientes de la cohorte SEN 1500 fue de 1100 gramos (DE \pm 274) y la mediana de 1130 gramos (RIC 890-1340), y en el grupo HCSC de 1082 gramos (DE \pm 284) y mediana 1110 (RIC 851-1340), por lo que no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos [Tablas 4 c]. El 15,7 % del grupo SEN 1500 presentaron un **percentil de peso menor al 10** en las tablas de Olsen, en comparación con el 11,4 % del HCSC, de los cuales la mayoría pertenecían al subgrupo de menos de 750 gramos en ambas cohortes (44,1% y 32,7% respectivamente), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) al comparar ambas. Estratificando por edad gestacional, hubo un menor porcentaje total en el subgrupo de menos de 26 semanas de edad gestacional (11,2 % y 2,9% respectivamente), siendo significativamente menor en HCSC ($p = 0,008$). [Tablas 4 a y 4 b]

Otras de las variables demográficas del registro fue la **etnia de la madre** en la que se observaron diferencias en la distribución. La raza más frecuente en el grupo SEN 1500 fue la caucásica al igual que en grupo HCSC (88 % y 62,7 % respectivamente) pero en otras se observaron importantes diferencias como en el caso de la latinoamericana (22,7% vs 5% en SEN 1500) y otras (12,4% vs 1,8%). La asiática fue la menos frecuente, con valores menores al 1% en ambas cohortes. En nuestro grupo la etnia gitana fue también poco frecuente (0,6% vs 2,2) y en la estratificación de pacientes sólo se registró dicha etnia en el subgrupo de 1251-1500 gramos y en mayores de 30 semanas, mientras que en el grupo SEN 1500 estuvo presente y de forma similar en

todos los subgrupos. En nuestro grupo no se registró ningún caso CIR en la raza asiática, al contrario en el grupo SEN 1500. [Tablas 4.1 a, 4.1 b y 4.1 c]

Entre los antecedentes obstétricos se analizó el **uso parcial o completo de corticoides antenatales** observando que hasta el 18,3% de la cohorte SEN 1500 y el 27,4% del grupo HCSC no habían recibido ninguna dosis y de los que sí habían recibido la mayoría de ellos fue de forma completa (61,4% y 57,2% del total, respectivamente). Los menores de 750 gramos fueron el subgrupo que menos corticoides prenatales habían recibido (23,5%) en la cohorte SEN 1500 mientras que en la del HCSC fue el grupo de 1001-1250 gramos (34,3%); en los subgrupos por edad gestacional el mayor porcentaje que no recibió corticoides fue el de los nacidos con menos de 26 semanas en la cohorte SEN 1500 (24,2%) mientras que en el HCSC todos mantuvieron un porcentaje similar alrededor del 28-29%, salvo los de 26-27 semanas que tuvieron uno menor que el resto (23,4%). Comparando el grupo CIR y no CIR, los primeros tenían un mayor porcentaje de niños que no habían recibido corticoides prenatales en ambas cohortes (21,7% y 35,2%). La diferencia en el grupo que recibió corticoides en ambas cohortes fue significativa ($p < 0,05$) en todos los subgrupos salvo en el de menos de 750 gramos y en el menos de 26 semanas. [Tablas 4 a, 4 b y 4 c]

Las madres con **HTA** tuvieron una frecuencia similar en ambas cohortes, 17,7% y 16% respectivamente y también en la estratificación fueron similares los porcentajes en los subgrupos de peso, mientras que en la distribución por edad gestacional hubo menor porcentaje en menores de 26 semanas (6,3% en grupo SEN; 9,7% en grupo HCSC) y

más en los de 30 o más semanas (23,1% y 20,5%); esta diferencia fue mayor al comparar grupo CIR (31,8% y 29,3%) y no CIR (11% y 13,1%). [Tablas 4 a, 4 b y 4 c]

Otra variable independiente del resultado fue la utilización de **cuidados prenatales**, que se dieron en la mayoría de las madres de estos recién nacidos prematuros (89,2% en SEN 1500 y 94,3% en HCSC). Al analizar estos datos se encontraron diferencias significativas en el subgrupo 1251-1500 (3714 pacientes 90% vs 212 pacientes 97,7%; $p < 0,001$), en el de 26-27 semanas de edad gestacional (1828 86,9% vs 121 95,3%; $p < 0,006$) y en igual o más de 30 semanas (4598 91% vs 216 98,2%; $p < 0,001$), también en CIR y no CIR (3438 91,4% vs 130 98,5%; $p < 0,004$ y 6733 88,3% vs 452 93,2%; $p < 0,001$). [Tablas 4.1 a, 4.1 b y 4.1 c]

Existieron antecedentes de **FIV** en una proporción similar de pacientes en ambas cohortes; el 18,5 % en grupo SEN 1500 y 16,7 % en la del HCSC, siendo más frecuente en el subgrupo de mayor peso (20,4% y 21,8% respectivamente). Sólo hubo diferencias significativas entre ambas cohortes en el subgrupo CIR ($p < 0,034$) que tuvo un porcentaje 17,9% frente al 10,7 % respectivamente. [Tablas 4.1 a, 4.1 b y 4.1 c]

Existió antecedente de **corioamnionitis** en el 16% de los casos en el grupo SEN 1500 y considerablemente más en el grupo HCSC (alcanzando un 25,5 %), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en el grupo de 1251-1500 gramos (9,8% SEN vs 22,7% HCSC), en grupo de 30 o más semanas de edad gestacional (5,3 % vs 16,7% $p < 0,001$) y en grupo no CIR (21,5 % y 30,2% $p < 0,011$). [Tablas 4 a, 4 b y 4 c]

La duración del tiempo de **rotura de membranas** fue similar en ambas cohortes, y el tiempo más frecuente menor a 24 horas (80,9 % y 81,7%) y poco habitual la duración mayor a 168 horas (7% y 6,1%). Sólo hubo diferencias significativas ($p = 0,020$) en el grupo 28-29 semanas que registró un 77,1 % vs 86,5% de rotura menor de 24 horas, 13,2% vs 8% entre 24-168hs y 9,7 % vs 5,5% de más 168 horas. [Tablas 4.1 a, 4.1 b y 4.1 c]

Respecto al uso de **antibióticos previos al parto** fue más frecuente en el grupo SEN 1500 (50,7% con 5554 casos registrados) que en grupo HCSC donde se registraron 234 casos (38,4%), observando cifras más altas en el subgrupo de menos de 26 semanas (60,1%) y siendo bastante similares en subgrupos de peso. En el análisis comparativo se observaron diferencias significativas en el subgrupo de menos de 750 gramos (54,1 % vs 41% $p = 0,011$) en el de 1001-1250 (50,3% vs 37,3% $p = 0,002$) y en el de 1250-1500 (48,4 % vs 33,6%, $p < 0,001$). También en la estratificación por edad gestacional, sobre todo en los subgrupos 26-27 semanas (60,5 vs 42,1% $p = 0,00$) y en 30 semanas (41,6% vs 25,1% $p < 0,001$), y en los subgrupos CIR/no CIR con 35,9% vs 15,3 % y 58% vs 45% ($p < 0,001$), respectivamente. [Tablas 4.1 a, 4.1 b y 4.1 c]

El **nacimiento por cesárea** fue el más frecuente (67,5 %) en grupo SEN 1500 y también en el grupo HCSC (71,6%); estas cifras fueron superiores al 90% en los grupos de mayor edad gestacional y mayor peso, con una diferencia estadísticamente significativa al comparar ambas cohortes ($p < 0,001$); también en el grupo CIR se alcanzaron cifras del 93,9% en HCSC. [Tablas 4 a, 4 b y 4 c]

Se registraron 4399 (36,6%) **partos múltiples** en el grupo SEN 1500 y un total de 252 (40,6%) en el HCSC, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en subgrupo de menos de 750 gramos y en el de 1251-1500 gramos, así como en el de niños con CIR. [Tablas 4 a, 4 b y 4 c]

Las **malformaciones congénitas** fueron referidas en el 6,7% (809 pacientes) y 3,9% (24 casos) de ambas cohortes; de las cuales la más frecuentes en el primer grupo fueron las cardíacas (43,4%) seguidas de las de aparato digestivo y genitourinario (16,8 % y 15,9% respectivamente); por el contrario en HCSC lo más frecuente fueron las de aparato digestivo (29,2%), las cardiológicas (25%) y las cromosómicas (20,8%). Hubo diferencias estadísticamente significativas entre las cardiológicas del HCSC en el subgrupo de 28-29 semanas ($p = 0,0399$) en el que se observó solo un caso (11,1% del total) y grupo SEN 1500 en el que se reportaron hasta un 46,2% (90 casos); también se demostró diferencia significativa en el subgrupo de los no CIR ($p = 0,011$) con 17,6% en HCSC vs 49,1% SEN 1500. Las malformaciones digestivas registradas en el HCSC fueron más frecuentes en el subgrupo de menor peso y en el de menor edad gestacional, con diferencia significativa ($p < 0,001$) en comparación con el grupo SEN 1500; al igual que en el subgrupo de 28-29 semanas y en el no CIR (44,4 % vs 11,8% y 41,2% vs 14,4% respectivamente). En las anomalías cromosómicas registradas también se encontraron diferencias con valor significativo en ambas cohortes, concretamente en el subgrupo de 1251-1500 gramos (8,5% grupo SEN vs 30% grupo HCSC), dentro del subgrupo de 26-27semanas (3,1% vs 25%) y en el de 30 semanas (12,3% vs 37,5%); aunque la diferencia más llamativa fue al comparar del grupo no CIR 2,3% vs 17,6%.

En el resto de malformaciones congénitas registradas no hubo diferencias reseñables.

[Tablas 4 a, 4 b y 4 c]

Tabla 4 a Características demográficas y perinatales según peso al nacimiento en gramos, n (%)										
	Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	< 750 (N=1658)	< 750 (N=101)	751-1000 (N=2774)	751-1000 (N=156)	1001-1250 (N=3268)	1001-1250 (N=145)	1251-1500 (N=4331)	1251-1500 (N=218)
Nacidos en hospital	11116 (92.4)	540 (87.1)	1531 (92.3)	89 (88.1)	2506 (90.3)	131 (84)	3016 (92.3)	122 (84.1)	4063 (93.8)	198 (90.8)
Hombres	6145 (51.1)	303 (48.9)	806 (48.6)	52 (51.5)	1476 (53.2)	73 (46.8)	1667 (51)	71 (49)	2196 (50.7)	107 (49.1)
Bajo peso en ≤30 semanas*	1290 (15.7)	54 (11.4)	700 (44.1)	32 (32.7)	479 (19.1)	19 (12.9)	111 (4.8)	3 (2.5)	-	-
Esteroides antenatales										
Completos	7137 (61.4)	349 (57.2)	852 (53.2)	53 (52.5)	1695 (63)	98 (64.5)	2049 (64.7)	72 (50.3)	2541 (60.9)	126 (58.9)
Parciales	2369 (20.4)	94 (15.4)	375 (23.4)	21 (20.8)	590 (21.9)	21 (13.8)	627 (19.8)	22 (15.4)	777 (18.6)	30 (14)
No esteroides	2127 (18.3)	167 (27.4)	376 (23.5)	27 (26.7)	407 (15.1)	33 (21.7)	491 (15.5)	49 (34.3)	853 (20.5)	58 (27.1)
HTA	625 (17.7)	33 (16.4)	88 (18.4)	6 (20)	150 (18.5)	8 (16.3)	165 (18.2)	6 (12.8)	222 (16.6)	13 (17.3)
Corioamnionitis	572 (16.1)	51 (25.5)	138 (28.9)	8 (26.7)	173 (21.3)	16 (32.7)	129 (14.1)	10 (21.7)	132 (9.8)	17 (22.7)
Cesárea	8123 (67.5)	444 (71.6)	896 (54)	53 (52.5)	1863 (67.2)	101 (64.7)	2357 (72.1)	110 (75.9)	3007 (69.4)	180 (82.6)
Nacimiento múltiple	4399 (36.6)	252 (40.6)	526 (31.8)	43 (42.6)	851 (30.7)	49 (31.4)	1232 (37.7)	52 (35.9)	1790 (41.4)	108 (49.5)
Malformación congénita	809 (6.7)	24 (3.9)	91 (5.5)	3 (3)	188 (6.8)	3 (1.9)	223 (6.8)	8 (5.5)	307 (7.1)	10 (4.6)
	N=809	N=24	N=91	N=3	N=188	N=3	N=223	N=8	N=307	N=10
SNC	59 (7.3)	1 (4.2)	6 (6.6)	-	14 (7.4)	-	16 (7.2)	-	23 (7.5)	1 (10)
Corazón	351 (43.4)	6 (25)	38 (41.8)	1 (33.3)	77 (41)	1 (33.3)	106 (47.5)	2 (25)	130 (42.3)	2 (20)
Ap. digestivo	136 (16.8)	7 (29.2)	13 (14.3)	3 (100)	28 (14.9)	-	42 (18.8)	2 (25)	53 (17.3)	2 (20)
Ap. genitourinario	129 (15.9)	4 (16.7)	13 (14.3)	-	30 (16)	1 (33.3)	31 (13.9)	2 (25)	55 (17.9)	1 (10)
Cromosómicas	69 (8.5)	5 (20.8)	5 (5.5)	-	18 (9.6)	1 (33.3)	20 (9)	1 (12.5)	26 (8.5)	3 (30)
Otras	79 (9.8)	3 (12.5)	10 (11)	-	21 (11.2)	-	20 (9)	1 (12.5)	28 (9.1)	2 (20)
Pulmonares	28 (3.5)	-	3 (3.3)	-	10 (5.3)	-	6 (2.7)	-	9 (2.9)	-
Linfáticas	50 (6.2)	1 (4.2)	6 (6.6)	-	10 (5.3)	-	17 (7.6)	1 (12.5)	17 (5.5)	-
Vasculares										
Letales	20 (2.5)	-	3 (3.3)	-	3 (1.6)	-	6 (2.7)	-	8 (2.6)	-

*Bajo peso para edad gestacional ≤30 semanas según el Percentil 10 de las tablas de Olsen

Tabla 4 b Características demográficas y perinatales según edad gestacional en semanas, n (%)

	Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	< 26 (N=1545)	< 26 (N=107)	26-27 (N=2218)	26-27 (N=127)	28-29 (N=2956)	28-29 (N=165)	≥30 (N=5312)	≥30 (N=221)
Nacidos en Hospital	11116 (92.4)	540 (87.1)	1393 (90.2)	89 (83.2)	1989 (89.7)	107 (84.3)	2729 (92.3)	139 (84.2)	5005 (94.2)	205 (92.8)
Hombres	6145 (51.1)	303 (48.9)	907 (58.7)	62 (57.9)	1178 (53.1)	63 (49.6)	1550 (52.4)	74 (44.8)	2510 (47.3)	104 (47.1)
Bajo peso en ≤30 semanas*	1290 (15.7)	54 (11.4)	168 (11.2)	3 (2.9)	308 (13.9)	17 (13.4)	463 (15.7)	19 (11.5)	351 (22.9)	15 (19.5)
Esteroides										
Completos	7137 (61.4)	349 (57.2)	676 (45.3)	53 (49.5)	1309 (60.8)	77 (62.1)	1904 (66.4)	89 (54.6)	3248 (63.4)	130 (60.2)
Parciales	2369 (20.4)	94 (15.4)	410 (27.5)	23 (21.5)	490 (22.8)	18 (14.5)	581 (20.3)	27 (16.6)	888 (17.3)	26 (12)
No esteroides	2127 (18.3)	167 (27.4)	405 (27.2)	31 (29)	353 (16.4)	29 (23.4)	382 (13.3)	47 (28.8)	987 (19.3)	60 (27.8)
HTA	625 (17.7)	33 (16.4)	28 (6.3)	3 (9.7)	74 (11.1)	5 (13.9)	158 (18.8)	9 (16.1)	365 (23.1)	16 (20.5)
Corioamnionitis	572 (16.1)	51 (25.5)	172 (38.6)	15 (48.4)	182 (27.3)	10 (27.8)	134 (15.8)	13 (23.6)	84 (5.3)	13 (16.7)
Cesárea	8123 (67.5)	444 (71.6)	535 (34.6)	38 (35.5)	1372 (61.9)	84 (66.1)	2061 (69.7)	123 (74.5)	4155 (78.2)	199 (90)
Nacimiento múltiple	4399 (36.6)	252 (40.6)	479 (31.1)	42 (39.3)	678 (30.7)	39 (30.7)	1014 (34.3)	65 (39.4)	2228 (42)	106 (48)
Malformación congénita	809 (6.7)	24 (3.9)	61 (4)	3 (2.8)	98 (4.4)	4 (3.1)	195 (6.6)	9 (5.5)	455 (8.6)	8 (3.6)
	N=809	N=24	N=61	N=3	N=98	N=4	N=195	N=9	N=455	N=8
SNC	59 (7.3)	1 (4.2)	3 (4.9)	-	7 (7.1)	-	12 (6.2)	1 (11.1)	37 (8.1)	-
Corazón	351 (43.4)	6 (25)	29 (47.5)	1 (33.3)	49 (50)	1 (25)	90 (46.2)	1 (11.1)	183 (40.2)	3 (37.5)
Ap. digestivo	136 (16.8)	7 (29.2)	10 (16.4)	3 (100)	12 (12.2)	-	23 (11.8)	4 (44.4)	91 (20)	-
Ap. genitourinario	129 (15.9)	4 (16.7)	5 (8.2)	-	10 (10.2)	1 (25)	36 (18.5)	1 (11.1)	78 (17.1)	2 (25)
Cromosómicas	69 (8.5)	5 (20.8)	1 (1.6)	-	3 (3.1)	1 (25)	9 (4.6)	1 (11.1)	56 (12.3)	3 (37.5)
Otras	79 (9.8)	3 (12.5)	4 (6.6)	-	12 (12.2)	1 (25)	24 (12.3)	1 (11.1)	39 (8.6)	1 (12.5)
Pulmonares	28 (3.5)	-	1 (1.6)	-	8 (8.2)	-	5 (2.6)	-	14 (3.1)	-
Linfáticas	50 (6.2)	1 (4.2)	5 (8.2)	-	9 (9.2)	1 (25)	13 (6.7)	-	23 (5.1)	-
Vasculares										
Letales	20 (2.5)	-	4 (6.6)	-	-	-	6 (3.1)	-	10 (2.2)	-

*Bajo peso para edad gestacional ≤30 semanas según el Percentil 10 de las tablas de Olsen

Tabla 4 c Características demográficas y perinatales CIR / no CIR, n (%)

	Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	CIR (N=3952)	CIR (N=132)	No CIR (N=8038)	No CIR (N=486)
Nacidos en Hospital	11116 (92.4)	540 (87.1)	3736 (94.5)	122 (92.4)	7343 (91.4)	416 (85.6)
Hombres	6145 (51.1)	303 (48.9)	1982 (50.2)	62 (47)	4135 (51.4)	239 (49.2)
Peso al nacimiento						
media (DE)	1100 (274)	1082 (284)	1088 (300)	1040 (309)	1109 (257)	1095 (275)
mediana (RIC)	1130 (890-1340)	1110 (851-1340)	1140 (850-1350)	1080 (755-1340)	1130 (900-1340)	1130 (870-1340)
Edad gestacional						
media (DE)	29 (3)	29 (3)	32 (3)	31 (3)	28 (2)	28 (2)
mediana (RIC)	29 (27-32)	29 (27-31)	32 (30-34)	32 (29-33)	29 (27-30)	28 (26-30)
Esteroides antenatales						
Completos	7137 (61.4)	349 (57.2)	2357 (62)	68 (53.1)	4777 (61.3)	281 (58.5)
Parciales	2369 (20.4)	94 (15.4)	622 (16.4)	15 (11.7)	1744 (22.4)	79 (16.5)
No esteroides	2127 (18.3)	167 (27.4)	824 (21.7)	45 (35.2)	1271 (16.3)	120 (25)
HTA	625 (17.7)	33 (16.4)	361 (31.8)	12 (29.3)	264 (11)	21 (13.1)
Corioamnionitis	572 (16.1)	51 (25.5)	52 (4.5)	3 (7.3)	515 (21.5)	48 (30.2)
Cesárea	8123 (67.5)	444 (71.6)	3311 (83.8)	124 (93.9)	4809 (59.8)	320 (65.8)
Nacimiento múltiple	4399 (36.6)	252 (40.6)	1433 (36.3)	43 (32.6)	2959 (36.9)	207 (42.6)
Malformación congénita	809 (6.7)	24 (3.9)	377 (9.5)	7 (5.3)	432 (5.4)	17 (3.5)
	N=809	N=24	N=377	N=7	N=432	N=17
SNC	59 (7.3)	1 (4.2)	34 (9)	-	25 (5.8)	1 (5.9)
Corazón	351 (43.4)	6 (25)	139 (36.9)	3 (42.9)	212 (49.1)	3 (17.6)
Ap. digestivo	136 (16.8)	7 (29.2)	74 (19.6)	-	62 (14.4)	7 (41.2)
Ap. genitourinario	129 (15.9)	4 (16.7)	71 (18.8)	2 (28.6)	58 (13.4)	2 (11.8)
Cromosómicas	69 (8.5)	5 (20.8)	59 (15.6)	2 (28.6)	10 (2.3)	3 (17.6)
Otras	79 (9.8)	3 (12.5)	23 (6.1)	1 (14.3)	56 (13)	2 (11.8)
Pulmonares	28 (3.5)	-	9 (2.4)	-	19 (4.4)	-
Linfáticas	50 (6.2)	1 (4.2)	15 (4)	-	35 (8.1)	1 (5.9)
Vasculares						
Letales	20 (2.5)	-	12 (3.2)	-	8 (1.9)	-

*Bajo peso para edad gestacional ≤30 semanas según el Percentil 10 de las tablas de Olsen

Se registró **visita médica prenatal por neonatólogo o pediatra** en el 22,7 % de los casos grupo SEN y en el 13,8% del HCSC, con una distribución por peso y edad gestacional bastante similar salvo en algunos que fue menor el porcentaje en nuestro grupo como en de menores de 750 gramos (30,3% vs 6,9% p 0,006), en menores de 26 semanas (27,9% vs 10,3% p 0,015), y en el subgrupo no CIR que también hubo diferencias (22,2 vs 14,2% p 0,015). [Tablas 4.1 a, 4.1 b y 4.1 c]

Respecto a la hipotermia al ingreso en la unidad (**temperatura menor a 36°C**) fue del 50,1 % en el grupo SEN 1500 y de 41,1% en nuestro grupo, sin diferencias significativas en el análisis comparativo estratificado [Tablas 4.1 a, 4.1 b y 4.1 c]. La **temperatura media al ingreso** fue de 35,8C (DE \pm 0,8) en el grupo SEN 1500 y de 36°C (DE \pm 0,8) en el HCSC, registrándose cifras más bajas en los de menor peso (35,3°C y 34,5°C, respectivamente) sin observarse diferencias llamativas al estratificar por edad gestacional y CIR / no CIR. [Tablas 5 a, 5 b y 5 c]

Tabla 4.1 a Otras características demográficas y perinatales según peso al nacimiento en gramos, n (%)

	Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	< 750 (N=1658)	< 750 (N=101)	751-1000 (N=2774)	751-1000 (N=156)	1001-1250 (N=3268)	1001-1250 (N=145)	1251-1500 (N=4331)	1251-1500 (N=218)
Etnia de la madre										
Blanca / caucásica	7519 (88.8)	307 (62.7)	969 (85.8)	46 (61.3)	1785 (88.9)	80 (62.5)	1999 (88.4)	64 (57.1)	2766 (90.1)	117 (66.9)
Lantinoamericana	423 (5)	111 (22.7)	68 (6)	17 (22.7)	110 (5.5)	30 (23.4)	126 (5.6)	28 (25)	119 (3.9)	36 (20.6)
Negra	129 (1.5)	5 (1)	40 (3.5)	1 (1.3)	21 (1)	2 (1.6)	38 (1.7)	1 (0.9)	30 (1)	1 (0.6)
Gitana	184 (2.2)	3 (0.6)	24 (2.1)	-	50 (2.5)	-	39 (1.7)	-	71 (2.3)	3 (1.7)
Asiática	66 (0.8)	3 (0.6)	14 (1.2)	1 (1.3)	16 (0.8)	1 (0.8)	15 (0.7)	1 (0.9)	21 (0.7)	-
Otra	150 (1.8)	61 (12.4)	15 (1.3)	10 (13.3)	27 (1.3)	15 (11.7)	44 (1.9)	18 (16.1)	64 (2.1)	18 (10.3)
Cuidados prenatales	10202 (89.2)	584 (94.3)	1372 (87.2)	92 (91.1)	2324 (88.9)	144 (92.3)	2792 (89.5)	136 (93.8)	3714 (90)	212 (97.7)
FIV	2061 (18.5)	102 (16.7)	273 (18)	17 (17.9)	400 (15.5)	18 (11.6)	576 (18.9)	20 (13.9)	812 (20.4)	47 (21.8)
Rotura de membranas										
<24h	8862 (80.9)	496 (81.7)	1188 (80.4)	82 (82.8)	2033 (80.2)	112 (74.2)	2398 (80.6)	120 (84.5)	3243 (81.8)	182 (84.7)
24-168h	1326 (12.1)	74 (12.2)	207 (14)	13 (13.1)	301 (11.9)	24 (15.9)	357 (12)	13 (9.2)	461 (11.6)	24 (11.2)
>168h	766 (7)	37 (6.1)	82 (5.6)	4 (4)	201 (7.9)	15 (9.9)	221 (7.4)	9 (6.3)	262 (6.6)	9 (4.2)
Antibióterapia materna parto	5554 (50.7)	234 (38.4)	804 (54.1)	41 (41)	1346 (52.8)	67 (44.7)	1493 (50.3)	53 (37.3)	1911 (48.4)	73 (33.6)
Visita médica pediátrica neonatal	2008 (22.7)	27 (13.8)	367 (30.3)	2 (6.9)	489 (23.8)	7 (13.2)	529 (22.2)	10 (22.2)	623 (19.4)	8 (11.6)
Edad al ingreso en la unidad (horas) *	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Temperatura ingreso <36°C	2314 (50.1)	23 (41.1)	403 (66.2)	3 (100)	591 (54.7)	3 (27.3)	585 (47.3)	7 (46.7)	735 (43.4)	10 (37)

* mediana (RIC)

Tabla 4.1 b Otras características demográficas y perinatales según edad gestacional en semanas, n (%)

	Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	<26 (N=1545)	< 26 (N=107)	26-27 (N=2218)	26-27 (N=127)	28-29 (N=2956)	28-29 (N=165)	≥30 (N=5312)	≥30 (N=221)
Etnia de la madre										
Blanca / caucásica	7519 (88.8)	307 (62.7)	913 (84.8)	48 (61.5)	1387 (86.9)	64 (59.8)	1856 (87.7)	82 (62.1)	3363 (91.4)	113 (65.3)
Lantinoamericana	423 (5)	111 (22.7)	73 (6.8)	25 (32.1)	105 (6.6)	25 (23.4)	109 (5.2)	29 (22)	136 (3.7)	32 (18.5)
Negra	129 (1.5)	5 (1)	37 (3.4)	-	26 (1.6)	1 (0.9)	33 (1.6)	3 (2.3)	33 (0.9)	1 (0.6)
Gitana	184 (2.2)	3 (0.6)	25 (2.3)	-	45 (2.8)	-	48 (2.3)	-	66 (1.8)	3 (1.7)
Asiática	66 (0.8)	3 (0.6)	16 (1.5)	1 (1.3)	10 (0.6)	1 (0.9)	18 (0.9)	-	22 (0.6)	1 (0.6)
Otra	150 (1.8)	61 (12.4)	13 (1.2)	4 (5.1)	24 (1.5)	16 (15)	52 (2.5)	18 (13.6)	61 (1.7)	23 (13.3)
Cuidados prenatales	10202 (89.2)	584 (94.3)	1256 (85.9)	92 (86)	1828 (86.9)	121 (95.3)	2520 (89.7)	155 (93.9)	4598 (91)	216 (98.2)
FIV	2061 (18.5)	102 (16.7)	236 (16.7)	20 (20)	329 (15.9)	15 (11.8)	491 (17.9)	27 (16.5)	1005 (20.4)	40 (18.3)
Rotura de membranas										
<24h	8862 (80.9)	496 (81.7)	1023 (75.6)	78 (75)	1514 (74.7)	93 (75.6)	2066 (77.1)	141 (86.5)	4259 (87)	184 (84.8)
24-168h	1326 (12.1)	74 (12.2)	226 (16.7)	19 (18.3)	316 (15.6)	15 (12.2)	354 (13.2)	13 (8)	430 (8.8)	27 (12.4)
>168h	766 (7)	37 (6.1)	105 (7.8)	7 (6.7)	198 (9.8)	15 (12.2)	259 (9.7)	9 (5.5)	204 (4.2)	6 (2.8)
Antibióterapia materna parto	5554 (50.7)	234 (38.4)	848 (61.1)	59 (55.7)	1225 (60.5)	51 (42.1)	1469 (54.5)	69 (42.3)	2012 (41.6)	55 (25.1)
Visita médica pediátrica neonatal	2008 (22.7)	27 (13.8)	313 (27.9)	4 (10.3)	401 (24.3)	7 (16.7)	497 (22.9)	7 (17.9)	797 (20.4)	9 (11.8)
Edad al ingreso en la unidad (horas) *	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Temperatura ingreso <36°C	2314 (50.1)	23 (41.1)	371 (62.4)	3 (60)	425 (48.7)	2 (25)	553 (49.4)	8 (66.7)	965 (47.4)	10 (32.3)

* Mediana (RIC)

Tabla 4.1 c		Otras características demográficas y perinatales CIR / no CIR, n					
	Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	CIR (N=3952)	CIR (N=132)	No CIR (N=8038)	No CIR (N=486)	
Etnia de la madre							
Blanca / caucásica	7519 (88.8)	307 (62.7)	2486 (91)	62 (61.4)	5016 (87.8)	245 (63)	
Lantinoamericana	423 (5)	111 (22.7)	107 (3.9)	15 (14.9)	311 (5.4)	96 (24.7)	
Negra	129 (1.5)	5 (1)	30 (1.1)	2 (2)	99 (1.7)	3 (0.8)	
Gitana	184 (2.2)	3 (0.6)	45 (1.6)	1 (1)	139 (2.4)	2 (0.5)	
Asiática	66 (0.8)	3 (0.6)	17 (0.6)	-	49 (0.9)	3 (0.8)	
Otra	150 (1.8)	61 (12.4)	48 (1.8)	21 (20.8)	102 (1.8)	40 (10.3)	
Cuidados prenatales	10202 (89.2)	584 (94.3)	3438 (91.4)	130 (98.5)	6733 (88.3)	452 (93.2)	
FIV	2061 (18.5)	102 (16.7)	654 (17.9)	14 (10.7)	1404 (18.8)	86 (18)	
Rotura de membranas							
<24h	8862 (80.9)	496 (81.7)	3352 (92.2)	120 (91.6)	5488 (75.3)	374 (78.9)	
24-168h	1326 (12.1)	74 (12.2)	205 (5.6)	9 (6.9)	1119 (15.3)	65 (13.7)	
>168h	766 (7)	37 (6.1)	80 (2.2)	2 (1.5)	684 (9.4)	35 (7.4)	
Antibióterápia materna preparto	5554 (50.7)	234 (38.4)	1293 (35.9)	20 (15.3)	4249 (58)	214 (45)	
Visita médica pediátrica neonatal	2008 (22.7)	27 (13.8)	681 (23.6)	4 (12.5)	1320 (22.2)	23 (14.2)	
Edad al ingreso en la unidad (horas) *	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	
Temperatura ingreso <36°C	2314 (50.1)	23 (41.1)	811 (54.8)	3 (37.5)	1498 (47.8)	20 (41.7)	

* Mediana (RIC)

2. Test de Apgar e intervenciones terapéuticas en sala de partos

La **puntuación del Test de Apgar** asignada a estos prematuros **en el primer minuto** fue *superior a 6* en más de la mitad de los casos del grupo SEN 1500 (54,4%) y del 45,4% en el de HCSC, mientras que la puntuación *inferior a 4* mostró mayor diferencia entre ambas cohortes (13,1 % y 24,8% respectivamente). Al estratificar a los pacientes, las puntuaciones más bajas se encontraron en los grupos de menor edad gestacional y menor peso al nacimiento aumentando el resultado del Test de Apgar a medida que aumentaban dichos parámetros. A los 5 minutos el 86,9 % de los pacientes del grupo SEN y el 79,3% del HCSC ya presentaban un APGAR superior a 6 y sólo un 2,6% y un 4,8% mantenían puntuación menor a 4; de los que presentaban puntuaciones menores de

6 la mayor parte eran los de menos 750 gramos y menos 26 semanas de edad gestacional [Tablas 5 a, 5 b y 5 c]

Globalmente en nuestro grupo HCSC casi a la mitad de los pacientes (46,8%) no se les realizó ningún tipo de intervención en paritorio en comparación con el 25,2 % del grupo SEN 1500, lo cual determinó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en todos los subgrupos a excepción del de menores de 750 gramos. De estas intervenciones las más realizadas fueron la **administración de oxígeno en paritorio**, 72,1 % en grupo SEN y 50,7 % en HCSC , encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$) en todos los subgrupos de edad gestacional, peso y CIR/no CIR a excepción del de menores de 750 gramos. La segunda en frecuencia en el grupo SEN fue el **uso de presión positiva** (53,7 % vs 25,4 % HCSC) mientras que en el grupo HCSC fue la **intubación orotraqueal** (39,7% vs 35,5 % SEN 1500; con $p < 0,05$ en los menores 750 gramos). La administración de **surfactante en la sala de partos** fue ligeramente superior en nuestro grupo pero sin diferencias estadísticamente significativas (10,8% vs 7,7%). El **masaje cardiaco y la adrenalina** se registraron en un número similar de casos, sin encontrar tampoco diferencias significativas en esta variable. En la estratificación por peso y edad gestacional, comparando ambas cohortes se observó que la intubación orotraqueal fue más frecuente en menores de 750 gramos (70,8% vs 82,2%, $p 0,014$) y en el subgrupo de menores de 26 semanas pero en este sin diferencia significativa (75,5% vs 82,2% $p 0,114$). También fue más frecuente el masaje cardiaco en nuestra cohorte (8,5% vs 12,9%) y más en los en menores de 750 gramos, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (9,8% vs 15%). La administración de adrenalina, fue significativamente más frecuente en nuestra cohorte al comparar el

subgrupo de 26 semanas (13,1% vs 7,1% p 0,024) y también mayor pero sin diferencia significativa en los de menor peso (10,9% vs 6,7%). El uso de surfactante, también más frecuente en subgrupos de menor edad gestacional y peso al nacimiento, fue de 16% vs 21,1% (SEN vs HCSC) en menores de 750 gr y 17,9 % vs 22,6% en subgrupo de menos de 26 semanas. Al comparar CIR y no CIR, las intervenciones fueron más frecuentes en el segundo subgrupo pero sin diferencias significativas en ambas cohortes. [Tablas 5 a, 5 b y 5 c]

La indometacina profiláctica se administró en el 6,6 % de los pacientes registrados en el grupo SEN 1500 y sólo en 0,3 % del HCSC, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en todos los subgrupos salvo en el de 30 o más; estos dos casos del HCSC fueron no CIR, en la estratificación por subgrupos [Tablas 5 a, 5 b y 5 c]

Tabla 5 a		Apgar e intervenciones terapéuticas en sala de partos según peso al nacimiento en gramos, n (%)									
		Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	< 750 (N=1658)	< 750 (N=101)	751-1000 (N=2774)	751-1000 (N=156)	1001-1250 (N=3268)	1001-1250 (N=145)	1251-1500 (N=4331)	1251-1500 (N=218)
Apgar											
1 minuto	<4	1545 (13.1)	150 (24.8)	531 (33.6)	50 (50)	454 (16.7)	50 (33.3)	314 (9.8)	26 (18.4)	246 (5.8)	24 (11.3)
	4 y 6	3816 (32.4)	180 (29.8)	678 (42.9)	32 (32)	1108 (40.9)	51 (34)	1036 (32.3)	41 (29.1)	994 (23.3)	56 (26.3)
	>6	6408 (54.4)	274 (45.4)	371 (23.5)	18 (18)	1149 (42.4)	49 (32.7)	1860 (57.9)	74 (52.5)	3028 (70.9)	133 (62.4)
5 minuto	<4	298 (2.6)	29 (4.8)	143 (9.3)	11 (11.1)	87 (3.2)	8 (5.3)	38 (1.2)	4 (2.8)	30 (0.7)	6 (2.8)
	4 y 6	1231 (10.5)	97 (16)	377 (24.5)	25 (25.3)	376 (14)	34 (22.4)	268 (8.4)	14 (9.9)	210 (4.9)	24 (11.2)
	>6	10141 (86.9)	482 (79.3)	1018 (66.2)	63 (63.6)	2216 (82.7)	110 (72.4)	2894 (90.4)	124 (87.3)	4013 (94.4)	185 (86)
Intervenciones en sala de partos											
	<i>Oxígeno</i>	8568 (72.1)	314 (50.7)	1435 (87.5)	86 (85.1)	2327 (84.7)	89 (57.4)	2346 (72.5)	70 (48.3)	2460 (57.7)	69 (31.7)
	<i>Ambú</i>	6394 (53.7)	157 (25.4)	1103 (67.3)	37 (36.6)	1837 (67)	47 (30.1)	1730 (53.4)	33 (22.9)	1724 (40.2)	40 (18.3)
	<i>Intubación</i>	4244 (35.5)	246 (39.7)	1164 (70.8)	83 (82.2)	1489 (54)	82 (52.6)	972 (30)	47 (32.4)	619 (14.4)	34 (15.6)
	<i>Masaje cardíaco</i>	526 (4.4)	32 (5.2)	138 (8.5)	13 (12.9)	177 (6.4)	11 (7.1)	119 (3.7)	4 (2.8)	92 (2.1)	4 (1.8)
	<i>Adrenalina</i>	360 (3)	26 (4.2)	109 (6.7)	11 (10.9)	128 (4.7)	9 (5.8)	78 (2.4)	3 (2.1)	45 (1)	3 (1.4)
	<i>Surfactante</i>	911 (7.7)	67 (10.8)	259 (16)	21 (21.2)	329 (12.1)	25 (16)	209 (6.5)	15 (10.3)	114 (2.7)	6 (2.8)
	<i>Nada</i>	2995 (25.2)	290 (46.8)	164 (10)	13 (12.9)	335 (12.2)	60 (38.7)	787 (24.4)	74 (51)	1709 (40.2)	143 (65.6)
	<i>Indometacina</i>	786 (6.6)	2 (0.3)	193 (11.8)	-	297 (10.8)	1 (0.6)	205 (6.3)	1 (0.7)	91 (2.1)	-
	Temperatura ingreso*	35.8 (0.8)	36 (0.8)	35.3 (1)	34.5 (1.5)	35.7 (0.8)	36.1 (0.7)	35.8 (0.7)	36 (0.7)	35.9 (0.7)	36.1 (0.6)

*Media (DE)

Tabla 5 b		Apgar e intervenciones terapéuticas en sala de partos según edad gestacional en semanas, n (%)									
		Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	< 26 (N=1545)	< 26 (N=107)	26-27 (N=2218)	26-27 (N=127)	28-29 (N=2956)	28-29 (N=165)	≥30 (N=5312)	≥30 (N=221)
Apgar											
1 minuto	<4	1545 (13.1)	150 (24.8)	510 (34.9)	53 (51)	401 (18.6)	44 (36.1)	349 (12)	40 (24.8)	285 (5.4)	13 (6)
	4 y 6	3816 (32.4)	180 (29.8)	663 (45.3)	40 (38.5)	928 (43)	36 (29.5)	992 (34.2)	46 (28.6)	1233 (23.5)	58 (26.7)
	>6	6408 (54.4)	274 (45.4)	289 (19.8)	11 (10.6)	830 (38.4)	42 (34.4)	1556 (53.7)	75 (46.6)	3733 (71.1)	146 (67.3)
5 minuto	<4	298 (2.6)	29 (4.8)	152 (10.6)	9 (8.7)	65 (3.1)	11 (8.9)	41 (1.4)	9 (5.5)	40 (0.8)	-
	4 y 6	1231 (10.5)	97 (16)	382 (26.8)	31 (30.1)	352 (16.5)	27 (21.8)	287 (10)	29 (17.7)	210 (4)	10 (4.6)
	>6	10141 (86.9)	482 (79.3)	894 (62.6)	63 (61.2)	1712 (80.4)	86 (69.4)	2551 (88.6)	126 (76.8)	4984 (95.2)	207 (95.4)
Intervenciones en sala de partos											
	<i>Oxígeno</i>	8568 (72.1)	314 (50.7)	1352 (88.4)	85 (79.4)	1934 (88)	83 (65.4)	2318 (79.1)	93 (56.4)	2964 (56.7)	53 (24.1)
	<i>Ambú</i>	6394 (53.7)	157 (25.4)	1040 (68.3)	37 (34.6)	1537 (70.1)	32 (25.2)	1792 (61.2)	49 (29.7)	2025 (38.5)	39 (17.7)
	<i>Intubación</i>	4244 (35.5)	246 (39.7)	1158 (75.5)	88 (82.2)	1372 (62.3)	74 (58.3)	1107 (37.7)	67 (40.6)	607 (11.5)	17 (7.7)
	<i>Masaje cardíaco</i>	526 (4.4)	32 (5.2)	150 (9.8)	16 (15)	148 (6.8)	7 (5.5)	131 (4.5)	6 (3.6)	97 (1.8)	3 (1.4)
	<i>Adrenalina</i>	360 (3)	26 (4.2)	109 (7.1)	14 (13.1)	109 (5)	6 (4.7)	93 (3.2)	5 (3)	49 (0.9)	1 (0.5)
	<i>Surfactante</i>	911 (7.7)	67 (10.8)	270 (17.9)	24 (22.6)	316 (14.5)	23 (18.3)	220 (7.6)	17 (10.3)	105 (2)	3 (1.4)
	<i>Nada</i>	2995 (25.2)	290 (46.8)	136 (8.9)	18 (16.8)	192 (8.7)	42 (33.1)	530 (18.1)	71 (43)	2137 (41)	159 (72.3)
	<i>Indometacina</i>	786 (6.6)	2 (0.3)	182 (12)	-	291 (13.2)	2 (1.6)	225 (7.7)	-	88 (1.7)	-
	Temperatura ingreso*	35.8 (0.8)	36 (0.8)	35.4 (1.1)	35.1 (1.4)	35.8 (0.8)	36 (0.5)	35.8 (0.7)	35.9 (0.7)	35.8 (0.7)	36.2 (0.7)

*Media (DE)

Tabla 5 c Apgar e intervenciones terapéuticas en sala de partos CIR / no CIR,						
	Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	CIR (N=3952)	CIR (N=132)	No CIR (N=8038)	No CIR (N=486)
Apgar						
1 minuto						
<4	1545 (13.1)	150 (24.8)	391 (10)	23 (17.6)	1125 (14.4)	125 (26.5)
4 y 6	3816 (32.4)	180 (29.8)	1072 (27.5)	32 (24.4)	2742 (35)	148 (31.4)
>6	6408 (54.4)	274 (45.4)	2435 (62.5)	76 (58)	3970 (50.7)	198 (42)
5 minuto						
<4	298 (2.6)	29 (4.8)	77 (2)	3 (2.3)	200 (2.6)	26 (5.5)
4 y 6	1231 (10.5)	97 (16)	282 (7.3)	9 (6.9)	947 (12.2)	86 (18.1)
>6	10141 (86.9)	482 (79.3)	3515 (90.7)	119 (90.8)	6621 (85.2)	363 (76.4)
Intervenciones en sala de partos						
Oxígeno	8568 (72.1)	314 (50.7)	2411 (61.9)	52 (39.7)	6145 (77.3)	260 (53.5)
Ambú	6394 (53.7)	157 (25.4)	1731 (44.2)	28 (21.4)	4653 (58.5)	128 (26.3)
Intubación	4244 (35.5)	246 (39.7)	892 (22.7)	33 (25)	3344 (41.9)	211 (43.4)
Masaje cardiaco	526 (4.4)	32 (5.2)	121 (3.1)	2 (1.5)	404 (5.1)	30 (6.2)
Adrenalina	360 (3)	26 (4.2)	83 (2.1)	1 (0.8)	276 (3.5)	25 (5.1)
Surfactante	911 (7.7)	67 (10.8)	165 (4.2)	7 (5.3)	745 (9.4)	58 (12)
Nada	2995 (25.2)	290 (46.8)	1379 (35.6)	77 (58.8)	1588 (20)	213 (43.8)
Indometacina	786 (6.6)	2 (0.3)	144 (3.7)	-	641 (8.1)	2 (0.4)
Temperatura ingreso*	35.8 (0.8)	36 (0.8)	35.7 (0.8)	36.1 (1)	35.8 (0.8)	36 (0.7)

*Media (DE)

3. Intervenciones respiratorias y morbilidad

De todos los supervivientes no fallecidos en la sala de partos, 11876 del grupo SEN 1500 y 615 del HCSC, el 16,7 % y el 13,7 % respectivamente, no recibieron ningún tipo de intervención respiratoria. El resto si tuvieron algún tipo de soporte, siendo lo más frecuente la **ventilación convencional** (48,3 % y 52,7%) seguido de **CPAP sin VC** (20,3% y 25,2%) y **VC con VAFO** (15,7 y 14%). La **oxigenoterapia aislada** se usó en pocos casos, sobre todo en nuestro grupo (5,7 vs 1,28%) y la **VAFO sin VC** en tan solo el 0,5 % del grupo SEN (no se registraron casos en nuestro grupo). Se administró **surfactante** en el 50,2 % de los pacientes del grupo SEN 1500 y en el 52% del HCSC, siendo lo más habitual la administración en las **primeras 6 horas** (89,1 % y 90,8 % de los casos). [Tablas 6 a, 6 b y 6 c]

Al estratificar por peso al nacimiento y comparar ambas cohortes se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$) en la *administración de oxígeno* en los mayores 1251-1500 (9% y 2,3%), en el *uso de CPAP* en el subgrupo 1001-1250 (24,2% vs 34%) y en el de 1251-1500 (25,4 vs 34,9%), y en el *soporte con VC + VAFO* en el grupo 1001-1250 gr (10,5 vs 4,9%). Cuando se hizo con edad gestacional, las diferencias significativas ($p < 0,005$) fueron en las mismas variables registradas: oxigenoterapia aislada en grupo de más de 30 semanas (9,9 % vs 1,4%), CPAP en el de 28-29 semanas (23,4% vs 31,1%) y en el de más de 30 semanas (27,1% vs 38,6%), y finalmente en VC+ VAFO en subgrupo de 28-29 semanas (13,7% vs 6,7%). En subgrupos CIR / no CIR las diferencias encontradas en ambas cohortes fueron en la administración de oxigenoterapia aislada (8,5% vs 1,5 % y 4,4% vs 1,9% respectivamente) y en uso de CPAP sin VC (20,3 % vs 28% y 20,3% vs 24,5%). En el resto de medidas y en la administración de surfactante no se encontraron diferencias significativas en el análisis comparativo, a excepción del surfactante en las primeras 6 horas administrado en el subgrupo de menores de 750 gr ($p 0,043$). [Tablas 6 a, 6 b y 6 c]

En cuanto a la morbilidad respiratoria, se valoraron los datos de **SDR neonatal** y de neumotórax. El primero de ellos se registró en más de la mitad de los casos, siendo por lo tanto la morbilidad más frecuente (55,6% de los prematuros del grupo SEN 1500 y en el 65,2 % del HCSC) y de mayor prevalencia en los de menor edad gestacional (83,2 y 92,2% respectivamente), menor edad gestacional (87% y 99%) y en el grupo no CIR (66,3 y 72,6%). Al comparar nuestros datos con los del grupo SEN 1500 se observaron diferencias significativas en todos los grupos de peso ($p < 0,005$), salvo en el de 1001-1250gramos, mientras que en la estratificación por edad gestacional sólo se observaron

en el subgrupo de menos de 26 semanas (87% vs 99%, $p < 0,001$). La comparativa de casos en el grupo no CIR también mostró diferencias significativas ($p 0,004$). [Tablas 6 a, 6 b y 6 c]

El **neumotórax** acaeció en un 5 % del total de prematuros con morbilidad respiratoria del grupo SEN 1500 y en un 7% del HCSC, con diferencias significativas en el subgrupo de 751-1000 gramos (5,7% vs 13,7%, $p < 0,001$) y en el de nacidos con CIR que tuvo más casos en la cohorte del HCSC (3 % vs 7,6% $p 0,003$). [Tablas 6 a, 6 b y 6 c]

Otro de las variables analizadas fue el desarrollo de **DBP**, registrando el uso de oxígeno a los 28 días de vida y a las 36 semanas de edad postconcepcional. **A los 28 días de vida**, el 28,7%, mismo porcentaje de pacientes en ambas cohortes, necesitaron oxígeno suplementario. Este hecho fue más frecuente y similar en ambos grupos a menor edad gestacional (71% y 74,5% en los menores de 750gr), y se observaron diferencias significativas con mayor porcentaje en el grupo SEN en los de mayor peso (8,6 vs 3,1% $p 0,013$) así como en el subgrupo de 28-29 semanas (27,8 vs 17,1% $p 0,005$). La necesidad de **oxígeno a las 36 semanas postconcepcionales** no mostró diferencias significativas entre ambos grupos y se registró en el 15,1 % y 15,8 % de los prematuros (más frecuente en menor edad gestacional y peso al nacimiento). En el grupo HCSC fue más frecuente esta patología en los pacientes no CIR 18,6% vs 8,9 % en los CIR. El tratamiento de la DBP con **esteroides** fue más habitual en el grupo SEN 1500, con un 4,8 % comparado con el 1,6 % del HCSC; estas diferencias se mostraron significativas en los grupos de menor peso (13,8 % vs 3% $p 0,002$) y 751-1000 gramos (8,4 vs 3,3% $p 0,024$), así como en los de menor edad gestacional (menores de 26 semanas con 14,5 vs 4,8% $p 0,005$; 26-27 con 8,9 vs 2,4% $p 0,011$) y en los subgrupos CIR / no CIR

(3,6% vs 0% p 0,026 y 5,4 vs 2,1% p 0,002). El 3,3% de prematuros del grupo SEN 1500 precisaron **oxígeno al alta domiciliaria** y el 4,9 % necesitaron **monitor**, siendo estas cifras más altas en el grupo HCSC (5,3 % y 6,1%) con diferencias estadísticamente significativas en los de menor peso, que supusieron el subgrupo con mayor porcentaje de oxígeno y monitor domiciliarios (13,1 % vs 28,6% p 0,005 y 16,1% vs 31% p 0,013). Los pacientes dados de **alta con edad mayor a 36 semanas ó más de 56 días de vida con oxígeno** fueron 7% de un total de 3803 en el grupo SEN 1500 y un 12 % de 209 en el grupo HCSC, siendo significativamente más frecuentes en el grupo HCSC de pacientes más inmaduros (12,9% vs 31,6% p 0,001 en menores de 750 gramos y 15,5 vs 31,% p 0,018 en menores de 26 semanas) y en grupo no CIR (7,2 % vs 12,7% p 0,009). [Tablas 6 a, 6 b y 6 c]

Tabla 6 a	Intervenciones respiratorias y morbilidad según peso al nacimiento en gramos, n (%)									
	Total SEN (N=11876)	Total HCSC (N=615)	< 750 (N=1544)	< 750 (N=100)	751-1000 (N=2755)	751-1000 (N=153)	1001-1250 (N=3255)	1001-1250 (N=144)	1251-1500 (N=4322)	1251-1500 (N=218)
Soporte respiratorio										
<i>Oxígeno (sólo)</i>	678 (5.7)	11 (1.8)	13 (0.8)	1 (1)	77 (2.8)	1 (0.7)	202 (6.2)	4 (2.8)	386 (9)	5 (2.3)
<i>CPAP (sin Vc)</i>	2385 (20.3)	155 (25.2)	86 (5.6)	7 (7)	436 (15.9)	23 (15)	780 (24.2)	49 (34)	1083 (25.4)	76 (34.9)
<i>Ventilación convencional (Vc)</i>	4758 (48.3)	279 (52.7)	733 (84.1)	54 (85.7)	1434 (68.8)	86 (72.9)	1402 (48.9)	71 (51.8)	1189 (29.5)	68 (32.2)
<i>Ventilación alta frecuencia (VAFO)</i>	47 (0.5)	-	14 (1.6)	-	12 (0.6)	-	7 (0.2)	-	14 (0.3)	-
<i>Vc + VAFO</i>	1837 (15.7)	86 (14)	653 (42.8)	37 (37)	635 (23.3)	35 (22.9)	337 (10.5)	7 (4.9)	212 (5)	7 (3.2)
<i>Ninguno</i>	1970 (16.7)	84 (13.7)	25 (1.6)	1 (1)	123 (4.5)	8 (5.2)	469 (14.5)	13 (9)	1353 (31.6)	62 (28.4)
Surfactante en cualquier momento	5940 (50.2)	320 (52)	1267 (82.9)	83 (83)	1882 (68.6)	104 (68)	1572 (48.4)	73 (50.7)	1219 (28.3)	60 (27.5)
<i>Surfactante en las 6 primeras horas</i>	N=5940	N=320	N=1267	N=83	N=1882	N=104	N=1572	N=73	N=1219*	N=60*
	5058 (89.1)	285 (90.8)	1158 (95.1)	79 (100)	1653 (92.2)	94 (91.3)	1307 (87.4)	63 (87.5)	940 (80.5)	49 (81.7)
Morbilidad	N=11876	N=615	N=1544	N=100	N=2755	N=153	N=3255	N=144	N=4322	N=218
<i>Distrés respiratorio</i>	6508 (55.6)	401 (65.2)	1269 (83.2)	92 (92)	1934 (71)	120 (78.4)	1759 (55)	91 (63.2)	1546 (36.4)	98 (45)
<i>Neumotórax</i>	590 (5)	43 (7)	176 (11.5)	14 (14)	156 (5.7)	21 (13.7)	149 (4.6)	5 (3.5)	109 (2.5)	3 (1.4)
Enfermedad pulmonar crónica										
<i>Oxígeno a los 28 días</i>	N=9074	N=477	N=827	N=54	N=2221	N=125	N=2840	N=132	N=3186	N=166
	2566 (28.7)	134 (28.7)	578 (71.2)	38 (74.5)	1064 (48.5)	63 (50.8)	654 (23.3)	28 (21.5)	270 (8.6)	5 (3.1)
<i>Oxígeno a las 36 semanas</i>	N=7888	N=372	N=726	N=42	N=1944	N=101	N=2302	N=101	N=2916	N=128
	1144 (15.1)	55 (15.8)	302 (43.4)	18 (47.4)	471 (24.8)	26 (25.7)	231 (10.4)	9 (9.4)	140 (5.1)	2 (1.8)
<i>Esteroides postnatales</i>	N=11876	N=615	N=1544	N=100	N=2755	N=153	N=3255	N=144	N=4322	N=218
<i>Edad de inicio de esteroides **</i>	565 (4.8)	10 (1.6)	212 (13.8)	3 (3)	229 (8.4)	5 (3.3)	81 (2.5)	1 (0.7)	43 (1)	1 (0.5)
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alta a domicilio	N=9330	N=491	N=673	N=42	N=1991	N=115	N=2773	N=130	N=3893	N=204
<i>Oxígeno</i>	310 (3.3)	26 (5.3)	88 (13.1)	12 (28.6)	125 (6.3)	9 (7.8)	58 (2.1)	3 (2.3)	39 (1)	2 (1)
<i>Monitor</i>	451 (4.9)	30 (6.1)	108 (16.1)	13 (31)	165 (8.3)	10 (8.7)	107 (3.9)	5 (3.9)	71 (1.8)	2 (1)
Alta a domicilio con edad >36 semanas o >56 días	N=3803	N=209	N=645	N=38	N=1593	N=90	N=1120	N=57	N=445	N=24
<i>Oxígeno</i>	265 (7)	25 (12)	83 (12.9)	12 (31.6)	115 (7.2)	9 (10)	46 (4.1)	3 (5.3)	21 (4.7)	1 (4.2)

*N RN que han recibido surfactante en algún momento. ** Mediana (RIC)

Tabla 6 a		Intervenciones respiratorias y morbilidad según peso al nacimiento en gramos, n (%)									
	Total SEN (N=11876)	Total HCSC (N=615)	< 750 (N=1544)	< 750 (N=100)	751-1000 (N=2755)	751-1000 (N=153)	1001-1250 (N=3255)	1001-1250 (N=144)	1251-1500 (N=4322)	1251-1500 (N=218)	
Soporte respiratorio											
Oxígeno (sólo)	678 (5.7)	11 (1.8)	13 (0.8)	1 (1)	77 (2.8)	1 (0.7)	202 (6.2)	4 (2.8)	386 (9)	5 (2.3)	
CPAP (sin Vc)	2385 (20.3)	155 (25.2)	86 (5.6)	7 (7)	436 (15.9)	23 (15)	780 (24.2)	49 (34)	1083 (25.4)	76 (34.9)	
Ventilación convencional (Vc)	4758 (48.3)	279 (52.7)	733 (84.1)	54 (85.7)	1434 (68.8)	86 (72.9)	1402 (48.9)	71 (51.8)	1189 (29.5)	68 (32.2)	
Ventilación alta frecuencia (VAFO)	47 (0.5)	-	14 (1.6)	-	12 (0.6)	-	7 (0.2)	-	14 (0.3)	-	
Vc + VAFO	1837 (15.7)	86 (14)	653 (42.8)	37 (37)	635 (23.3)	35 (22.9)	337 (10.5)	7 (4.9)	212 (5)	7 (3.2)	
Ninguno	1970 (16.7)	84 (13.7)	25 (1.6)	1 (1)	123 (4.5)	8 (5.2)	469 (14.5)	13 (9)	1353 (31.6)	62 (28.4)	
Surfactante en cualquier momento											
	5940 (50.2)	320 (52)	1267 (82.9)	83 (83)	1882 (68.6)	104 (68)	1572 (48.4)	73 (50.7)	1219 (28.3)	60 (27.5)	
	N=5940	N=320	N=1267	N=83	N=1882	N=104	N=1572	N=73	N=1219*	N=60*	
Surfactante en las 6 primeras horas	5058 (89.1)	285 (90.8)	1158 (95.1)	79 (100)	1653 (92.2)	94 (91.3)	1307 (87.4)	63 (87.5)	940 (80.5)	49 (81.7)	
Morbilidad											
Distrés respiratorio	6508 (55.6)	401 (65.2)	1269 (83.2)	92 (92)	1934 (71)	120 (78.4)	1759 (55)	91 (63.2)	1546 (36.4)	98 (45)	
Neumotórax	590 (5)	43 (7)	176 (11.5)	14 (14)	156 (5.7)	21 (13.7)	149 (4.6)	5 (3.5)	109 (2.5)	3 (1.4)	
Enfermedad pulmonar crónica											
	9074 (76.6)	477 (77.6)	827 (53.6)	54 (54)	2221 (80.4)	125 (81.7)	2840 (87.3)	132 (93.8)	3186 (73.7)	166 (76.1)	
Oxígeno a los 28 días	2566 (28.7)	134 (28.7)	578 (71.2)	38 (74.5)	1064 (48.5)	63 (50.8)	654 (23.3)	28 (21.5)	270 (8.6)	5 (3.1)	
Oxígeno a las 36 semanas	7888 (66.6)	372 (60.6)	726 (46.5)	42 (42)	1944 (70.4)	101 (65.3)	2302 (70.8)	101 (72.3)	2916 (67.2)	128 (58.7)	
	1144 (15.1)	55 (15.8)	302 (43.4)	18 (47.4)	471 (24.8)	26 (25.7)	231 (10.4)	9 (9.4)	140 (5.1)	2 (1.8)	
	N=11876	N=615	N=1544	N=100	N=2755	N=153	N=3255	N=144	N=4322	N=218	
Esteroides postnatales	565 (4.8)	10 (1.6)	212 (13.8)	3 (3)	229 (8.4)	5 (3.3)	81 (2.5)	1 (0.7)	43 (1)	1 (0.5)	
Edad de inicio de esteroides **	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Alta a domicilio											
Oxígeno	9330 (78.7)	491 (79.8)	673 (43.6)	42 (42)	1991 (72.3)	115 (75.1)	2773 (85.3)	130 (93.8)	3893 (87.8)	204 (93.6)	
Monitor	310 (3.3)	26 (5.3)	88 (13.1)	12 (28.6)	125 (6.3)	9 (7.8)	58 (2.1)	3 (2.3)	39 (1)	2 (1)	
	451 (4.9)	30 (6.1)	108 (16.1)	13 (31)	165 (8.3)	10 (8.7)	107 (3.9)	5 (3.9)	71 (1.8)	2 (1)	
Alta a domicilio con edad >36 semanas o >56 días											
Oxígeno	3803 (32.1)	209 (34.1)	645 (41.8)	38 (38)	1593 (57.7)	90 (58.8)	1120 (34.4)	57 (40.9)	445 (10.3)	24 (11)	
	265 (7)	25 (12)	83 (12.9)	12 (31.6)	115 (7.2)	9 (10)	46 (4.1)	3 (5.3)	21 (4.7)	1 (4.2)	

*N RN que han recibido surfactante en algún momento. ** Mediana (RIC)

Tabla 6 c		Intervenciones respiratorias y morbilidad en CIR / no CIR, n					
	Total SEN (N=11876)	Total HCSC (N=615)	CIR (N=3911)	CIR (N=132)	No CIR (N=7950)	No CIR (N=481)	
Soporte respiratorio							
Oxígeno (sólo)	678 (5.7)	11 (1.8)	331 (8.5)	2 (1.5)	347 (4.4)	9 (1.9)	
CPAP (sin Vc)	2385 (20.3)	155 (25.2)	782 (20.3)	37 (28)	1603 (20.3)	118 (24.5)	
Ventilación convencional (Vc)	4758 (48.3)	279 (52.7)	967 (28.4)	35 (29.2)	3782 (58.7)	242 (59.5)	
Ventilación alta frecuencia (VAFO)	47 (0.5)	-	12 (0.4)	-	34 (0.5)	-	
Vc + VAFO	1837 (15.7)	86 (14)	438 (11.4)	12 (9.1)	1395 (17.8)	74 (15.4)	
Ninguno	1970 (16.7)	84 (13.7)	1304 (33.7)	46 (34.8)	665 (8.4)	38 (7.9)	
Surfactante en cualquier momento							
	5940 (50.2)	320 (52)	1145 (29.4)	38 (28.8)	4785 (60.5)	280 (58.2)	
	N=5940	N=320	N=1145	N=38	N=4785*	N=280*	
Surfactante en las 6 primeras horas	5058 (89.1)	285 (90.8)	946 (86.1)	33 (91.7)	4103 (89.8)	250 (90.6)	
Morbilidad							
Distrés respiratorio	6508 (55.6)	401 (65.2)	1312 (34)	50 (37.9)	5185 (66.3)	349 (72.6)	
Neumotórax	590 (5)	43 (7)	116 (3)	10 (7.6)	470 (5.9)	33 (6.9)	
Enfermedad pulmonar crónica							
	9074 (76.6)	477 (77.6)	2753 (70.4)	96 (72.7)	6318 (79.3)	381 (79.2)	
Oxígeno a los 28 días	2566 (28.7)	134 (28.7)	488 (18.1)	17 (18.1)	2076 (33.3)	117 (31.4)	
Oxígeno a las 36 semanas	7888 (66.6)	372 (60.6)	3253 (83.7)	110 (83.3)	4634 (58.2)	262 (54.4)	
	1144 (15.1)	55 (15.8)	327 (10.7)	9 (8.9)	816 (18.1)	46 (18.6)	
	N=11876	N=615	N=3911	N=132	N=7950	N=481	
Esteroides postnatales	565 (4.8)	10 (1.6)	141 (3.6)	-	424 (5.4)	10 (2.1)	
esteroides **	-	-	-	-	-	-	
Alta a domicilio							
Oxígeno	9330 (78.7)	491 (79.8)	3184 (81.4)	113 (85.6)	6143 (77.1)	378 (78.6)	
Monitor	310 (3.3)	26 (5.3)	73 (2.3)	4 (3.5)	236 (3.9)	22 (5.8)	
	451 (4.9)	30 (6.1)	114 (3.6)	6 (5.3)	336 (5.5)	24 (6.4)	
Alta a domicilio con edad >36 semanas o >56 días							
Oxígeno	3803 (32.1)	209 (34.1)	995 (25.4)	44 (33.3)	2807 (35.3)	165 (34.3)	
	265 (7)	25 (12)	62 (6.2)	4 (9.1)	202 (7.2)	21 (12.7)	

*N RN que han recibido surfactante en algún momento. ** Mediana (RIC)

El **CPAP en la sala de partos** se usó en el 31,7 % del total de pacientes nacidos con menos de 1500 gramos en la cohorte SEN frente al 23,2% de la del HCSC, siendo la utilización del mismo más frecuente en los de mayor peso al nacimiento y mayor edad gestacional. El **oxígeno en sala de partos** ya se comentó previamente. Otras medidas de soporte respiratorio fueron el **SIMV nasal** cuya utilización en cualquier momento se registró en el 26,9 % de los pacientes, con mayor frecuencia en el grupo 751-1000 (40,8%) y en el de 26-27 semanas (44,1%), sin haber registro de ningún caso en la cohorte del HCSC por no estar disponible esta técnica en este centro en la época de estudio. El **alto flujo nasal** se utilizó en el 21,7 % de los pacientes del grupo SEN, con una distribución bastante similar en todos los subgrupos superior al 20%, salvo en el de mayor peso y edad gestacional que mostraron cifras bastante más bajas (14% y 13%). Por el contrario, en el grupo HCSC fue usado sólo en el 6,9 % de los pacientes. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los subgrupos, salvo en oxígeno en sala de partos en el grupo de menor peso. [Tablas 6.1 a, 6.1 b y 6.1 c]

Un 75.5% del total de recién nacidos menores de 1500 gramos (9090 pacientes) siguió precisando algún **soporte respiratorio a los 28 días de vida**; el CPAP (10 % grupo SEN y 9 % en HCSC) y la ventilación mecánica (8,8 % vs 8,4%) fueron las intervenciones registradas y su mayor uso fue en los de menor peso (25, 7% vs 20% CPAP y 39,6% vs 41,2 VM, respectivamente) y en los de menor edad gestacional (35,6% vs 36,2 % CPAP y 46,5 vs 36% VM). En la comparativa de grupo CIR/no CIR, las proporción de intervenciones fue bastante similar salvo en el uso de SIMV nasal que

se usó más en los no CIR (31,2% vs 17,7% del grupo SEN) y el CPAP que también se usó más en no CIR de ambos grupos (5,1 vs 12,2% SEN y 4,2 vs 10,2% HCSC).

[Tablas 6.1 a, 6.1 b y 6.1 c]

	Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	< 750 (N=1658)	< 750 (N=101)	751-1000 (N=2774)	751-1000 (N=156)	1001-1250 (N=3268)	1001-1250 (N=145)	1251-1500 (N=4331)	1251-1500 (N=218)
CPAP en sala de partos	1635 (31.7)	63 (23.2)	133 (21.9)	2 (6.7)	421 (29.2)	14 (20.3)	516 (34.4)	17 (24.3)	565 (35)	30 (29.4)
Oxígeno en sala de partos	8568 (72.1)	314 (50.7)	1435 (87.5)	86 (85.1)	2327 (84.7)	89 (57.4)	2346 (72.5)	70 (48.3)	2460 (57.7)	69 (31.7)
SIMV nasal (en cualquier momento)	1374 (26.9)	-	238 (34.5)	-	500 (40.8)	-	355 (26.3)	-	281 (15.2)	-
Alto flujo nasal (en cualquier momento)	1053 (21.7)	21 (6.9)	189 (29.2)	2 (4.5)	324 (28.2)	9 (11)	291 (22.7)	7 (11.3)	249 (14)	3 (2.6)
Intervenciones respiratorias a los 28 días	N=9090	N=477	N=833	N=54	N=2223	N=125	N=2845	N=132	N=3189	N=166
CPAP	881 (10)	42 (9)	207 (25.7)	10 (20)	424 (19.7)	19 (15.4)	182 (6.6)	12 (9.1)	68 (2.2)	1 (0.6)
Ventilación mecánica	775 (8.8)	40 (8.4)	319 (39.6)	21 (41.2)	317 (14.6)	15 (12)	96 (3.5)	4 (3)	43 (1.4)	-

	Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	< 26 (N=1545)	< 26 (N=107)	26-27 (N=2218)	26-27 (N=127)	28-29 (N=2956)	28-29 (N=165)	≥30 (N=5312)	≥30 (N=221)
CPAP en sala de partos	1635 (31.7)	63 (23.2)	112 (20)	-	311 (26.3)	10 (17.5)	536 (33.7)	16 (18.2)	676 (36.9)	37 (37.4)
Oxígeno en sala de partos	8568 (72.1)	314 (50.7)	1352 (88.4)	85 (79.4)	1934 (88)	83 (65.4)	2318 (79.1)	93 (56.4)	2964 (56.7)	53 (24.1)
SIMV nasal (en cualquier momento)	1374 (26.9)	-	244 (36.1)	-	431 (44.1)	-	421 (33.7)	-	278 (12.6)	-
Alto flujo nasal (en cualquier momento)	1053 (21.7)	21 (6.9)	173 (27.3)	4 (7.4)	288 (31)	5 (8.8)	316 (27)	8 (10.3)	276 (13)	4 (3.4)
Intervenciones respiratorias a los 28 días	N=9090	N=477	N=716	N=51	N=1748	N=108	N=2608	N=149	N=4018	N=169
CPAP	881 (10)	42 (9)	243 (35.6)	17 (36.2)	370 (21.9)	14 (13.2)	202 (8)	8 (5.4)	66 (1.7)	3 (1.8)
Ventilación mecánica	775 (8.8)	40 (8.4)	318 (46.5)	18 (36)	264 (15.6)	16 (15)	125 (4.9)	4 (2.7)	68 (1.7)	2 (1.2)

	Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	CIR (N=3952)	CIR (N=132)	No CIR (N=8038)	No CIR (N=486)
CPAP en sala de partos	1635 (31.7)	63 (23.2)	430 (33.5)	15 (28.8)	1204 (31.1)	48 (21.9)
Oxígeno en sala de partos	8568 (72.1)	314 (50.7)	2411 (61.9)	52 (39.7)	6145 (77.3)	260 (53.5)
SIMV nasal (en cualquier momento)	1374 (26.9)	-	289 (17.7)	-	1084 (31.2)	-
Alto flujo nasal (en cualquier momento)	1053 (21.7)	21 (6.9)	257 (16.6)	3 (5.1)	795 (24.1)	18 (7.3)
Intervenciones respiratorias a los 28 días	N=9090	N=477	N=2755	N=96	N=6331	N=381
CPAP	881 (10)	42 (9)	136 (5.1)	4 (4.2)	745 (12.2)	38 (10.2)
Ventilación mecánica	775 (8.8)	40 (8.4)	190 (7.1)	8 (8.5)	584 (9.5)	32 (8.4)

4. Tiempo hasta la primera dosis de surfactante total y según lugar de nacimiento

Un total de 5951 prematuros (49,46%) recibieron tratamiento con **surfactante** en el grupo SEN 1500, de los cuales 5338 (89,7%) lo hicieron intrahospitalariamente y el resto fuera del hospital. En el grupo HCSC fueron un total de 321 (51,77%) y el porcentaje que lo recibió dentro el propio hospital fue algo menor (81,3% 261 pacientes). Con estos datos se analizó el tiempo mediano en minutos hasta la primera dosis de surfactante según el lugar donde fue administrado, sin encontrar diferencias significativas entre ambas cohortes en ninguno de los subgrupos de peso al nacimiento, edad gestacional ni CIR/no CIR. [Tablas 7a, 7 b y 7c]

Tabla 7 a		Tiempo mediano (minutos) hasta la primera dosis de surfactante total y según lugar de nacimiento																
Peso al nacimiento (g)	TOTAL SEN			HCSC			INTRAHOSPITALARIO SEN			INTRAHOSPITALARIO HCSC			EXTRAHOSPITALARIO SEN			EXTRAHOSPITALARIO HCSC		
	N	Mediana	RIC	N	Mediana	RIC	N	Mediana	RIC	N	Mediana	RIC	N	Mediana	RIC	N	Mediana	RIC
< 750	1269	30	20-65	83	50	15-60	1162	30	20-65	72	50	15-60	107	50	28-71	11	50	10-120
751-1000	1884	45	20-100	105	45	25-105	1669	45	20-93	83	45	25-80	215	60	15-120	22	40	19-195
1001-1250	1576	60	30-165	73	60	30-120	1406	60	30-150	57	60	30-120	170	60	30-180	16	45	30-120
1251-1500	1222	90	35-300	60	120	30-300	1101	90	35-300	49	120	30-330	121	120	60-311	11	120	10-240

Tabla 7 b		Tiempo mediano (minutos) hasta la primera dosis de surfactante total y según lugar de nacimiento																
Edad gestacional (semanas)	TOTAL SEN			HCSC			INTRAHOSPITALARIO SEN			INTRAHOSPITALARIO HCSC			EXTRAHOSPITALARIO SEN			EXTRAHOSPITALARIO HCSC		
	N	Mediana	RIC	N	Mediana	RIC	N	Mediana	RIC	N	Mediana	RIC	N	Mediana	RIC	N	Mediana	RIC
< 26	1251	30	20-60	98	45	15-60	1122	30	20-60	81	45	15-60	129	50	20-78	17	50	15-150
26-27	1723	40	20-90	90	45	28-73	1526	39	20-81	72	45	30-100	197	60	20-120	18	30	15-65
28-29	1782	60	30-170	88	60	29-135	1612	60	30-170	68	60	24-120	170	60	30-180	20	90	33-233
≥30	1195	115	40-360	45	60	30-330	1078	110	38-360	40	75	45-345	117	120	60-480	5	30	15-240

Tabla 7 c		Tiempo mediano (minutos) hasta la primera dosis de surfactante total y según lugar de nacimiento																
Bajo peso al nacimiento	TOTAL SEN			HCSC			INTRAHOSPITALARIO SEN			INTRAHOSPITALARIO HCSC			EXTRAHOSPITALARIO SEN			EXTRAHOSPITALARIO HCSC		
	N	Mediana	RIC	N	Mediana	RIC	N	Mediana	RIC	N	Mediana	RIC	N	Mediana	RIC	N	Mediana	RIC
CIR	1150	60	30-161	38	60	24-120	1060	55	30-160	33	60	25-120	90	60	30-195	5	30	13-85
NO CIR	4791	50	30-120	281	60	30-120	4270	50	30-120	226	60	30-120	521	60	30-180	55	55	15-180

5. Situación en la sala de partos, 28 días, 36 semanas postconcepcionales y al alta en la unidad, domicilio, otros hospitales y fallecidos. Tipo de lactancia al alta.

De los 12031 niños menores de 1500 gramos que se registraron en el grupo SEN 1500, **falleció en sala de partos** el 1,2% de los mismos (148 pacientes) y en el grupo HCSC el número de fallecidos fue algo menor (0,8%, 5 pacientes). En la estratificación por edad gestacional y peso se encontraron diferencias significativas en los menores de 750 gramos y en el subgrupo de menores de 26 semanas, que globalmente fueron los que más mortalidad presentaron pero con menores tasas en el grupo HCSC (6,7% vs 1% p 0,022 y 7,3% vs 1,9% p 0,032). [Tablas 8 a, 8 b y 8 c]

A los **28 días de vida** la mayoría de estos recién nacidos menores de 1500 gramos permanecían ingresados en las unidades de ambos grupos (75,5% y 76,9%) y el resto habían fallecido (14,5% y 14,7%) o habían sido dados de alta domiciliaria (7,4 % en ambas cohortes) o trasladados a otros hospitales (2,5 % y 1%). De los pacientes de 751-1000 gramos la mayoría (80,2 % y 80,1 %) permanecían en la unidad al igual que los de 1001-1250 (87 % y 91%), mientras que los menores de 750 gramos habían fallecido casi la mitad de ellos (49,2 y 45,5%) y casi la otra mitad permanecían ingresados (49,8% y 53,5%). Estos últimos datos fueron similares en el grupo de menor edad gestacional y sólo se encontraron diferencias significativas en el subgrupo 26-27 semanas edad gestacional (p 0,045) [Tablas 8 a, 8 b y 8 c]

A las **36 semanas de edad gestacional** permanecían ingresados el 65,6% y 60% en grupo SEN y grupo HCSC respectivamente, de alta al domicilio el 15,2% con porcentaje algo superior en HCSC 21,3% en comparación con grupo SEN 1500 (15,2%)

mientras que el traslado a otros hospitales fue más frecuente en este último (3,5% vs 1,8%). El número de fallecidos fue bastante similar; 15,7 % y 16,9%, encontrando diferencias significativas ($p < 0,05$) en la variable “lugar del alta” en los grupos de peso 750-1000 y 1001-1250, en los de 26-27 y en el de 30 semanas de edad gestacional, y en el subgrupo no CIR [Tablas 8 a, 8 b y 8 c]

En el **momento del alta** se registró la variable domicilio en el 77,6 % y el 79,2 % de los pacientes del grupo SEN y del grupo HCSC respectivamente, y aproximadamente el 17% en ambos grupos habían fallecido. Un pequeño porcentaje del grupo SEN 1500 permanecía ingresado (0,2%) y ninguno del grupo HCSC, el 5% y el 3,5% respectivamente fueron trasladados. Se encontraron diferencias en el grupo de más 30 semanas edad gestacional con $p 0,037$, no en el resto de subgrupos [Tablas 8 a, 8 b y 8 c]

La **supervivencia al alta** fue similar en ambas cohortes (82,9 % y 82,7% respectivamente), aumentando proporcionalmente según avanzaba la edad gestacional y el peso al nacimiento; de modo que del 43,4 % y 44% en los menores de 750 gramos aumentaba a 95,2 % y 96,8% en los de 1251-1500 gramos, y en los menores de 26 semanas edad gestacional de 39,9 % y 40,2% hasta 94,9 % y 97,3% en los de 30 o más semanas. En ambas cohortes el subgrupo CIR presentaba supervivencia al alta ligeramente superior (86,1 % y 89,46%) al grupo no CIR (81,7 % y 81,3%). [Tablas 8 a, 8 b y 8 c]

El **tipo de lactancia** al alta más frecuente fue la *lactancia artificial* (48% y 61,9%), seguida de *lactancia mixta*. La *lactancia materna* fue significativamente más alta en el

grupo SEN 1500 (25,5%) en comparación con el del HCSC (9,8%), encontrando estas diferencias con $p < 0,005$ en todos los subgrupos. [Tablas 8 a, 8 b y 8 c]

Tabla 8 a Situación en sala de partos 28 días, 36 semanas postconcepcionales y alta, según peso al nacimiento-gramos, n (%)										
	Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	< 750 (N=1658)	< 750 (N=101)	751-1000 (N=2774)	751-1000 (N=156)	1001-1250 (N=3268)	1001-1250 (N=145)	1251-1500 (N=4331)	1251-1500 (N=218)
Fallecido en la sala de partos	148 (1.2)	5 (0.8)	111 (6.7)	1 (1)	17 (0.6)	3 (1.9)	12 (0.4)	1 (0.7)	8 (0.2)	-
Situación a los 28 días										
<i>Unidad Neonatal</i>	9078 (75.5)	477 (76.9)	825 (49.8)	54 (53.5)	2223 (80.2)	125 (80.1)	2842 (87)	132 (91)	3188 (73.6)	166 (76.1)
<i>Domicilio</i>	892 (7.4)	46 (7.4)	6 (0.4)	1 (1)	11 (0.4)	-	74 (2.3)	3 (2.1)	801 (18.5)	42 (19.3)
<i>Otros hospitales</i>	306 (2.5)	6 (1)	3 (0.2)	-	43 (1.6)	1 (0.6)	92 (2.8)	2 (1.4)	168 (3.9)	3 (1.4)
<i>Fallecido</i>	1742 (14.5)	91 (14.7)	816 (49.2)	46 (45.5)	496 (17.9)	30 (19.2)	257 (7.9)	8 (5.5)	173 (4)	7 (3.2)
<i>Desconocido</i>	12 (0.1)	-	8 (0.5)	-	-	-	3 (0.1)	-	1 (0)	-
Situación a los 36 semanas										
<i>Unidad Neonatal</i>	7890 (65.6)	372 (60)	723 (43.6)	42 (41.6)	1946 (70.2)	101 (64.7)	2303 (70.5)	101 (69.7)	2918 (67.4)	128 (58.7)
<i>Domicilio</i>	1825 (15.2)	132 (21.3)	20 (1.2)	3 (3)	169 (6.1)	19 (12.2)	568 (17.4)	30 (20.7)	1068 (24.7)	80 (36.7)
<i>Otros hospitales</i>	416 (3.5)	11 (1.8)	12 (0.7)	1 (1)	102 (3.7)	3 (1.9)	126 (3.9)	4 (2.8)	176 (4.1)	3 (1.4)
<i>Fallecido</i>	1885 (15.7)	105 (16.9)	895 (54)	55 (54.5)	555 (20)	33 (21.2)	268 (8.2)	10 (6.9)	167 (3.9)	7 (3.2)
<i>Desconocido</i>	12 (0.1)	-	8 (0.5)	-	-	-	3 (0.1)	-	1 (0)	-
Situación al Alta										
<i>Domicilio</i>	9337 (77.6)	491 (79.2)	673 (40.6)	42 (41.6)	1993 (71.8)	115 (73.7)	2776 (84.9)	130 (89.7)	3895 (89.9)	204 (93.6)
<i>Fallecido</i>	2056 (17.1)	107 (17.3)	938 (56.6)	57 (56.4)	615 (22.2)	33 (21.2)	297 (9.1)	10 (6.9)	206 (4.8)	7 (3.2)
<i>Hospitalizado al año</i>	29 (0.2)	-	4 (0.2)	-	16 (0.6)	-	4 (0.1)	-	5 (0.1)	-
<i>Trasladado</i>	607 (5)	22 (3.5)	41 (2.5)	2 (2)	150 (5.4)	8 (5.1)	191 (5.8)	5 (3.4)	225 (5.2)	7 (3.2)
<i>Desconocido</i>	2 (0)	-	2 (0.1)	-	-	-	-	-	-	-
<i>Vivos</i>	9973 (82.9)	513 (82.7)	718 (43.4)	44 (43.6)	2159 (77.8)	123 (78.8)	2971 (90.9)	135 (93.1)	4125 (95.2)	211 (96.8)
<i>Lactancia materna</i>	2635 (25.5)	51 (9.8)	224 (24)	5 (10.6)	616 (26.7)	8 (6.4)	793 (26.5)	13 (9.4)	1002 (24.4)	25 (11.9)
<i>Lactancia mixta</i>	2742 (26.5)	147 (28.3)	155 (16.6)	13 (27.7)	513 (22.3)	27 (21.6)	776 (25.9)	33 (23.9)	1298 (31.6)	74 (35.2)
<i>Lactancia artificial</i>	4962 (48)	322 (61.9)	554 (59.4)	29 (61.7)	1175 (51)	90 (72)	1425 (47.6)	92 (66.7)	1808 (44)	111 (52.9)

Tabla 8 b Situación sala de partos 28 días, 36 semanas postconcepcionales y alta, según edad gestacional en semanas, n (%)										
	Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	< 26 (N=1545)	< 26 (N=107)	26-27 (N=2218)	26-27 (N=127)	28-29 (N=2956)	28-29 (N=165)	≥30 (N=5312)	≥30 (N=221)
Fallecido en la sala de partos	148 (1.2)	5 (0.8)	113 (7.3)	2 (1.9)	8 (0.4)	1 (0.8)	12 (0.4)	1 (0.6)	15 (0.3)	1 (0.5)
Situación a los 28 días										
<i>Unidad Neonatal</i>	9078 (75.5)	477 (76.9)	711 (46)	51 (47.7)	1745 (78.7)	108 (85)	2606 (88.2)	149 (90.3)	4016 (75.6)	169 (76.5)
<i>Domicilio</i>	892 (7.4)	46 (7.4)	8 (0.5)	-	7 (0.3)	2 (1.6)	26 (0.9)	1 (0.6)	851 (16)	43 (19.5)
<i>Otros hospitales</i>	306 (2.5)	6 (1)	7 (0.5)	-	27 (1.2)	-	44 (1.5)	3 (1.8)	228 (4.3)	3 (1.4)
<i>Fallecido</i>	1742 (14.5)	91 (14.7)	814 (52.7)	56 (52.3)	436 (19.7)	17 (13.4)	277 (9.4)	12 (7.3)	215 (4)	6 (2.7)
<i>Desconocido</i>	12 (0.1)	-	5 (0.3)	-	3 (0.1)	-	2 (0.1)	-	2 (0)	-
Situación a los 36 semanas										
<i>Unidad Neonatal</i>	7890 (65.6)	372 (60)	584 (37.8)	35 (32.7)	1338 (60.4)	73 (57.5)	1822 (61.7)	105 (63.6)	4146 (78.1)	159 (71.9)
<i>Domicilio</i>	1825 (15.2)	132 (21.3)	52 (3.4)	7 (6.5)	295 (13.3)	30 (23.6)	737 (24.9)	41 (24.8)	741 (14)	54 (24.4)
<i>Otros hospitales</i>	416 (3.5)	11 (1.8)	16 (1)	1 (0.9)	86 (3.9)	2 (1.6)	98 (3.3)	6 (3.6)	216 (4.1)	2 (0.9)
<i>Fallecido</i>	1885 (15.7)	105 (16.9)	888 (57.5)	64 (59.8)	495 (22.3)	22 (17.3)	296 (10)	13 (7.9)	206 (3.9)	6 (2.7)
<i>Desconocido</i>	12 (0.1)	-	5 (0.3)	-	3 (0.1)	-	2 (0.1)	-	2 (0)	-
Situación al Alta										
<i>Domicilio</i>	9337 (77.6)	491 (79.2)	575 (37.2)	42 (39.3)	1559 (70.3)	98 (77.2)	2483 (84)	141 (85.5)	4720 (88.9)	210 (95)
<i>Fallecido</i>	2056 (17.1)	107 (17.3)	929 (60.1)	64 (59.8)	529 (23.9)	24 (18.9)	325 (11)	13 (7.9)	273 (5.1)	6 (2.7)
<i>Hospitalizado al año</i>	29 (0.2)	-	3 (0.2)	-	12 (0.5)	-	7 (0.2)	-	7 (0.1)	-
<i>Trasladado</i>	607 (5)	22 (3.5)	38 (2.5)	1 (0.9)	117 (5.3)	5 (3.9)	140 (4.7)	11 (6.7)	312 (5.9)	5 (2.3)
<i>Desconocido</i>	2 (0)	-	-	-	1 (0)	-	1 (0)	-	-	-
<i>Vivos</i>	9973 (82.9)	513 (82.7)	616 (39.9)	43 (40.2)	1688 (76.1)	103 (81.1)	2630 (89)	152 (92.1)	5039 (94.9)	215 (97.3)
<i>Lactancia materna</i>	2635 (25.5)	51 (9.8)	207 (25.2)	4 (8.3)	509 (28.2)	9 (8.6)	713 (26.5)	13 (8.5)	1206 (24)	25 (11.7)
<i>Lactancia mixta</i>	2742 (26.5)	147 (28.3)	140 (17)	8 (16.7)	394 (21.8)	23 (21.9)	691 (25.7)	37 (24.2)	1517 (30.2)	79 (36.9)
<i>Lactancia artificial</i>	4962 (48)	322 (61.9)	475 (57.8)	36 (75)	903 (50)	73 (69.5)	1282 (47.7)	103 (67.3)	2302 (45.8)	110 (51.4)

Tabla 8 c Situación sala de partos, 28 días, 36 semanas postconcepcionales y alta, CIR/no CIR, n (%)						
	Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	CIR (N=3952)	CIR (N=132)	No CIR (N=8038)	No CIR (N=488)
Fallecido en la sala de partos	148 (1.2)	5 (0.8)	39 (1)	-	83 (1)	5 (1)
Situación a los 28 días						
<i>Unidad Neonatal</i>	9078 (75.5)	477 (76.9)	2752 (69.6)	96 (72.7)	6323 (78.7)	381 (78.4)
<i>Domicilio</i>	892 (7.4)	46 (7.4)	618 (15.6)	23 (17.4)	273 (3.4)	23 (4.7)
<i>Otros hospitales</i>	306 (2.5)	6 (1)	127 (3.2)	1 (0.8)	179 (2.2)	5 (1)
<i>Fallecido</i>	1742 (14.5)	91 (14.7)	452 (11.4)	12 (9.1)	1254 (15.6)	77 (15.8)
<i>Desconocido</i>	12 (0.1)	-	3 (0.1)	-	8 (0.1)	-
Situación a los 36 semanas						
<i>Unidad Neonatal</i>	7890 (65.6)	372 (60)	3253 (82.3)	110 (83.3)	4636 (57.7)	262 (53.9)
<i>Domicilio</i>	1825 (15.2)	132 (21.3)	114 (2.9)	8 (6.1)	1709 (21.3)	124 (25.5)
<i>Otros hospitales</i>	416 (3.5)	11 (1.8)	110 (2.8)	1 (0.8)	306 (3.8)	10 (2.1)
<i>Fallecido</i>	1885 (15.7)	105 (16.9)	472 (11.9)	13 (9.8)	1376 (17.1)	90 (18.5)
<i>Desconocido</i>	12 (0.1)	-	3 (0.1)	-	8 (0.1)	-
Situación al Alta						
<i>Domicilio</i>	9337 (77.6)	491 (79.2)	3185 (80.6)	113 (85.6)	6149 (76.5)	378 (77.8)
<i>Fallecido</i>	2056 (17.1)	107 (17.3)	549 (13.9)	14 (10.6)	1469 (18.3)	91 (18.7)
<i>Hospitalizado al año</i>	29 (0.2)	-	9 (0.2)	-	20 (0.2)	-
<i>Trasladado</i>	607 (5)	22 (3.5)	207 (5.2)	5 (3.8)	400 (5)	17 (3.5)
<i>Desconocido</i>	2 (0)	-	2 (0.1)	-	-	-
<i>Vivos</i>	9973 (82.9)	513 (82.7)	3401 (86.1)	118 (89.4)	6569 (81.7)	395 (81.3)
<i>Lactancia materna</i>	2635 (25.5)	51 (9.8)	869 (24.9)	13 (11.2)	1766 (25.8)	38 (9.4)
<i>Lactancia mixta</i>	2742 (26.5)	147 (28.3)	962 (27.5)	42 (36.2)	1779 (26)	105 (26)
<i>Lactancia artificial</i>	4962 (48)	322 (61.9)	1665 (47.6)	61 (52.6)	3295 (48.2)	261 (64.6)

6. Otros resultados e intervenciones. Datos de morbilidad

Se analizaron los datos de morbilidad en los prematuros no fallecidos en sala de partos e ingresados en la unidad de cuidados intensivos (11876 grupo SEN y 615 HCSC), a

excepción del DAP, la ECN y la sepsis tardía que se estudiaron en aquellos que sobrevivieron a las 72 horas de vida (11121 en el grupo SEN 1500 y 565 en el HCSC).

-El **DAP** se detectó en el 31,3% y en el 29 % de los pacientes respectivamente, con diferencias significativas en todos los subgrupos al comparar ambas cohortes excepto en los de mayor peso y edad gestacional, así como en los no CIR. En ambos grupos la frecuencia de ductus persistente fue inversamente proporcional al peso (60,9 % y 56,2% en menores de 750 gramos vs 13,7 % y 9,9% en 1251-1500 gramos), a la edad gestacional (71,3 y 66,7% en menores de 26 semanas vs 11,8 y 8,8% en 30 o más), y más frecuente en el grupo no CIR que en el CIR (38.4 % y 33.16 % vs 16.5 % y 14.5 %). Estos pacientes fueron tratados mayoritariamente con fármacos (indometacina o ibuprofeno), siendo las cifras superiores en la cohorte del HCSC con un 87.7 % frente al 79.4% del grupo SEN 1500. También hubo variabilidad porcentual al comparar el fármaco empleado para el tratamiento; en el grupo SEN 1500 se usó indometacina en un 60.6 % mientras que en el HCSC fue más frecuente el uso de ibuprofeno (68.8 % frente a 31.1 % que recibieron indometacina). El tratamiento quirúrgico se usó en el 19 % y 14 % de los casos, respectivamente, encontrando diferencias significativas en la comparativa del subgrupo de menores de 26 semanas (33.3 % vs 16%) y en el no CIR (18.9 % vs 12.3%). [Tablas 9 a, 9 b y 9 c]

-La **perforación intestinal** ocurrió en un número similar de pacientes en ambas cohortes (2,9 % y 3,1%), con disminución de la incidencia según mayor edad gestacional y peso. Como excepción a esto, en el grupo HCSC, se detectó un porcentaje mayor en el subgrupo de 751-1000 (7,2%) y en el de 26-27 semanas (8,7%). También

fue más frecuente en ambas cohortes en el grupo no CIR, con un 3,4 % y un 3,7 % respectivamente en comparación con el grupo CIR (1,8 % y 0,8%). [Tablas 9 a, 9 b y 9 c]

-La **ECN** en ambas cohortes ocurrió en el 8,3% y 9,6 % de pacientes que permanecieron vivos tras 72 horas, precisando cirugía más de la mitad de los casos (53,8 % y 51,9 % respectivamente). El mayor porcentaje de casos con enterocolitis se registró en los subgrupos de menor peso (19,7% y 21,9% respectivamente en menores de 750 gr) disminuyendo progresivamente hasta el subgrupo de 1251-1500 gramos (3,46 % y 3,8% respectivamente). Estos datos fueron similares en la división por edades gestacionales, que presentaron cifras elevadas en los menores de 26 semanas (20,2 % y 22,7% en ambas cohortes) disminuyendo hasta la semana 30 (4,4 % y 3,3%). [Tablas 9 a, 9 b y 9 c]

-La **sepsis precoz** se produjo en 415 recién nacidos menores de 1500 gramos del grupo SEN 1500 que sobrevivieron en la sala de partos (3,5%), cifras menores en comparación con la cohorte del HCSC que tuvo un porcentaje del 7,7% con diferencias estadísticamente significativas en todos los subgrupos salvo en los de mayor edad y peso al nacimiento. Al igual que la morbilidad anterior, en ambas cohortes fue más frecuente en los de menor peso y edad gestacional así como en el grupo no CIR. La **sepsis tardía** presentó porcentajes bastante superiores a la precoz, apareciendo en el 31,5 y 33,5 % de los prematuros que sobrevivieron a las primeras 72 horas en ambas cohortes. La etiología más frecuente fue el estafilococo coagulasa negativo, presente hasta en el 22,1 y el 26,6 % del total de hemocultivos registrados. En el grupo HCSC fueron seguidos en frecuencia por los hongos (13,2 % vs 4 % SEN 1500) a diferencia del grupo SEN 1500 que presentaba otros agentes como los segundos en frecuencia (12% vs 5,9 % HCSC). El porcentaje de sepsis por más de un agente causal fue más

similar, un 6,6 % y un 5,2 % respectivamente. Más frecuente en menor edad gestacional, menor peso y en no CIR en ambas cohortes . [Tablas 9 a, 9 b y 9 c]

-La **anemia** se produjo en casi la mitad de los recién nacidos menores de 1500 gramos (40,7% y 45,6% respectivamente), con diferencias significativas entre ambas cohortes en el subgrupo de 751-1000 gramos (63,2% vs 82,6% p 0,007). Al igual que las demás morbilidades, la frecuencia era mayor en los más inmaduros (72,2% y 85% en menores de 750 gramos; 75,8% y 88% en menores de 26 semanas) disminuyendo progresivamente a mayor peso y edad gestacional (18 % y 19,7 % en 1251-1500 gramos y 18,1 5 y 11,4% en 30 semanas). Más frecuente en los no CIR de ambas cohortes (29,8 % vs 45,8% y 37,9% vs 47,1%). [Tablas 9 a, 9 b y 9 c]

-La **insuficiencia respiratoria aguda** (IRA) se presentó en el 8,1% del grupo SEN 1500 y en un 11,1% del grupo HCSC. En este caso también las cifras eran menores según avanzaba la edad gestacional y el peso al nacimiento, también en los no CIR. [Tablas 9 a, 9 b y 9 c]

-Las **apneas** fueron bastante frecuentes en los grandes prematuros, sobre todo en los más inmaduros (menor edad gestacional, menos peso y no CIR), con diferencias significativas ($p < 0,005$) entre ambas cohortes (globalmente 28,3% SEN 1500 vs 45,1%) salvo en subgrupos 1001-1250 y 1251-1500, 28-29 semanas edad gestacional y en CIR [Tablas 9 a, 9 b y 9 c]

Tabla 9 a		Otros resultados e intervenciones según peso al nacimiento en gramos, n (%)								
	Total SEN	Total HCSC	< 750	< 750	751-1000	751-1000	1001-1250	1001-1250	1251-1500	1251-1500
Ductus Arterioso Persistente (DAP)	N=11121 3401 (31.1)	N=565 164 (29)	N=1205 721 (60.9)	N=73 41 (56.2)	N=2550 1218 (48.4)	N=140 64 (45.7)	N=3126 890 (29)	N=140 38 (27.1)	N=4240' 572 (13.7)	N=212' 21 (9.9)
Cierre farmacológico	N=3401 2674 (79.4)	N=164 128 (87.7)	N=721 574 (79.9)	N=41 30 (90.9)	N=1218 994 (82.6)	N=64 55 (91.7)	N=890 704 (79.7)	N=38 28 (87.5)	N=572 402 (71.5)	N=21 15 (71.4)
Indometacina ^a	1620 (60.6)	40 (31.3)	316 (55.1)	10 (33.3)	586 (59)	19 (34.5)	458 (65.1)	6 (21.4)	260 (64.7)	5 (33.3)
Ibuprofeno ^a	1054 (39.4)	88 (68.8)	258 (44.9)	20 (66.7)	408 (41)	36 (65.5)	246 (34.9)	22 (78.6)	142 (35.3)	10 (66.7)
Cierre quirúrgico ^a	643 (19)	23 (14)	216 (30.1)	9 (22)	301 (24.8)	10 (15.6)	92 (10.4)	3 (7.9)	34 (6)	1 (4.8)
Perforación gastrointestinal	N=11876 337 (2.9)	N=615 19 (3.1)	N=1544 97 (6.3)	N=100 4 (4)	N=2755 137 (5)	N=153 11 (7.2)	N=3255 60 (1.9)	N=144 3 (2.1)	N=4322" 43 (1)	N=218" 1 (0.5)
Enterocolitis necrotizante	N=11121 916 (8.3)	N=565 54 (9.6)	N=1205 235 (19.7)	N=73 16 (21.9)	N=2550 326 (12.8)	N=140 24 (17.1)	N=3126 213 (6.8)	N=140 6 (4.3)	N=4240' 142 (3.4)	N=212' 8 (3.8)
Cirugía ^a	N=916 492 (53.8)	N=54 28 (51.9)	N=235 151 (64.5)	N=16 7 (43.8)	N=326 184 (56.4)	N=24 15 (62.5)	N=213 97 (45.5)	N=6 3 (50)	N=142 60 (42.3)	N=8 3 (37.5)
Infección Precoz	N=11876 415 (3.5)	N=615 47 (7.7)	N=1544 75 (4.9)	N=100 13 (13.1)	N=2755 110 (4)	N=153 17 (11.2)	N=3255 124 (3.8)	N=144 11 (7.6)	N=4322" 106 (2.5)	N=218" 6 (2.8)
Tardía	N=11121 3472 (31.5)	N=565 187 (33.5)	N=1205 736 (62.2)	N=73 48 (67.6)	N=2550 1176 (46.4)	N=140 66 (47.8)	N=3126 918 (29.7)	N=140 38 (27.3)	N=4240' 642 (15.2)	N=212' 35 (16.6)
Staf. coagulasa negativo	2132 (22.1)	89 (26.6)	476 (44.2)	18 (36)	760 (33.4)	37 (38.1)	557 (20.7)	16 (23.2)	339 (9.5)	18 (15.3)
Hongos	386 (4)	42 (13.2)	137 (12.9)	19 (37.3)	131 (5.8)	15 (16.7)	84 (3.1)	5 (7.8)	34 (1)	3 (2.7)
Otros	1369 (12.4)	33 (5.9)	312 (26.4)	12 (16.9)	460 (18.1)	6 (4.3)	331 (10.7)	8 (5.8)	266 (6.3)	7 (3.3)
Más de un patógeno	730 (6.6)	29 (5.2)	219 (18.5)	13 (18.3)	273 (10.8)	11 (8)	152 (4.9)	3 (2.2)	86 (2)	2 (0.9)
Anemia	N=11876 3046 (40.7)	N=615 83 (45.6)	N=1544 697 (72.2)	N=100 17 (85)	N=2755 1123 (63.2)	N=153 38 (82.6)	N=3255 728 (36.5)	N=144 20 (43.5)	N=4322" 498 (18.1)	N=218" 8 (11.4)
IRA	608 (8.1)	20 (11.1)	223 (23.1)	7 (36.8)	201 (11.4)	8 (17.4)	109 (5.5)	2 (4.3)	75 (2.7)	3 (4.3)
Supervivencia sin morbilidad ^b	N=9973 4639 (55.5)	N=513 205 (51.9)	N=718 140 (20.1)	N=44 7 (16.3)	N=2159 772 (38.8)	N=123 40 (36.4)	N=2971 1440 (56.9)	N=135 65 (59.6)	N=4125" 2287 (72.8)	N=211" 93 (69.9)
Supervivencia sin morbilidad (excepto infección por estafilo)	5588 (68.3)	259 (69.1)	255 (37.3)	16 (40)	1078 (55.3)	59 (55.1)	1749 (71.1)	77 (74.8)	2506 (81)	107 (85.6)

['] Ingresados a las 72 horas (la PCA, la enterocolitis y la sepsis tardía están calculadas sobre los niños que han estado ingresados más de 72 horas). ["] No fallecidos en sala de partos. ^{'''} Vivos al alta ^aPorcentaje sobre el total de niños con la patología que tienen el dato correspondiente registrado. ^b Sin neumotórax, enterocolitis necrotizante, sepsis tardía, leucomalacia quística, hemorragia intraventricular grados 3 y 4 y displasia broncopulmonar. Sobre los no fallecidos al alta

Tabla 9 b		Otros resultados e intervenciones según edad gestacional en semanas, n (%)									
	Total SEN	Total HCSC	< 26	< 26	26-27	26-27	28-29	28-29	≥30	≥30	
Ductus Arterioso Persistente (DAP)	N=11121	N=565	N=1086	N=75	N=2013	N=116	N=2823	N=159	N=5199'	N=215'	
	3401 (31.1)	164 (29)	756 (71.3)	50 (66.7)	1109 (55.9)	56 (48.3)	931 (33.6)	39 (24.5)	605 (11.8)	19 (8.8)	
Cierre farmacológico	N=3401	N=164	N=756	N=50	N=1109	N=56	N=931	N=39	N=605	N=19	
Indometacina ^a	2674 (79.4)	128 (87.7)	612 (81.5)	41 (91.1)	916 (83.5)	45 (91.8)	728 (78.8)	28 (84.8)	418 (70.3)	14 (73.7)	
Ibuprofeno ^a	1620 (60.6)	40 (31.3)	339 (55.4)	19 (46.3)	543 (59.3)	10 (22.2)	464 (63.7)	6 (21.4)	274 (65.6)	5 (35.7)	
Cierre quirúrgico ^a	1054 (39.4)	88 (68.8)	273 (44.6)	22 (53.7)	373 (40.7)	35 (77.8)	264 (36.3)	22 (78.6)	144 (34.4)	9 (64.3)	
Cierre quirúrgico ^a	643 (19)	23 (14)	251 (33.3)	8 (16)	247 (22.3)	9 (16.1)	94 (10.1)	5 (12.8)	51 (8.5)	1 (5.3)	
Perforación gastrointestinal	N=11876	N=615	N=1429	N=105	N=2208	N=126	N=2942	N=164	N=5297''	N=220''	
	337 (2.9)	19 (3.1)	110 (7.8)	5 (4.8)	110 (5)	11 (8.7)	64 (2.2)	2 (1.2)	53 (1)	1 (0.5)	
Enterocolitis necrotizante	N=11121	N=565	N=1086	N=75	N=2013	N=116	N=2823	N=159	N=5199'	N=215'	
	916 (8.3)	54 (9.6)	217 (20.2)	17 (22.7)	236 (11.8)	18 (15.5)	236 (8.4)	12 (7.5)	227 (4.4)	7 (3.3)	
Cirugía ^a	N=916	N=54	N=217	N=17	N=236	N=18	N=236	N=12	N=227	N=7	
	492 (53.8)	28 (51.9)	155 (71.4)	10 (58.8)	127 (53.8)	9 (50)	105 (44.5)	8 (66.7)	105 (46.5)	1 (14.3)	
Infección Precoz	N=11876	N=615	N=1429	N=105	N=2208	N=126	N=2942	N=164	N=5297''	N=220''	
	415 (3.5)	47 (7.7)	84 (6)	15 (14.4)	110 (5)	14 (11.1)	117 (4)	12 (7.4)	104 (2)	6 (2.7)	
Tardía	N=11121	N=565	N=1086	N=75	N=2013	N=116	N=2823	N=159	N=5199'	N=215'	
Staf. coagulasa negativo	3472 (31.5)	187 (33.5)	698 (65.2)	51 (69.9)	1002 (50.2)	51 (45.1)	942 (33.7)	59 (37.3)	830 (16.1)	26 (12.1)	
Hongos	2132 (22.1)	89 (26.6)	438 (44.3)	20 (35.7)	635 (35.5)	26 (34.2)	587 (24)	29 (31.5)	472 (10.7)	14 (12.7)	
Otros	386 (4)	42 (13.2)	130 (13.3)	21 (37.5)	119 (6.7)	14 (19.4)	78 (3.2)	6 (7.1)	59 (1.3)	1 (1)	
Más de un patógeno	1369 (12.4)	33 (5.9)	322 (30.1)	9 (12.3)	369 (18.5)	12 (10.6)	345 (12.3)	8 (5.1)	333 (6.5)	4 (1.9)	
	730 (6.6)	29 (5.2)	226 (21.1)	10 (13.7)	206 (10.3)	14 (12.4)	158 (5.6)	4 (2.5)	140 (2.7)	1 (0.5)	
Anemia	N=11876	N=615	N=1429	N=105	N=2208	N=126	N=2942	N=164	N=5297''	N=220''	
	3046 (40.7)	83 (45.6)	698 (75.8)	22 (88)	960 (66.9)	26 (68.4)	797 (43.1)	22 (41.5)	591 (18)	13 (19.7)	
IRA	608 (8.1)	20 (11.1)	209 (22.8)	8 (33.3)	186 (13.1)	5 (13.2)	116 (6.3)	5 (9.4)	97 (3)	2 (3.1)	
Supervivencia sin morbilidad ^b	N=9973	N=513	N=616	N=43	N=1688	N=103	N=2630	N=152	N=5039'''	N=215'''	
	4639 (55.5)	205 (51.9)	89 (15.1)	2 (5)	451 (30.2)	25 (30.5)	1036 (48.1)	51 (45.1)	3063 (74.2)	127 (79.4)	
Supervivencia sin morbilidad (excepto infección por estafilo)	5588 (68.3)	259 (69.1)	173 (30.1)	8 (22.9)	715 (49.4)	38 (47.5)	1332 (64.2)	75 (72.1)	3368 (82.4)	138 (88.5)	

' Ingresados a las 72 horas (la PCA, la enterocolitis y la sepsis tardía están calculadas sobre los niños que han estado ingresados más de 72 horas). '' No fallecidos en sala de partos. ''' Vivos al alta ^aPorcentaje sobre el total de niños con la patología que tienen el dato correspondiente registrado. ^b Sin neumotórax, enterocolitis necrotizante, sepsis tardía, leucomalacia quística, hemorragia intraventricular grados 3 y 4 y displasia broncopulmonar. Sobre los no fallecidos al alta

Tabla 9 C Otros resultados e intervenciones, CIR / no CIR, n (%)						
	Total SEN	Total HCSC	CIR	CIR	No CIR	No CIR
Ductus Arterioso Persistente (DAP)	N=11121	N=565	N=3703	N=124	N=7412'	N=441'
	3401 (31.1)	164 (29)	603 (16.5)	18 (14.5)	2796 (38.4)	146 (33.1)
	N=3401	N=164	N=603	N=18	N=2796	N=146
Cierre farmacológico	2674 (79.4)	128 (87.7)	434 (72.8)	10 (76.9)	2238 (80.8)	118 (88.7)
Indometacina^a	1620 (60.6)	40 (31.3)	259 (59.7)	3 (30)	1359 (60.7)	37 (31.4)
Ibuprofeno^a	1054 (39.4)	88 (68.8)	175 (40.3)	7 (70)	879 (39.3)	81 (68.6)
Cierre quirúrgico^a	643 (19)	23 (14)	114 (19)	5 (27.8)	528 (18.9)	18 (12.3)
Perforación gastrointestinal	N=11876	N=615	N=3911	N=132	N=7950''	N=481''
	337 (2.9)	19 (3.1)	71 (1.8)	1 (0.8)	266 (3.4)	18 (3.7)
Enterocolitis necrotizante	N=11121	N=565	N=3703	N=124	N=7412'	N=441'
	916 (8.3)	54 (9.6)	279 (7.5)	11 (8.9)	636 (8.6)	43 (9.8)
Cirugía^a	N=916	N=54	N=279	N=11	N=636	N=43
	492 (53.8)	28 (51.9)	138 (49.6)	5 (45.5)	353 (55.5)	23 (53.5)
Infección Precoz	N=11876	N=615	N=3911	N=132	N=7950''	N=481''
	415 (3.5)	47 (7.7)	74 (1.9)	8 (6.1)	341 (4.3)	39 (8.1)
	N=11121	N=565	N=3703	N=124	N=7412'	N=441'
Tardía	3472 (31.5)	187 (33.5)	903 (24.6)	26 (21.1)	2566 (34.9)	161 (36.9)
Staf. coagulasa negativo	2132 (22.1)	89 (26.6)	575 (18.1)	13 (20.6)	1555 (24.1)	76 (28)
Hongos	386 (4)	42 (13.2)	96 (3)	2 (3.3)	289 (4.5)	40 (15.6)
Otros	1369 (12.4)	33 (5.9)	347 (9.4)	5 (4.1)	1020 (13.9)	28 (6.4)
Más de un patógeno	730 (6.6)	29 (5.2)	184 (5)	4 (3.3)	544 (7.4)	25 (5.7)
Anemia	N=11876	N=615	N=3911	N=132	N=7950''	N=481''
	3046 (40.7)	83 (45.6)	719 (29.8)	11 (37.9)	2322 (45.8)	72 (47.1)
IRA	608 (8.1)	20 (11.1)	167 (6.9)	3 (10.7)	440 (8.7)	17 (11.2)
Supervivencia sin morbilidad^b	N=9973	N=513	N=3401	N=118	N=6569'''	N=395'''
	4639 (55.5)	205 (51.9)	1997 (67.2)	72 (69.9)	2642 (49)	133 (45.5)
Supervivencia sin morbilidad (excepto infección por estafilo)	5588 (68.3)	259 (69.1)	2281 (77.4)	84 (81.6)	3306 (63.2)	175 (64.3)

' Ingresados a las 72 horas (la PCA, la enterocolitis y la sepsis tardía están calculadas sobre los niños que han estado ingresados más de 72 horas). '' No fallecidos en sala de partos. ''' Vivos al alta ''Porcentaje sobre el total de niños con la patología que tienen el dato correspondiente registrado. ^b Sin neumotórax, enterocolitis necrotizante, sepsis tardía, leucomalacia quística, hemorragia intraventricular grados 3 y 4 y displasia broncopulmonar. Sobre los no fallecidos al alta

-La **hipotensión** se registró, con orden de frecuencia decreciente a mayor edad gestacional y peso al nacimiento, en el 29,7 % del grupo SEN 1500 y en 32,1% del grupo HCSC. También fue más frecuente al comparar grupo CIR con los no CIR. En el análisis comparativo por estratos se observaron diferencias significativas en edad

gestacional menor de 26 semanas con frecuencia superior en grupo HCSC (65,8 % vs 77,6% p 0,013). [Tablas 9.1 a, 9.1 b y 9.1 c]

-El **uso de inotrópicos** también fue más habitual en los grupos más inmaduros, en los que había más frecuencia de hipotensión arterial. Se registró un 31,8% en el grupo SEN y un 41,4 % en el del HCSC, con diferencias significativas en los subgrupos de menores de 750 gramos y 751-1000 gramos, así como en los menores de 26 semanas de edad gestacional y los prematuros no CIR. [Tablas 9.1 a, 9.1 b y 9.1 c]

-El **óxido nítrico** se usó en el 3,9 % de los pacientes del grupo SEN 1500 y en el 4,9% del grupo HCSC, con una edad mediana de 2 días (RIC 1-15) y 3 días (RIC 1-11) respectivamente. No se hallaron diferencias significativas en la comparación entre ambas cohortes de los datos registrados en los distintos subgrupos, a excepción de los días en que se administró en el subgrupo 1251-1500 gramos (2 días vs 27 días p 0,038) y el de 28-29 semanas (1 día vs 7 días p 0,018). [Tablas 9.1 a, 9.1 b y 9.1 c]

También se analizaron los valores del **índice CRIB**, marcador pronóstico de supervivencia, con mediana y rango intercuartílico. En el grupo SEN 1500 el valor más registrado fue 1 (RIC 1-4) mientras que en el grupo HCSC fue 2 (RIC 1-6). Al hacer estudio comparativo por subgrupos las diferencias más significativas, con $p < 0,005$, se hallaron en los de menor peso y menor edad gestacional, así como en CIR y no CIR. [Tablas 9.1 a, 9.1 b y 9.1 c]

Tabla 9.1 a Otros resultados e intervenciones según peso al nacimiento en gramos, n (%)

	Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	< 750 (N=1658)	< 750 (N=101)	751-1000 (N=2774)	751-1000 (N=156)	1001-1250 (N=3268)	1001-1250 (N=145)	1251-1500 (N=4331)	1251-1500 (N=218)
Índice de CRIB*	1 (1-4)	2 (1-6)	8 (6-11)	12 (8-16)	3 (1-5)	4 (2-6)	1 (1-2)	2 (1-4)	1 (0-1)	1 (0-1)
Apneas	2129 (28.3)	82 (45.1)	388 (38.9)	14 (70)	748 (42.1)	34 (72.3)	541 (27.1)	17 (37)	452 (16.4)	17 (24.6)
Hipotensión	3469 (29.7)	199 (32.1)	995 (63.4)	72 (71.3)	1148 (42.3)	68 (43.9)	800 (25.1)	36 (24.8)	526 (12.5)	23 (10.6)
Inotrópicos	3676 (31.8)	256 (41.4)	1008 (64)	79 (78.2)	1224 (45.4)	89 (57.4)	845 (26.9)	49 (33.8)	599 (14.4)	39 (17.9)
Oxido nítrico inhalado	450 (3.9)	30 (4.9)	150 (9.6)	11 (10.9)	154 (5.7)	11 (7.1)	80 (2.6)	6 (4.2)	66 (1.6)	2 (0.9)
Edad inicio n*	2 (1-15)	3 (1-11)	7 (1-17)	6 (3-29)	2 (1-20)	3 (1-9)	1 (1-5)	1 (1-3)	2 (1-3)	27 (-)

* Mediana (RIC)

Tabla 9.1 b Otros resultados e intervenciones según edad gestacional en semanas, n (%)

	Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	< 26 (N=1545)	< 26 (N=107)	26-27 (N=2218)	26-27 (N=127)	28-29 (N=2956)	28-29 (N=165)	≥30 (N=5312)	≥30 (N=221)
Índice de CRIB*	1 (1-4)	2 (1-6)	8 (5-11)	12 (7-15)	4 (1-6)	4 (2-7)	1 (1-4)	2 (1-4)	1 (0-1)	1 (0-2)
Apneas	2129 (28.3)	82 (45.1)	414 (43.4)	21 (80.8)	635 (44.6)	25 (65.8)	640 (34.5)	18 (34.6)	440 (13.3)	18 (27.3)
Hipotensión	3469 (29.7)	199 (32.1)	959 (65.8)	83 (77.6)	1029 (47.7)	52 (41.3)	858 (29.9)	47 (28.5)	623 (12)	17 (7.7)
Inotrópicos	3676 (31.8)	256 (41.4)	973 (66.6)	91 (85.8)	1080 (50.3)	70 (55.1)	933 (32.8)	64 (38.8)	690 (13.5)	31 (14)
Oxido nítrico inhalado	450 (3.9)	30 (4.9)	142 (9.8)	14 (13.2)	145 (6.8)	8 (6.3)	94 (3.3)	5 (3)	69 (1.4)	3 (1.4)
Edad inicio n*	2 (1-15)	3 (1-11)	4 (1-17)	5 (2-10)	2 (1-17)	2 (1-7)	1 (1-9)	7 (3-33)	2 (1-16)	1 (1-20)

* Mediana (RIC)

Tabla 9.1 c Otros resultados e intervenciones, CIR / no CIR, n (%)

	Total SEN (N=12031)	Total HCSC (N=620)	CIR (N=3952)	CIR (N=132)	No CIR (N=8038)	No CIR (N=486)
Índice de CRIB*	1 (1-4)	2 (1-6)	1 (1-4)	2 (1-5)	1 (1-4)	2 (1-6)
Apneas	2129 (28.3)	82 (45.1)	412 (17)	5 (17.2)	1716 (33.7)	77 (50.3)
Hipotensión	3469 (29.7)	199 (32.1)	784 (20.4)	26 (19.7)	2675 (34.3)	171 (35.3)
Inotrópicos	3676 (31.8)	256 (41.4)	831 (21.9)	38 (28.8)	2836 (36.6)	216 (44.5)
Oxido nítrico inhalado	450 (3.9)	30 (4.9)	110 (2.9)	5 (3.8)	340 (4.4)	25 (5.2)
Edad inicio n*	2 (1-15)	3 (1-11)	5 (1-20)	3 (2-38)	2 (1-13)	3 (1-9)

* Mediana (RIC)

7. Ecografía y fondo de ojo realizados. Morbilidad neurosensorial

-Se realizó **ecografía transfontanelar** a 11127 (94,23%) de los 11876 prematuros del grupo SEN 1500 que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos, y al 95,88% de los 615 que lo hicieron en la de grupo HCSC. Mediante esta técnica de imagen se encontraron signos de **HIV** grado O en la mayoría de los pacientes (74,7 % vs 71.6 %, seguido del grado 1 (10,6 % vs 10,5%) y grado 2 (6,1 % y 7,1%). No hubo diferencias con significación estadística al comparar ambas cohortes en los tres subgrupos de edad, peso y CIR / no CIR. [Tablas 10 a, 10 b y 10 c]

De los pacientes a los que se les realizó ecografía presentaron hallazgos de **leucomalacia periventricular quística** el 2,6 % de la cohorte SEN 1500 y el 1,5% de la de HCSC, siendo más frecuente los hallazgos de leucomalacia *ecogénica* (4,1 % y 2,6 % respectivamente) en las ecografías realizadas en ambas cohortes. En la estratificación por peso, los pacientes que más presentaron la tipo quística en la cohorte SEN 1500 fueron los de 751-1000 gramos (3,5%) con igual porcentaje que en HCSC, sin embargo la ecogénica fue más frecuente en el de menores de 750 gramos (5,3%) mientras que en el HCSC el porcentaje fue más elevado en el de 751-1000 gramos (4,9%). Al comparar los subgrupos de edad gestacional, la leucomalacia quística fue más frecuente en el de 26-27 semanas del grupo SEN 1500 (4,3%) mientras que en el HCSC fue en los de menor edad gestacional con un porcentaje de 4,5%. De igual modo la ecogénica fue más frecuente en mismo subgrupo de la SEN 1500 (6,4%, 26-27 semanas) y en los menores de 26 semanas del HCSC (5,6%). En ambas cohortes los porcentajes de leucomalacia

quística y ecogénica fueron más elevados en el grupo no CIR (3,1% y 4,7%; 1,8% y 3,1%) que en los no CIR (1,4% y 2,6%; 0,8 y 0,8%). [Tablas 10 a, 10 b y 10 c]

-Los datos de **ROP** fueron registrados de aquellos prematuros que sobrevivieron tras el nacimiento (11876 de SEN 15000 y 615 de HCSC) y que tenían fondo de ojo realizado. En total se hizo dicha prueba al 74% y al 83,4 % de esos prematuros respectivamente, de los cuales, al analizar los datos por peso, el subgrupo con más pruebas realizadas fue el de 1001-1250 gramos en ambas cohortes (83,5 y 93,8 %) y en el análisis por edad gestacional en el subgrupo de 28-29 semanas (84,5 vs 93,3%). Al comparar los grupos CIR y no CIR, en la cohorte SEN 1500 la prueba fue realizada con más frecuencia en el segundo subgrupo (68,7 % vs 76,6%) mientras que en el HCSC se realizó a más niños en el de CIR (90,2% vs 81,9%). Del total de pacientes a los que se les realizó la prueba, el 5% precisaron **cirugía** en el grupo SEN 1500 y sólo el 1,4% en el del HCSC: más frecuentemente en los no CIR de ambas cohortes (3,5% vs 5,7 y 0,8 % vs 1,5%). [Tablas 10 a, 10 b y 10 c]

Analizando los hallazgos del fondo de ojo se detectó mayor porcentaje de retinopatía **grado 0** (no ROP) en ambos grupos (77,8 % y 94,3%) con disminución de los porcentajes según a mayor grado de gravedad. En el grupo HCSC no se detectó ningún caso de grado 4. En ambas cohortes los pacientes con grado 0 tuvieron porcentaje mayor en aquellos con más edad gestacional y peso al nacimiento, así como los no CIR. De modo que dentro de los grados más graves, mayores de 3, estos fueron más

frecuentes en los menores de 1000 gramos y de 25 semanas de edad gestacional. [Tablas

10 a, 10 b y 10 c]

Tabla 10 a Datos de morbilidad neurosensorial según peso al nacimiento en gramos, n (%)										
	Total SEN	Total HCSC	< 750	< 750	751-1000	751-1000	1001-1250	1001-1250	1251-1500	1251-1500
ECO realizada	N=11876	N=615	N=1544	N=100	N=2755	N=153	N=3255	N=144	N=4322	N=218
	11127 (94.2)	589 (95.8)	1350 (88.3)	88 (88)	2593 (94.8)	146 (95.4)	3108 (96)	142 (98.6)	4076 (94.6)	213 (97.7)
HIV	N=11127	N=589	N=1350	N=88	N=2593	N=146	N=3108	N=142	N=4076'	N=213'
Grado^a										
0	8171 (74.7)	422 (71.6)	711 (53.1)	36 (40.9)	1650 (64.3)	93 (63.7)	2381 (78)	111 (78.2)	3429 (86)	182 (85.4)
1	1159 (10.6)	62 (10.5)	176 (13.1)	10 (11.4)	329 (12.8)	18 (12.3)	337 (11)	14 (9.9)	317 (8)	20 (9.4)
2	673 (6.1)	42 (7.1)	166 (12.4)	14 (15.9)	251 (9.8)	16 (11)	147 (4.8)	6 (4.2)	109 (2.7)	6 (2.8)
3	415 (3.8)	31 (5.3)	121 (9)	12 (13.6)	141 (5.5)	10 (6.8)	90 (2.9)	4 (2.8)	63 (1.6)	5 (2.3)
4	527 (4.8)	32 (5.4)	166 (12.4)	16 (18.2)	195 (7.6)	9 (6.2)	97 (3.2)	7 (4.9)	69 (1.7)	-
LMPV										
Quística	282 (2.6)	9 (1.5)	38 (2.9)	2 (2.3)	88 (3.5)	5 (3.5)	75 (2.4)	1 (0.7)	81 (2)	1 (0.5)
Ecogénica	445 (4.1)	15 (2.6)	70 (5.3)	3 (3.4)	121 (4.7)	7 (4.9)	125 (4.1)	2 (1.4)	129 (3.2)	3 (1.4)
ROP Fondo de ojo	N=11876	N=615	N=1544	N=100	N=2755	N=153	N=3255	N=144	N=4322	N=218
	8539 (74)	513 (83.4)	755 (51.7)	59 (59)	2083 (77.9)	127 (83)	2655 (83.5)	135 (93.8)	3046 (72)	192 (88.1)
Grado^a	N=8539	N=513	N=755	N=59	N=2083	N=127	N=2655	N=135	N=3046''	N=192''
0	6607 (77.8)	484 (94.3)	311 (41.4)	49 (83.1)	1302 (62.7)	115 (90.6)	2201 (83.4)	131 (97)	2793 (92.2)	189 (98.4)
1	846 (10)	13 (2.5)	126 (16.8)	3 (5.1)	300 (14.4)	6 (4.7)	257 (9.7)	1 (0.7)	163 (5.4)	3 (1.6)
2	728 (8.6)	6 (1.2)	190 (25.3)	4 (6.8)	340 (16.4)	1 (0.8)	141 (5.3)	1 (0.7)	57 (1.9)	-
3	288 (3.4)	9 (1.8)	113 (15)	2 (3.4)	127 (6.1)	5 (3.9)	36 (1.4)	2 (1.5)	12 (0.4)	-
4	20 (0.2)	-	9 (1.2)	-	4 (0.2)	-	5 (0.2)	-	2 (0.1)	-
5	7 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (1.7)	4 (0.2)	-	-	-	1 (0)	-
Cirugía^a	428 (5)	7 (1.4)	151 (20.2)	3 (5.1)	186 (9)	2 (1.6)	67 (2.5)	2 (1.5)	24 (0.8)	-

^a Porcentaje sobre el total de niños con prueba realizada que tienen el dato correspondiente registrado. ' Niños con la ecografía cerebral realizada. '' Niños con fondo de ojo realizado

Tabla 10 b		Datos de morbilidad neurosensorial según semanas de edad gestacional, n (%)									
	Total SEN	Total HCSC	< 26	< 26	26-27	26-27	28-29	28-29	≥30	≥30	
ECO realizada	N=11876	N=615	N=1429	N=105	N=2208	N=126	N=2942	N=164	N=5297	N=220	
	11127 (94.2)	589 (95.8)	1242 (87.7)	90 (85.7)	2071 (94.4)	122 (96.8)	2808 (95.9)	159 (97)	5006 (95)	218 (99.1)	
HIV	N=11127	N=589	N=1242	N=90	N=2071	N=122	N=2808	N=159	N=5006	N=218	
Grado^a											
0	8171 (74.7)	422 (71.6)	529 (42.8)	37 (41.1)	1218 (59.4)	71 (58.2)	2085 (75.7)	118 (74.2)	4339 (88.5)	196 (89.9)	
1	1159 (10.6)	62 (10.5)	168 (13.6)	9 (10)	280 (13.7)	16 (13.1)	323 (11.7)	22 (13.8)	388 (7.9)	15 (6.9)	
2	673 (6.1)	42 (7.1)	192 (15.5)	12 (13.3)	245 (11.9)	18 (14.8)	156 (5.7)	9 (5.7)	80 (1.6)	3 (1.4)	
3	415 (3.8)	31 (5.3)	140 (11.3)	16 (17.8)	139 (6.8)	7 (5.7)	96 (3.5)	5 (3.1)	40 (0.8)	3 (1.4)	
4	527 (4.8)	32 (5.4)	206 (16.7)	16 (17.8)	169 (8.2)	10 (8.2)	96 (3.5)	5 (3.1)	56 (1.1)	1 (0.5)	
LMPV											
Quística	282 (2.6)	9 (1.5)	46 (3.8)	4 (4.5)	88 (4.3)	3 (2.5)	79 (2.8)	1 (0.6)	69 (1.4)	1 (0.5)	
Ecogénica	445 (4.1)	15 (2.6)	65 (5.4)	5 (5.6)	129 (6.4)	4 (3.3)	114 (4.1)	5 (3.2)	137 (2.8)	1 (0.5)	
ROP Fondo de ojo	N=11876	N=615	N=1429	N=105	N=2208	N=126	N=2942	N=164	N=5297	N=220	
	8539 (74)	513 (83.4)	649 (48)	53 (50.5)	1646 (77.1)	109 (86.5)	2446 (84.5)	153 (93.3)	3798 (73.5)	198 (90)	
Grado^a	N=8539	N=513	N=649	N=53	N=1646	N=109	N=2446	N=153	N=3798"	N=198"	
0	6607 (77.8)	484 (94.3)	222 (34.5)	42 (79.2)	965 (58.8)	101 (92.7)	1951 (80.1)	147 (96.1)	3469 (91.8)	194 (98)	
1	846 (10)	13 (2.5)	99 (15.4)	5 (9.4)	259 (15.8)	3 (2.8)	282 (11.6)	3 (2)	206 (5.5)	2 (1)	
2	728 (8.6)	6 (1.2)	177 (27.5)	3 (5.7)	313 (19.1)	1 (0.9)	157 (6.4)	2 (1.3)	81 (2.1)	-	
3	288 (3.4)	9 (1.8)	132 (20.5)	3 (5.7)	96 (5.9)	3 (2.8)	43 (1.8)	1 (0.7)	17 (0.5)	2 (1)	
4	20 (0.2)	-	10 (1.6)	-	6 (0.4)	-	1 (0)	-	3 (0.1)	-	
5	7 (0.1)	1 (0.2)	4 (0.6)	-	1 (0.1)	1 (0.9)	1 (0)	-	1 (0)	-	
Cirugía^a	428 (5)	7 (1.4)	166 (25.8)	3 (5.7)	155 (9.4)	2 (1.8)	70 (2.9)	1 (0.7)	37 (1)	1 (0.5)	

^a Porcentaje sobre el total de niños con prueba realizada que tienen el dato correspondiente registrado. ' Niños con la ecografía cerebral realizada. " Niños con fondo de ojo realizado

Tabla 10 C		Datos de morbilidad neurosensorial, CIR / no CIR, n (%)					
	Total SEN	Total HCSC	CIR	CIR	No CIR	No CIR	
ECO realizada	N=11876	N=615	N=3911	N=132	N=7950	N=481	
	11127 (94.2)	589 (95.8)	3635 (93.6)	128 (97)	7484 (94.6)	459 (95.4)	
HIV	N=11127	N=589	N=3635	N=128	N=7484	N=459	
Grado^a							
0	8171 (74.7)	422 (71.6)	3018 (84.6)	106 (82.8)	5149 (69.9)	316 (68.8)	
1	1159 (10.6)	62 (10.5)	317 (8.9)	10 (7.8)	841 (11.4)	52 (11.3)	
2	673 (6.1)	42 (7.1)	106 (3)	6 (4.7)	566 (7.7)	36 (7.8)	
3	415 (3.8)	31 (5.3)	49 (1.4)	1 (0.8)	365 (5)	30 (6.5)	
4	527 (4.8)	32 (5.4)	77 (2.2)	5 (3.9)	449 (6.1)	25 (5.4)	
LMPV							
Quística	282 (2.6)	9 (1.5)	51 (1.4)	1 (0.8)	231 (3.1)	8 (1.8)	
Ecogénica	445 (4.1)	15 (2.6)	95 (2.6)	1 (0.8)	350 (4.7)	14 (3.1)	
ROP Fondo de ojo	N=11876	N=615	N=3911	N=132	N=7950	N=481	
	8539 (74)	513 (83.4)	2595 (68.7)	119 (90.2)	5941 (76.6)	394 (81.9)	
Grado^a	N=8539	N=513	N=2595	N=119	N=5941"	N=394"	
0	6607 (77.8)	484 (94.3)	2159 (83.6)	114 (95.8)	4447 (75.2)	370 (93.9)	
1	846 (10)	13 (2.5)	205 (7.9)	1 (0.8)	641 (10.8)	12 (3)	
2	728 (8.6)	6 (1.2)	157 (6.1)	1 (0.8)	571 (9.7)	5 (1.3)	
3	288 (3.4)	9 (1.8)	58 (2.2)	3 (2.5)	229 (3.9)	6 (1.5)	
4	20 (0.2)	-	2 (0.1)	-	18 (0.3)	-	
5	7 (0.1)	1 (0.2)	1 (0)	-	6 (0.1)	1 (0.3)	
Cirugía^a	428 (5)	7 (1.4)	90 (3.5)	1 (0.8)	337 (5.7)	6 (1.5)	

^a Porcentaje sobre el total de niños con prueba realizada que tienen el dato correspondiente registrado. ' Niños con la ecografía cerebral realizada. " Niños con fondo de ojo realizado

8. Duración de la estancia hospitalaria

Otro de las variables estudiadas fue la **estancia media en días** de los 12031 pacientes de la cohorte SEN 1500 y los 620 del HCSC, analizando por separado aquellos que fueron *dados de alta domiciliaria* (9337 y 491 respectivamente), los que *fallecieron* (2056 y 107 pacientes) y los que fueron *trasladados* de centro (607 y 22 niños). [Tablas 11 a, 11 b y 11 c]

Los niños que fueron dados de alta tuvieron una estancia media de 60 días (DE \pm 39) en la cohorte SEN y de 61 días (DE \pm 36) en la de HCSC. La estancia media de los que fallecieron fue de un total de 18 días (DE \pm 40) y 16 (DE \pm 42) respectivamente. Finalmente, los trasladados tuvieron media de 34 días (DE \pm 30) y 56 días (DE \pm 41), respectivamente. Los pacientes dados de alta que más estancia media presentaron fueron los menores de 750 gramos, en ambas cohortes, con disminución progresiva de los días según mayor peso (107 y 99 días respectivamente en comparación con 42 y 43 días en los de 1251-1500 gramos); de igual forma se observó en la estratificación por edad gestacional. Al estratificar los pacientes anteriores por pesos, edad gestacional y CIR / no CIR comparando ambas cohortes no se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) salvo en la estancia media de los que fueron trasladados, concretamente en los subgrupos de 751-1000 gramos con mayor estancia media en HCSC (42 \pm 33 días vs 74 \pm 48 días), igualmente en el de 1251-1500 gramos (22 \pm 16 días y 43 \pm 35 días), en los de 26-27 semanas (46 \pm 36 días vs 92 \pm 49 días DE) y en subgrupo no CIR (36 \pm 30 días vs 53 \pm 43 días). [Tablas 11 a, 11 b y 11 c]

Tabla 11 a		Duración de la estancia media en días (DE) según peso al nacimiento en gramos									
	Total SEN	Total HCSC	< 750	< 750	751-1000	751-1000	1001-1250	1001-1250	1251-1500	1251-1500	
Alta domiciliaria	N=9337 60 (39)	N=491 61 (36)	N=673 107 (44)	N=42 99 (30)	N=1993 80 (32)	N=115 79 (24)	N=2776 58 (29)	N=130 59 (20)	N=3895 42 (35)	N=204 43 (40)	
Fallecimiento	N=2056 18 (40)	N=107 16 (42)	N=938 15 (37)	N=57 21 (55)	N=615 21 (40)	N=33 10 (14)	N=297 16 (34)	N=10 16 (23)	N=206 24 (55)	N=7 9 (9)	
Traslado	N=607 34 (30)	N=22 56 (41)	N=41 81 (45)	N=2 86 (51)	N=150 42 (33)	N=8 74 (48)	N=191 31 (25)	N=5 31 (20)	N=225 22 (16)	N=7 43 (35)	
Total	N=12031 51 (42)	N=620 53 (41)	N=1658 55 (61)	N=101 54 (60)	N=2774 66 (43)	N=156 64 (37)	N=3268 53 (32)	N=145 55 (23)	N=4331 40 (36)	N=218 42 (40)	

Tabla 11 b		Duración de la estancia media en días (DE) según edad gestacional en semanas									
	Total SEN	Total HCSC	< 26	< 26	26-27	26-27	28-29	28-29	≥30	≥30	
Alta domiciliaria	N=9337 60 (39)	N=491 61 (36)	N=575 110 (42)	N=42 101 (24)	N=1559 83 (35)	N=98 77 (28)	N=2483 63 (37)	N=141 63 (36)	N=4720 44 (29)	N=210 43 (31)	
Fallecimiento	N=2056 18 (40)	N=107 16 (42)	N=929 14 (34)	N=64 10 (15)	N=529 20 (42)	N=24 38 (82)	N=325 18 (36)	N=13 11 (14)	N=273 25 (52)	N=6 8 (8)	
Traslado	N=607 30 (34)	N=22 56 (41)	N=38 74 (49)	N=1 43 (0)	N=117 46 (36)	N=5 92 (49)	N=140 39 (27)	N=11 50 (37)	N=312 22 (17)	N=5 35 (29)	
Total	N=12031 51 (42)	N=620 53 (41)	N=1545 52 (60)	N=107 46 (49)	N=2218 67 (47)	N=127 70 (46)	N=2956 57 (40)	N=165 58 (38)	N=5312 42 (31)	N=221 42 (31)	

Tabla 11 c		Duración de la estancia media en días (DE), CIR / no CIR					
	Total SEN	Total HCSC	CIR	CIR	No CIR	No CIR	
Alta domiciliaria	N=9337 60 (39)	N=491 61 (36)	N=3185 52 (36)	N=113 56 (43)	N=6149 63 (39)	N=378 62 (34)	
Fallecimiento	N=2056 18 (40)	N=107 16 (42)	N=549 20 (46)	N=14 34 (97)	N=1469 17 (38)	N=91 14 (25)	
Traslado	N=607 34 (30)	N=22 56 (41)	N=207 30 (30)	N=5 64 (38)	N=400 36 (30)	N=17 53 (43)	
Total	N=12031 51 (42)	N=620 53 (41)	N=3952 47 (40)	N=132 54 (51)	N=8038 54 (43)	N=486 53 (38)	

También se analizaron los datos registrados de la **estancia mediana en días** de los 12031 pacientes de la cohorte SEN 1500 y de los 620 del HCSC. Aquellos que fueron *dados de alta* en la cohorte SEN 1500 (9337 pacientes) presentaron una estancia mediana de 52 días (RIC 37-72) y los de HCSC (491 pacientes) de 54 días (RIC 40-73) y en los que *fallecieron* fue de 5 días (RIC 1-16) y 4 días respectivamente (RIC 1-15).

Los *trasladados* a otros centros tuvieron una mediana de ingreso hospitalario de 26 días (RIC 13-46) en el grupo SEN y casi el doble en el grupo HCSC (47 días, RIC 20-77). Los pacientes dados de alta que presentaron mayor estancia mediana fueron los menores de 750 gramos, en ambas cohortes, con disminución progresiva a mayor peso (99 y 96 días respectivamente en comparación con 37 y 39 días en los de 1251-1500 gramos); así mismo sucedió en el subgrupo de edad gestacional en los que se registraron 102 días RIC 88-123 y 96 días RIC 83-115 en menores de 26 semanas con disminución progresiva hasta 39 días, igual en ambas cohortes, en mayores de 30. Al estratificar los pacientes anteriores por peso, edad gestacional y CIR/no CIR comparando ambas cohortes no se encontraron diferencias significativas. [Tablas 12 a, 12 b y 12c]

Tabla 12 a		Duración de la estancia mediana en días (RIC) según peso al nacimiento en gramos								
	Total SEN	Total HCSC	< 750	< 750	751-1000	751-1000	1001-1250	1001-1250	1251-1500	1251-1500
Alta domiciliaria	N=9337 52 (37-72)	N=491 54 (40-73)	N=673 99 (84-120)	N=42 96 (81-115)	N=1993 75 (63-91)	N=115 74 (63-90)	N=2776 54 (45-65)	N=130 56 (47-67)	N=3895 37 (30-47)	N=204 39 (30-46)
	N=2056 5 (1-16)	N=107 4 (1-15)	N=938 4 (1-14)	N=57 4 (1-16)	N=615 7 (2-20)	N=33 4 (1-14)	N=297 6 (1-16)	N=10 5 (1-29)	N=206 6 (2-14)	N=7 9 (0-20)
Traslado	N=607 26 (13-46)	N=22 47 (20-77)	N=41 78 (53-100)	N=2 86 (-)	N=150 39 (19-56)	N=8 66 (41-118)	N=191 26 (15-43)	N=5 30 (13-50)	N=225 20 (11-28)	N=7 41 (18-59)
	N=12031 46 (29-67)	N=620 48 (31-70)	N=1658 29 (3-96)	N=101 41 (3-95)	N=2774 67 (46-86)	N=156 68 (49-85)	N=3268 51 (39-64)	N=145 54 (44-66)	N=4331 36 (28-46)	N=218 38 (29-46)

Tabla 12 b		Duración de la estancia mediana en días (RIC) según semanas de edad gestacional								
	Total SEN	Total HCSC	< 26	< 26	26-27	26-27	28-29	28-29	≥30	≥30
Alta domiciliaria	N=9337 52 (37-72)	N=491 54 (40-73)	N=575 102 (88-123)	N=42 96 (83-115)	N=1559 78 (65-93)	N=98 74 (60-88)	N=2483 57 (48-71)	N=141 58 (48-69)	N=4720 39 (31-50)	N=210 39 (31-47)
	N=2056 5 (1-16)	N=107 4 (1-15)	N=929 4 (1-13)	N=64 4 (1-14)	N=529 6 (2-20)	N=24 7 (1-43)	N=325 6 (2-17)	N=13 7 (1-15)	N=273 8 (2-21)	N=6 6 (2-16)
Traslado	N=607 26 (13-46)	N=22 47 (20-77)	N=38 75 (31-107)	N=1 43 (-)	N=117 46 (17-64)	N=5 113 (40-133)	N=140 37 (22-50)	N=11 37 (16-59)	N=312 20 (11-29)	N=5 20 (11-66)
	N=12031 46 (29-67)	N=620 48 (31-70)	N=1545 19 (2-97)	N=107 16 (2-91)	N=2218 69 (43-87)	N=127 70 (53-86)	N=2956 55 (43-68)	N=165 55 (44-67)	N=5312 37 (29-49)	N=221 39 (29-47)

Tabla 12 c Duración de la estancia mediana en días (RIC), CIR / no CIR						
	Total SEN	Total HCSC	CIR	CIR	No CIR	No CIR
Alta domiciliaria	N=9337	N=491	N=3185	N=113	N=6149	N=378
	52 (37-72)	54 (40-73)	43 (31-63)	45 (31-71)	56 (42-76)	56 (42-74)
Fallecimiento	N=2056	N=107	N=549	N=14	N=1469	N=91
	5 (1-16)	4 (1-15)	5 (1-19)	4 (2-12)	6 (1-16)	4 (1-16)
Traslado	N=607	N=22	N=207	N=5	N=400	N=17
	26 (13-46)	47 (20-77)	22 (11-37)	66 (34-94)	29 (15-49)	41 (18-84)
Total	N=12031	N=620	N=3952	N=132	N=8038	N=486
	46 (29-67)	48 (31-70)	39 (26-59)	44 (28-67)	50 (32-70)	50 (32-70)

9. Peso en el momento del alta, del fallecimiento y del traslado

-La variable **peso medio al alta en gramos**, con desviación estándar, fue analizado en el **total de niños** nacidos en cada cohorte (12031 y 620 respectivamente), determinando que el peso medio en el grupo SEN fue de 2312 ± 484 gramos y algo menor en HCSC (2169 ± 395 gramos). En la estratificación de estos pacientes, la tendencia del peso al alta fue de un aumento progresivo según mayor subgrupo de peso y edad gestacional. En el primero de ellos, el peso medio de los que se fueron de alta domiciliaria pertenecientes al subgrupo de menor peso al nacimiento en el grupo SEN fue de 2535 ± 689 gramos y en el HCSC de 2285 ± 439 gramos en comparación con los nacidos con 1251-1500 gramos que lo hicieron con 2227 ± 381 gramos y 2131 ± 329 gramos respectivamente. Cuando se estratificaron los pacientes por edad gestacional, los de menos de 26 semanas del grupo SEN 1500 fueron dados de alta con peso medio 2705 ± 758 gramos y los del HCSC con menos peso (2316 ± 431 gramos). Al igual que lo que sucedía con el peso al nacimiento, estos pacientes fueron dados de alta progresivamente con menor peso según avanzaba la edad gestacional; de modo que los de 30 semanas se marcharon al domicilio con una media de 2175 ± 340 gramos y 2083 ± 309 gramos

mientras que los menores de 26 semanas lo hicieron con 2705 ± 758 gramos y 2316 gramos ($DE \pm 431$) respectivamente. El grupo no CIR también presentó pesos más altos al alta domiciliaria en ambos grupos: 2173 ± 376 gramos y 2056 ± 299 gramos vs 2385 ± 517 gramos y 2203 ± 414 gramos, respectivamente. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) al comparar ambas cohortes por peso, edad gestacional y CIR/ no CIR, detectando pesos más bajos en todas las pertenecientes al HCSC en comparación con las del grupo SEN 1500. Los pacientes del grupo SEN fueron trasladados con menor peso al alta (1644 ± 534 gramos) que los del HCSC (1830 ± 546 gramos). Las diferencias del total de pacientes de alta fueron significativas en los de 751-1000 gramos (2076 ± 814 gramos vs 1184 ± 677 gramos), 1251-1500 gramos (2165 ± 453 gramos vs 2099 ± 366 gramos), 28-29 semanas edad gestacional (2203 ± 629 gramos vs 2084 ± 519 gramos) y no CIR (2102 ± 760 gramos vs 1950 ± 685 gramos). [Tablas 13 a, 13 b y 13 c]

Tabla 13 a		Peso al alta medio en gramos (DE) según peso al nacimiento (g)									
	Total SEN	Total HCSC	< 750	< 750	751-1000	751-1000	1001-1250	1001-1250	1251-1500	1251-1500	
Alta domiciliaria	N=9337	N=491	N=673	N=42	N=1993	N=115	N=2776	N=130	N=3895	N=204	
	2312 (484)	2169 (395)	2535 (689)	2285 (439)	2415 (562)	2181 (461)	2305 (463)	2180 (408)	2227 (381)	2131 (329)	
Fallecimiento	N=2056	N=107	N=938	N=57	N=615	N=33	N=297	N=10	N=206	N=7	
	993(633)	882 (615)	755 (553)	774 (792)	1066 (615)	866 (165)	1226 (461)	1204 (276)	1515 (737)	1371 (60)	
Traslado	N=607	N=22	N=41	N=2	N=150	N=8	N=191	N=5	N=225	N=7	
	1644 (534)	1830 (546)	2015 (854)	1940 (1146)	1578 (644)	1819 (484)	1590 (439)	1726 (309)	1666 (412)	1887 (685)	
Total	N=12031	N=620	N=1658	N=101	N=2774	N=156	N=3268	N=145	N=4331	N=218	
	2058 (723)	1935 (659)	1527 (1086)	1426 (1001)	2076 (814)	1884 (677)	2167 (573)	2097 (472)	2165 (453)	2099 (366)	

Tabla 13 b		Peso al alta medio en gramos (DE) según edad gestacional en semanas									
	Total SEN	Total HCSC	< 26	< 26	26-27	26-27	28-29	28-29	≥30	≥30	
Alta domiciliaria	N=9337	N=491	N=575	N=42	N=1559	N=98	N=2483	N=141	N=4720	N=210	
	2312 (484)	2169 (395)	2705 (758)	2316 (431)	2509 (579)	2247 (508)	2359 (472)	2200 (382)	2175 (340)	2083 (309)	
Fallecimiento	N=2056	N=107	N=929	N=64	N=529	N=24	N=325	N=13	N=273	N=6	
	993 (633)	882 (615)	799 (556)	770 (660)	1013 (606)	1060 (611)	1200 (667)	960 (363)	1368 (638)	1193 (231)	
Traslado	N=607	N=22	N=38	N=1	N=117	N=5	N=140	N=11	N=312	N=5	
	1644 (534)	1830 (546)	1975 (898)	1300 (0)	1656 (688)	1938 (645)	1701 (506)	1918 (592)	1573 (385)	1637 (347)	
Total	N=12031	N=620	N=1545	N=107	N=2218	N=127	N=2956	N=165	N=5312	N=221	
	2058 (723)	1935 (659)	1554 (1139)	1382 (950)	2115 (877)	2010 (704)	2203 (629)	2084 (519)	2099 (425)	2048 (345)	

Tabla 13 c						
Peso al alta medio en gramos (DE), CIR / no CIR						
	Total SEN	Total HCSC	CIR	CIR	No CIR	No CIR
Alta domiciliaria	N=9337	N=491	N=3185	N=113	N=6149	N=378
	2312 (484)	2169 (595)	2173 (376)	2056 (299)	2385 (517)	2203 (414)
Fallecimiento	N=2056	N=107	N=549	N=14	N=1469	N=91
	993 (633)	882 (615)	970 (713)	653 (248)	1012 (604)	925 (651)
Traslado	N=607	N=22	N=207	N=5	N=400	N=17
	1644 (534)	1830 (546)	1590 (507)	1860 (630)	1671 (545)	1822 (540)
Total	N=12031	N=620	N=3952	N=132	N=8038	N=486
	2058 (723)	1935 (659)	1981 (623)	1900 (531)	2102 (760)	1950 (685)

-El **peso mediano al alta en gramos**, con rango intercuartílico, del total de recién nacidos menores de 1500 gramos en ambas cohortes fue de 2115 gramos (RIC 1850-2375) y 1980 gramos (RIC 1820-2260). Al determinar este peso por categorías fue de 850 gramos (RIC 640-1160) en el grupo SEN y de 780 gramos (RIC 600-980) en HCSC en aquellos que *fallecieron*, aquellos que *se trasladaron* en el grupo SEN registraban un peso mediano de 1570 gramos (RIC 1325-1810) y algo mayor en HCSC (1755 gramos, RIC 1390-2265). Finalmente los que se marcharon de *alta domiciliaria* presentaban un peso mediano de 2215 gramos (RIC 2020-2448) en el primer grupo y de 2040 gramos (RIC 1900-2310) en el segundo. Al realizar análisis comparativo entre ambas cohortes, por categorías y por subgrupos, se encontraron diferencias significativas ($p < 0,005$) en todos los subgrupos de peso de los que se fueron de alta domiciliaria (2365-2300-2210-2160 gramos vs 2200-2050-2065-2025 gramos), en los fallecieron del subgrupo 751-1000 (905 gramos vs 820 gramos) y en los CIR / no CIR (2100 vs 1940 gramos y 2275 vs 2090 gramos) de esa categoría (fallecidos). Las diferencias también fueron significativas ($p < 0,005$) en todos los subgrupos del total, salvo en los de menor edad gestacional y menor peso [Tablas 14 a, 14 b y 14 c]

Tabla 14 a		Peso al alta mediano en gramos (RIC) según peso al nacimiento (g)									
	Total SEN	Total HCSC	< 750	< 750	751-1000	751-1000	1001-1250	1001-1250	1251-1500	1251-1500	
Alta domiciliaria	N=9337 2215 (2020-2448)	N=491 2040 (1900-2310)	N=673 2365 (2100-2795)	N=42 2200 (1880-2668)	N=1993 2300 (2070-2600)	N=115 2050 (1910-2340)	N=2776 2210 (2025-2440)	N=130 2065 (1910-2280)	N=3895 2160 (2000-2350)	N=204 2025 (1900-2268)	
	N=2056 850 (640-1160)	N=107 780 (600-980)	N=938 650 (550-740)	N=57 600 (515-728)	N=615 905 (800-1060)	N=33 820 (790-900)	N=297 1135 (1030-1250)	N=10 1120 (1046-1235)	N=206 1373 (1271-1499)	N=7 1390 (1290-1400)	
Fallecimiento	N=607 1570 (1325-1810)	N=22 1755 (1390-2265)	N=41 1870 (1480-2465)	N=2 1940 (-)	N=150 1510 (1066-1855)	N=8 1990 (1383-2218)	N=191 1550 (1240-1780)	N=5 1600 (1470-2045)	N=225 1600 (1410-1783)	N=7 1465 (1300-2530)	
	N=12031 2115 (1850-2375)	N=620 1980 (1820-2260)	N=1658 993 (625-2310)	N=101 890 (585-2100)	N=2774 2158 (1756-2475)	N=156 1960 (1735-2250)	N=3268 2150 (1950-2400)	N=145 2025 (1870-2268)	N=4331 2125 (1960-2330)	N=218 2010 (1898-2263)	

Tabla 14 b		Peso al alta mediano en gramos (RIC según edad gestacional en semanas)									
	Total SEN	Total HCSC	< 26	< 26	26-27	26-27	28-29	28-29	≥30	≥30	
Alta domiciliaria	N=9337 2215 (2020-2448)	N=491 2040 (1900-2310)	N=575 2530 (2230-3050)	N=42 2203 (1971-2693)	N=1559 2383 (2159-2705)	N=98 2078 (1950-2390)	N=2483 2260 (2065-2515)	N=141 2100 (1943-2355)	N=4720 2125 (1985-2310)	N=210 1990 (1868-2210)	
	N=2056 850 (640-1160)	N=107 780 (600-980)	N=929 680 (575-800)	N=64 685 (540-799)	N=529 930 (740-1107)	N=24 900 (768-1175)	N=325 1100 (900-1350)	N=13 980 (690-1313)	N=273 1273 (1041-1430)	N=6 1260 (988-1393)	
Fallecimiento	N=607 1570 (1325-1810)	N=22 1755 (1390-2265)	N=38 2030 (1121-2496)	N=1 1300 (-)	N=117 1575 (1153-1968)	N=5 2100 (1295-2500)	N=140 1643 (1363-1895)	N=11 1920 (1480-2340)	N=312 1540 (1350-1740)	N=5 1465 (1360-2000)	
	N=12031 2115 (1850-2375)	N=620 1980 (1820-2260)	N=1545 900 (647-2410)	N=107 860 (608-2000)	N=2218 2220 (1600-2570)	N=127 2030 (1850-2280)	N=2956 2200 (1990-2450)	N=165 2030 (1880-2340)	N=5312 2095 (1930-2300)	N=221 1980 (1860-2200)	

Tabla 14 c		Peso al alta mediano en gramos (RIC), CIR / no CIR					
	Total SEN	Total HCSC	CIR	CIR	No CIR	No CIR	
Alta domiciliaria	N=9337 2215 (2020-2448)	N=491 2040 (1900-2310)	N=3185 2100 (1960-2310)	N=113 1940 (1855-2200)	N=6149 2275 (2070-2540)	N=378 2090 (1940-2353)	
	N=2056 850 (640-1160)	N=107 780 (600-980)	N=549 767 (530-1193)	N=14 622 (498-723)	N=1469 880 (680-1160)	N=91 795 (608-1010)	
Fallecimiento	N=607 1570 (1325-1810)	N=22 1755 (1390-2265)	N=207 1520 (1300-1750)	N=5 1880 (1275-2435)	N=400 1620 (1350-1859)	N=17 1630 (1380-2280)	
	N=12031 2115 (1850-2375)	N=620 1980 (1820-2260)	N=3952 2042 (1830-2270)	N=132 1915 (1810-2195)	N=8038 2165 (1885-2445)	N=486 2000 (1830-2280)	

10. Nutrición parenteral e incrementos diarios de peso

A los **28 días de vida** se registraron los **días de nutrición parenteral** y los incrementos de peso medianos al día en gramos. De un total de 9090 prematuros de la cohorte SEN, el 13,2% (1163 pacientes) tenían nutrición parenteral en el día 28 de vida, siendo la mayor parte de ellos (44% y 44,7%) los nacidos con menor peso y menos edad gestacional. Estos porcentajes elevados fueron disminuyendo progresivamente hasta un 4.2% en los de 1251-1500 gramos y un 5% en los de 30 semanas o más semanas de edad gestacional. Los no CIR a las 28 semanas tuvieron porcentajes más altos con nutrición parenteral que los CIR (11,6% vs 13,9%). En la cohorte del HCSC, de 477 prematuros que tenían registrado este dato, el 15,9% tenían nutrición parenteral a los 28 días de vida y la tendencia fue similar al grupo de SEN sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los subgrupos al comparar ambas cohortes; los del grupo de menos de 750 gramos representaron un 54% y los menores de 26 semanas un 42,9%, con disminución del porcentaje a medida que avanzaba la edad gestacional y el peso. En este caso los CIR tuvieron un 17 % y el 15,6 % en los no CIR.

[Tablas 14.1 a, 14.1 b y 14.1 c]

En el grupo SEN 1500 se registró un **incremento mediano de peso a los 28 días** de 11 gramos por día (RIC 7-16) y mayor **en la semana 36** (16 gramos al día, RIC 12-20), datos bastante similares a los del grupo HCSC dónde fueron 9 gramos (RIC 5-12) y 15 gramos (RIC 12-18) respectivamente. La misma variable registrada **en el momento del alta**, el incremento de peso diario, fue de 20 gramos (RIC 17-23) en el grupo SEN y de 17 gramos (RIC 14-21). Al realizar análisis comparativo entre ambas cohortes en cada subgrupo, se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) en todos ellos salvo en los

de menor peso a los 28 días de vida, en los de menor y mayor peso y en los de mayor edad gestacional en el registro de la semana 36, y en momento del alta aquellos con menor peso y edad gestacional. [Tablas 14.1 a, 14.1 b y 14.1 c]

Tabla 14.1 a Nutrición parenteral e incrementos diarios de peso mediano en gramos (RIC) según peso al nacimiento (g)

	Total SEN	Total HCSC	< 750	< 750	751-1000	751-1000	1001-1250	1001-1250	1251-1500	1251-1500
28 días de vida	N=9090	N=477	N=833	N=54	N=2223	N=125	N=2845	N=132	N=3189	N=166
<i>Nutrición parenteral *</i>	1163 (13.2)	75 (15.9)	352 (44.1)	27 (54)	439 (20.3)	31 (25)	243 (8.8)	11 (8.3)	129 (4.2)	6 (3.6)
<i>Incremento de peso diario</i>	11 (7-16)	9 (5-12)	7 (4-10)	7 (3-9)	8 (5-13)	6 (3-10)	12 (8-16)	9 (5-12)	15 (10-19)	12 (9-16)
Semana 36	N=7902	N=372	N=731	N=42	N=1946	N=101	N=2306	N=101	N=2919	N=128
<i>Incremento de peso diario</i>	16 (12-20)	15 (12-18)	14 (11-17)	13 (11-15)	16 (13-19)	14 (11-17)	17 (13-21)	15 (13-18)	16 (11-21)	17 (13-22)
Al alta al domicilio	N=9337	N=491	N=673	N=42	N=1993	N=115	N=2776	N=130	N=3895	N=204
<i>Incremento de peso diario</i>	20 (17-23)	17 (14-21)	17 (15-20)	16 (14-19)	19 (17-22)	17 (14-19)	20 (18-23)	17 (14-21)	21 (18-25)	18 (15-22)

* n(%)

Tabla 14.1 b Nutrición parenteral e incrementos diarios de peso mediano en gramos (RIC) según edad gestacional (semanas)

	Total SEN	Total HCSC	< 26	< 26	26-27	26-27	28-29	28-29	≥30	≥30
28 días de vida	N=9090	N=477	N=716	N=51	N=1748	N=108	N=2608	N=149	N=4018	N=169
<i>Nutrición parenteral *</i>	1163 (13.2)	75 (15.9)	305 (44.7)	21 (42.9)	372 (22)	28 (26.4)	292 (11.6)	16 (10.8)	194 (5)	10 (5.9)
<i>Incremento de peso diario</i>	11 (7-16)	9 (5-12)	6 (3-9)	3 (1-6)	8 (5-11)	6 (3-8)	11 (7-14)	9 (6-11)	15 (11-20)	12 (9-16)
Semana 36	N=7902	N=372	N=589	N=35	N=1341	N=73	N=1824	N=105	N=4148	N=159
<i>Incremento de peso diario</i>	16 (12-20)	15 (12-18)	14 (12-17)	12 (8-15)	16 (13-19)	14 (12-17)	17 (13-20)	15 (13-18)	16 (11-21)	16 (12-19)
Al alta al domicilio	N=9337	N=491	N=575	N=42	N=1559	N=98	N=2483	N=141	N=4720	N=210
<i>Incremento de peso diario</i>	20 (17-23)	17 (14-21)	17 (15-21)	16 (13-19)	19 (16-21)	17 (14-19)	20 (17-22)	17 (14-19)	21 (18-25)	19 (15-22)

* n(%)

Tabla 14.1 c Nutrición parenteral e incrementos diarios peso mediano (RIC), CIR / no CIR

	Total SEN	Total HCSC	CIR	CIR	No CIR	No CIR
28 días de vida	N=9090	N=477	N=2755	N=96	N=6331	N=381
<i>Nutrición parenteral *</i>	1163 (13.2)	75 (15.9)	309 (11.6)	16 (17)	853 (13.9)	59 (15.6)
<i>Incremento de peso diario</i>	11 (7-16)	9 (5-12)	14 (10-19)	12 (8-16)	10 (6-15)	8 (4-12)
Semana 36	N=7902	N=372	N=3256	N=110	N=4644	N=262
<i>Incremento de peso diario</i>	16 (12-20)	15 (12-18)	15 (10-20)	14 (12-17)	17 (13-20)	15 (12-18)
Al alta al domicilio	N=9337	N=491	N=3185	N=113	N=6149	N=378
<i>Incremento de peso diario</i>	20 (17-23)	17 (14-21)	21 (18-25)	18 (16-22)	20 (17-23)	17 (14-20)

* n(%)

11. Datos de mortalidad

Se analizó la **mortalidad** de los menores de 1500 gramos nacidos en ambas cohortes, expresando los porcentajes sobre el total de niños ingresados en la unidad y estratificando por *subgrupos de 100 en 100 gramos* y por *semanas de edad gestacional*. De los prematuros menores de 501 gramos nacidos en HCSC, fallecieron el 60% de los mismos (3 de 5) todos ellos en la Unidad Neonatal no registrándose ningún exitus en paritorio en ese rango de peso. El siguiente tramo de peso, de 501-600 gramos fue el que más mortalidad registró (84%, de los cuales la mayoría fallecieron en la Unidad 83,3% de los que ingresaron). El tercer porcentaje más elevado se registró en los de 601-700 (fallecieron el 50%, todos ellos al igual que los de 401-500 gramos fuera de la sala de partos). Siguiendo con la cohorte del HCSC, al estratificar por semanas de edad gestacional, los de 24 semanas presentaron un alto porcentaje de fallecimiento (81,8%) casi todos ellos en la propia unidad (81%), seguido de los de 24 semanas (fallecieron el 61,5%) y de los de 25 que registró fallecimiento del 47,8%. En ambos registros, por peso y edad gestacional, había una tendencia a disminuir la mortalidad a medida que estos iban aumentando. [Tablas 15 a y 15 b]

En el análisis comparativo entre ambas cohortes, se encontraron pocas diferencias estadísticamente significativas, salvo en los de menor edad y peso de los que fallecieron en la sala de partos con p 0,022 y p 0,032 respectivamente. En la cohorte SEN 1500 se detectaron cifras más altas de mortalidad en paritorio que en la del HCSC como un 22,7% en el grupo 401-500 gramos, 12,2% en el de 501-600, o un 3,3 % en los de 601-700 gramos. También más altas en los de menor edad gestacional; 31,7% (vs 4,5%) en

menores de 24 semanas, 4,5 % (vs 0%) en los del 24 y 1,3 % en los de 25 semanas.

[Tablas 15 a y 15 b]

Tabla 15 a Datos de mortalidad totales, sala de partos y unidad neonatal, según peso al nacimiento

Peso (g)	N	N	Totales SEN		Totales HCSC		Sala de partos		Sala de partos		Unidad neonatal		Unidad Neonatal	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	% *	N	% *
401 - 500	154	5	130	84	3	60	35	22,7	0	-	95	79,8	3	60
501 - 600	369	25	261	71	21	84	45	12,2	1	4	215	66,8	20	83,3
601 - 700	659	48	357	54	24	50	22	3,3	0	-	334	52,6	24	50
701 - 800	976	53	331	34	19	36	7	0,7	1	1,9	323	33,4	18	34,6
801 - 900	1040	56	253	24	13	23	8	0,8	2	3,6	245	23,8	11	20,4
901 - 1000	1220	69	212	17	9	13	6	0,5	0	-	206	17	9	13
1001 - 1100	1239	49	147	12	6	12	5	0,4	0	-	142	11,5	6	12,2
1101 - 1200	1385	72	111	8	3	4,2	6	0,4	0	-	108	7,8	3	4,2
1201 - 1300	1454	62	90	6	4	6,5	4	0,3	1	1,6	87	6	3	4,9
1301 - 1400	1629	86	90	6	4	4,7	4	0,2	0	-	86	5,3	4	4,7
1401 - 1500	1892	94	65	3	0	-	1	0,1	0	-	65	3,4	0	-

* Porcentaje sobre el total de niños ingresados en la Unidad Neonatal

Tabla 15 b Datos mortalidad totales, sala partos y unidad neonatal, según semanas de edad gestacional

Semanas EG	N	N	Totales SEN		Totales HCSC		Sala de partos		Sala de partos		Unidad neonatal		Unidad Neonatal	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	% *	N	% *
<24	249	22	218	88	18	82	79	31,7	1	4,5	139	81,8	17	81
24	538	39	342	64	24	62	24	4,5	0	-	318	61,9	24	61,5
25	758	46	369	49	22	48	10	1,3	1	2,2	356	47,8	21	46,7
26	981	55	285	29	16	29	6	0,6	1	1,8	279	28,7	15	27,8
27	1237	72	244	20	8	11	2	0,2	0	-	242	19,6	8	11,1
28	1366	87	172	13	7	8	3	0,2	1	1,1	169	12,4	6	7
29	1590	78	153	10	6	7,7	9	0,6	0	-	146	9,2	6	7,7
30	1534	77	95	6	3	3,9	3	0,2	1	1,3	92	6	2	2,6
31	1185	61	53	5	2	3,3	1	0,1	0	-	52	4,4	2	3,3
32	1057	34	40	4	0	-	3	0,3	0	-	38	3,6	0	-
33	716	23	25	4	1	4,3	4	0,6	0	-	23	3,2	1	4,3
34	449	14	28	6	0	-	2	0,4	0	-	26	5,8	0	-
35	239	6	22	9	0	-	2	0,8	0	-	20	8,4	0	-
36	92	5	6	7	0	-	0	-	0	-	6	6,5	0	-
≥37	40	1	4	10	0	-	0	-	0	-	4	10	0	-

* Porcentaje sobre el total de niños ingresados en la Unidad Neonatal

12. Limitación de esfuerzo terapéutico (LET) y causas de fallecimiento

De un total de 2056 prematuros fallecidos al alta, el un **porcentaje de limitación de esfuerzo terapéutico** fue del 33,1 % en el grupo SEN 1500 y bastante más baja en HCSC (12,7% de un total de 107 fallecidos). Al estratificar los pacientes, las cifras más altas fueron registradas en los grupos de menor edad gestacional y peso al nacimiento, con diferencias significativas entre ambos grupos; 36,3 % y 30,21 % (los subgrupos SEN 1500 menores 750 gramos y 751-1000 gramos) en comparación con 14,3 % y 8,3 % de la cohorte HCSC (p 0,038 y p 0,045 respectivamente). En caso de los menores de 26 semanas la LET en la cohorte SEN 1500 también fue más elevada, un 39,9%, que en la de HCSC (14,3%, p 0,006). Estas diferencias también fueron significativas en el grupo no CIR (33,2 % vs 12,3 %, p 0,002).[Tablas 16 a, 16 b y 16 c]

Al analizar los datos de **mortalidad específica por causa** la más frecuente en ambas cohortes fue la provocada por problemas respiratorios (36,1 % SEN 1500 y 43,1 % en HCSC), seguido de la infección-sepsis (25 % y 29,2% respectivamente) y complicaciones neurológicas en tercer lugar (12,2 % y 6,2%). En la valoración de las causas según edad gestacional, la respiratoria fue la más habitual en los más inmaduros (menor edad gestacional y peso) así como en CIR y no CIR. Por el contrario, la sepsis fue la más frecuente en subgrupos de mayor peso; concretamente en el de 1001-1251 gramos en SEN 1500, con un 30,9%, y en el de 751-1000 gramos del HCSC, con un 40% de mortalidad por esta causa. Igualmente esta etiología fue la causa más frecuente en 28-29 semanas de la SEN 1500 (34,6%) y 26-27 semanas del HCSC (37,5%). Las malformaciones como causa de mortalidad se registraron más frecuentemente en los grupos de mayor peso (21 casos de 57 en grupo 1251-1500 g de la SEN y 2 casos de 2

en el de HCSC); al realizar este análisis teniendo en cuenta la edad gestacional se registraron 35 de los 57 casos en el subgrupo de más 30 semanas de la SEN 1500 mientras que el de HCSC uno de ellos fue en 26-27 semanas y el otro en los de 30 o más semanas. [Tablas 16 a, 16 b y 16 c]

Tabla 16 a Limitación de esfuerzo terapéutico-LET y causas de fallecimiento según peso al nacimiento en gramos, n (%)										
	Total SEN	Total HCSC	< 750	< 750	751-1000	751-1000	1001-1250	1001-1250	1251-1500	1251-1500
	N=2056*	N=107*	N=938	N=57	N=615	N=33	N=297	N=10	N=206*	N=7*
LET	404 (33.1)	8 (12.7)	202 (36.3)	4 (14.3)	111 (30.1)	2 (8.3)	59 (31.7)	1 (20)	32 (29.1)	1 (16.7)
Causa de fallecimiento										
Respiratoria	461 (36.1)	28 (43.1)	234 (40.4)	19 (65.5)	138 (35.8)	7 (28)	54 (28.3)	1 (20)	35 (28.7)	1 (16.7)
Sepsis	320 (25)	19 (29.2)	130 (22.5)	7 (24.1)	102 (26.4)	10 (40)	59 (30.9)	1 (20)	29 (23.8)	1 (16.7)
Neurológica	156 (12.2)	4 (6.2)	68 (11.7)	1 (3.4)	54 (14)	1 (4)	22 (11.5)	1 (20)	12 (9.8)	1 (16.7)
Malformación	57 (4.5)	2 (3.1)	7 (1.2)	-	12 (3.1)	-	17 (8.9)	-	21 (17.2)	2 (33.3)
Otras	264 (20.7)	6 (9.2)	135 (23.3)	1 (3.4)	74 (19.2)	2 (8)	33 (17.3)	2 (40)	22 (18)	1 (16.7)
Desconocida	20 (1.6)	6 (9.2)	5 (0.9)	1 (3.4)	6 (1.6)	5 (20)	6 (3.1)	-	3 (2.5)	-

*Fallecidos al alta

Tabla 16 b Limitación de esfuerzo terapéutico-LET y causas de fallecimiento según semanas de edad gestacional, n (%)										
	Total SEN	Total HCSC	< 26	< 26	26-27	26-27	28-29	28-29	≥30	≥30
	N=2056*	N=107*	N=929	N=64	N=529	N=24	N=325	N=13	N=273*	N=6*
LET	404 (33.1)	8 (12.7)	221 (39.9)	5 (14.3)	80 (24.8)	2 (12.5)	54 (28)	-	49 (32)	1 (25)
Causa de fallecimiento										
Respiratoria	461 (36.1)	28 (43.1)	226 (39.4)	21 (56.8)	131 (39.1)	3 (18.8)	57 (27.4)	3 (37.5)	47 (29)	1 (25)
Sepsis	320 (25)	19 (29.2)	120 (20.9)	10 (27)	85 (25.4)	6 (37.5)	72 (34.6)	2 (25)	43 (26.5)	1 (25)
Neurológica	156 (12.2)	4 (6.2)	77 (13.4)	1 (2.7)	43 (12.8)	1 (6.3)	29 (13.9)	2 (25)	7 (4.3)	-
Malformación	57 (4.5)	2 (3.1)	3 (0.5)	-	7 (2.1)	1 (6.3)	12 (5.8)	-	35 (21.6)	1 (25)
Otras	264 (20.7)	6 (9.2)	143 (25)	1 (2.7)	62 (18.5)	3 (18.8)	33 (15.9)	1 (12.5)	26 (16)	1 (25)
Desconocida	20 (1.6)	6 (9.2)	4 (0.7)	4 (10.8)	7 (2.1)	2 (12.5)	5 (2.4)	-	4 (2.5)	-

*Fallecidos al alta

Tabla 16 c LET y causas de fallecimiento, CIR / no CIR, n (%)						
	Total SEN	Total HCSC	CIR	CIR	No CIR	No CIR
	N=2056*	N=107*	N=549	N=14	N=1469	N=91
LET	404 (33.1)	8 (12.7)	98 (30.5)	1 (16.7)	293 (33.2)	7 (12.3)
Causa de fallecimiento						
Respiratoria	461 (36.1)	28 (43.1)	131 (39.1)	3 (50)	326 (35.3)	25 (42.4)
Sepsis	320 (25)	19 (29.2)	83 (24.8)	2 (33.3)	237 (25.7)	17 (28.8)
Neurológica	156 (12.2)	4 (6.2)	23 (6.9)	-	132 (14.3)	4 (6.8)
Malformación	57 (4.5)	2 (3.1)	36 (10.7)	1 (16.7)	21 (2.3)	1 (1.7)
Otras	264 (20.7)	6 (9.2)	57 (17)	-	192 (20.8)	6 (10.2)
Desconocida	20 (1.6)	6 (9.2)	5 (1.5)	-	15 (1.6)	6 (10.2)

*Fallecidos al alta

13. Datos de morbilidad por peso y edad gestacional

Al igual que la mortalidad, se analizaron las variables de morbilidad por rangos de 100 en 100 gramos y por semanas de edad gestacional. En este caso la morbilidad más frecuente fue el **SDR neonatal** que se registró en un alto porcentaje de pacientes, más frecuentemente en los de menor peso y edad gestacional con una relación inversamente proporcional a las semanas de edad gestacional y a los gramos de peso al nacimiento. En nuestra cohorte del HCSC las cifras registradas fueron globalmente más altas con diferencias estadísticamente significativas al comparar con el grupo SEN 1500, llegando hasta un 100% de casos en los de 401-500 gramos y en los de 24 o menos semanas. Las cifras también fueron bastante elevadas, casi de un 98%, hasta los 700 gramos y las 25 semanas de edad gestacional. [Tablas 17 a y 17 b]

La **HIV** fue la segunda patología más frecuente en estos prematuros menores de 1500 gramos y se registraron porcentajes elevados de más del 50% en los menores de 600 gramos de HCSC, con diferencia estadísticamente significativa al comparar con cohorte SEN 1500 (máximo 21,6 % en menores 500). [Tablas 17 a y 17 b]. La **ECN** y el **Neumotórax** en ambos grupos fueron más frecuentes en los menores de 1000 gramos y 26 semanas de edad gestacional. [Tablas 17 a y 17 b].

Peso (g)	N		Morbilidad según peso al nacimiento															
	N	N	SDR		SDR		Neumotórax		Neumotórax		HIV grave		HIV grave		ECN		ECN	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
401 – 500	119	5	94	80,3	5	100	13	11,2	1	20	19	21,6	2	50	13	11	0	-
501 – 600	323	24	280	87,2	22	91,7	42	13	7	29,2	68	26	10	52,6	58	18,1	2	8,3
601 – 700	636	48	531	84,6	47	97,9	72	11,4	4	8,3	121	21,5	13	28,9	99	15,6	10	20,8
701 – 800	968	52	758	79,2	43	82,7	91	9,4	7	13,5	148	16,7	8	18,2	140	14,5	8	15,4
801 – 900	1031	54	729	71,4	40	74,1	57	5,5	8	14,8	143	14,8	5	9,3	133	13	10	18,5
901 – 1000	1213	69	804	67,2	54	78,3	57	4,7	7	10,1	124	11	9	13,4	123	10,2	9	13
1001 – 1100	1234	49	743	61	35	71,4	72	5,9	2	4,1	87	7,5	5	10,2	101	8,2	5	10,2
1101 – 1200	1378	72	725	53,6	43	59,7	53	3,9	0	-	72	5,6	5	7,1	90	6,5	1	1,4
1201 – 1300	1450	61	627	44,1	36	59	43	3	5	8,2	64	4,7	2	3,3	51	3,5	3	4,9
1301 – 1400	1625	86	618	38,7	39	45,3	40	2,5	1	1,2	56	3,7	3	3,6	59	3,6	1	1,2
1401 – 1500	1890	94	592	31,8	36	38,3	50	2,7	0	-	40	2,3	1	1,1	56	3	4	4,3

EG semanas	N		Morbilidad según edad gestacional															
	N	N	SDR		SDR		Neumotórax		Neumotórax		HIV grave		HIV grave		ECN		ECN	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<24	170	21	145	86,3	21	100	32	19,2	5	23,8	46	37,1	7	50	26	15,5	3	14,3
24	514	39	454	89,7	39	100	70	13,7	6	15,4	135	30,7	12	36,4	79	15,5	6	15,4
25	745	45	629	85,2	44	97,8	84	11,3	9	20	165	24,6	13	30,2	115	15,6	8	17,8
26	974	54	775	81,1	47	87	71	7,3	4	7,4	162	18	9	17,6	129	13,3	14	25,9
27	1234	72	970	79,4	56	77,8	78	6,4	7	9,7	146	12,7	8	11,3	110	9	4	5,6
28	1363	86	943	70,4	66	76,7	72	5,3	5	5,8	114	8,9	7	8,5	118	8,7	7	8,1
29	1579	78	1004	64,6	51	65,4	62	3,9	3	3,8	78	5,3	3	3,9	118	7,5	5	6,4
30	1531	76	796	52,7	43	56,6	53	3,5	0	-	40	2,8	2	2,7	78	5,1	4	5,3
31	1184	61	422	36,2	20	32,8	36	3,1	1	1,6	23	2,1	1	1,6	54	4,6	1	1,6
32	1054	34	240	23,2	10	29,4	14	1,3	1	2,9	17	1,7	0	-	50	4,8	1	2,9
33	712	23	80	11,3	2	8,7	7	1	1	4,3	12	1,8	0	-	24	3,4	0	-
34	447	14	31	7,1	2	14,3	2	0,4	1	7,1	2	0,5	1	7,1	15	3,4	1	7,1
35	237	6	16	6,8	0	-	7	3	0	-	0	-	0	-	5	2,1	0	-
36	92	5	3	3,4	0	-	2	2,2	0	-	1	1,2	0	-	2	2,2	0	-
≥37	40	1	0	-	0	-	0	-	0	-	1	2,9	0	-	1	2,5	0	-

14. Supervivencia sin morbilidad grave

Esta variable se analizó sobre los no fallecidos al alta (9973 prematuros del grupo SEN 1500 y 513 del HCSC) y fue ligeramente superior al 50 % en ambas cohortes (55,5% grupo SEN y 51,9% en HCSC) con aumento del porcentaje a mayor edad gestacional y peso al nacimiento así como en el grupo CIR en comparación con los no CIR. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes. La

supervivencia sin morbilidad (excepto infección por estafilococo) fue del 68,3 % en la cohorte SEN 1500 y del 69,1 % en el HCSC. [Tablas 9 a, 9 b y 9 c]

Al ajustar este resultado por edad gestacional y peso al nacimiento, el grupo HCSC obtuvo una reducción relativa de la probabilidad de supervivencia sin morbilidad grave del 5% pero no significativa (RR 0,95; IC 95% 0,76-1,18; p 0,639).

15. Análisis multivariable de mortalidad

Se ajustó un modelo de COX para evaluar qué factores pronósticos de mortalidad tenían los recién nacidos menores de 1500 gramos en el estudio. La capacidad discriminativa del modelo fue excelente (Índice C 0,95; IC 95% 0.90-0.93; p < 0,001).

De todas las variables incluidas en el análisis (lugar de nacimiento, sexo, embarazo múltiple, edad gestacional, peso al nacimiento, administración de corticoides prenatales, corioamnionitis, puntuación del test de Apgar en minuto 1 y 5, defectos congénitos mayores, HIV grave, LMPV quística, ECN, sepsis precoz, sepsis tardía, SDR y mortalidad en HCSC) las que se consideraron factores pronósticos de las tasas de mortalidad en estos niños fueron las referidos en la **tabla 18**

-La presencia de *ECN* y de *HIV grave* se asoció con un incremento relativo del riesgo de mortalidad de 2.32 (IC 95% 2,02-2,66; p < 0,001) y 3.46 veces (IC 95% 3.01-3.98; p < 0,001) respectivamente. También fueron factores de riesgo de mortalidad el *SDR* con un HR 1.49 (IC 95 % 1,25-1,76; p < 0,001), el *sexo masculino* con un HR 1,23 (IC 95 % 1,08-1,39; p 0,001), la *sepsis temprana* con un HR 1,27 (IC 95 % 1-1,63; p 0,051) y los *defectos congénitos mayores* con un HR 1'94 (IC 95% 1,58-2,37; p < 0,001).

-La *puntuación del test de Apgar* menor de 6 en el minuto 5 se asoció con un incremento relativo de la tasa de mortalidad de 1.13 veces (IC 95% 0,97-1,31; p 0,131) en caso de presentar entre 4-6 puntos y de 1.74 veces (IC 95% 1,30-2,32; p < 0,001) en los que presentaron puntuaciones más bajas de 4. La administración de *corticoides prenatales de forma incompleta ("parcial")* se asoció con un aumento del riesgo relativo de mortalidad de 1.10 veces (IC95% 0,94-1,28; p 0,235) en comparación con la administración completa; y el no uso de los mismos se relacionó con un aumento relativo aun mayor de la tasa de mortalidad (HR 1,39; IC 95% 1,20-1,62; p < 0,001).

-La menor edad gestacional fue un factor de riesgo de mortalidad, observándose un incremento relativo de hasta 2.24 veces en el subgrupo de menores de 26 semanas (IC 95% 1,71-2,93; p < 0,001) con disminución progresiva a mayor edad gestacional. De igual modo, el aumento del peso al nacimiento se asoció con una reducción relativa de la tasa de mortalidad. Así en los mayores de 1251 se obtuvo una reducción del 77% (IC 95 % 0,18-0,31; p < 0,001).

-Importante destacar que la mortalidad en el HCSC fue significativamente menor que en el resto de hospitales, con una reducción relativa del riesgo del 32 % (HR 0,68; IC 95% 0,51-0,90; p 0,007). También se observó una reducción del 17 % asociada a la sepsis tardía (IC 95 % 0,73-0,95; p 0,007).

El resto de variables analizadas no tuvieron una relación significativa con la mortalidad.

Tabla 18 Análisis multivariable de mortalidad. Razón de tasas				
	p	Hazard Ratio	IC 95%	
ECN (si/no)	<0,001	2,32	2,02	2,66
HIV grave (si/no)	<0,001	3,46	3,01	3,98
Sepsis tardía (si/no)	0,007	0,83	0,73	0,95
Sepsis temprana (si/no)	0,051	1,27	1,00	1,63
Peso al nacimiento (gr)		1		
<750				
751-1000	<0,001	0,56	0,48	0,66
1001-1250	<0,001	0,32	0,26	0,40
>1250	<0,001	0,23	0,18	0,31
SDR neonatal (si/no)	<0,001	1,49	1,25	1,76
Sexo (masculino/femenino)	0,001	1,23	1,08	1,39
Corticoides prenatales		1		
Completo				
Parcial	0,235	1,10	0,94	1,28
No	<0,001	1,39	1,20	1,62
Edad gestacional (semanas)				
<26	<0,001	2,24	1,72	2,93
27-28	0,004	1,43	1,11	1,83
29-30	0,162	1,17	0,93	1,48
>30		1,00		
HCSC / otros	0,007	0,68	0,51	0,90
Puntuación Apgar minuto 5				
< 4	<0,001	1,74	1,30	2,32
4 y 6	0,131	1,13	0,97	1,31
>6		1		
Defectos congénitos (si/no)	<0,001	1,94	1,58	2,37

Índice C 0,95

IC95% 0,90-0,99; $p < 0,001$

16. Análisis de evaluación comparativa (Benchmarking)

Usando gráficos de araña se expresaron todas las variables estudiadas para posicionar los resultados de nuestra cohorte del HCSC en comparación con el grupo de referencia

constituido por hospitales de la misma categoría. Los mejores resultados se obtuvieron en aquellas variables representadas con menor área en el gráfico [Figuras 12 y 13]

En las variables perinatales el *nacimiento por cesárea* en nuestro hospital ocupó un percentil 85 con un porcentaje elevado (72%) en comparación con el resto (67%, RIC 65-68%). También se detectó un percentil alto (p71) en relación a *uso parcial o no uso de esteroides*; un 43% en comparación con el 37% de la otra cohorte. La *corioamnionitis* materna fue la que mayor área mostró en el gráfico, lo cual fue indicativo de un elevado porcentaje de casos (p85, con casi un 26% de casos vs 13%) a diferencia de la hipertensión materna que fue menor (un 16% en comparación con 19% (RIC 16-21%), posicionando nuestra cohorte en el p 35 del total.

En relación a la morbilidad respiratoria, la *insuficiencia respiratoria aguda* se dio en un 11%, un percentil 69, en comparación con el 8% (RIC 5-12%) del resto. La *intubación en paritorio* en nuestro centro fue del 40% (p64) en comparación con el 36% de la cohorte SEN. El uso de ventilación invasiva fue igual en ambas cohortes, percentil 50.

La *anemia del prematuro* se dio en porcentajes similares, lo que posicionó nuestros hallazgos en el p61 de los del total.

La *estancia ajustada* se expresó como valores de estancia media ajustada por peso y edad gestacional, fue de 45 días, percentil 21. El *SDR* tuvo un porcentaje del 65%, percentil 78 en comparación con la cohorte SEN (55%, RIC 46-63%), y más elevado en caso de neumotórax que fue un p 92. En cambio, el porcentaje de *displasia broncopulmonar* nos situó en el p 50 con resultados similares en ambas cohortes.

Junto al neumotórax, la *retinopatía del prematuro* fue la que más área del gráfico obtuvo, es decir, obtuvo unos valores muy altos (p92) en comparación con el resto. En relación otras morbilidades, la enterocolitis necrotizante obtuvo un p71 al igual que la hemorragia intraventricular III-IV. Todos estos datos se reflejaron en mayor porcentaje de supervivencia con morbilidad grave en nuestra cohorte (56%, p71).

La *persistencia del conducto arterioso* fue similar, p 50, pero el tratamiento quirúrgico ligeramente inferior en nuestra cohorte.

No se realizó autopsia a un elevado porcentaje de pacientes (82%) de nuestro centro, que en comparación con el resto (57%, RIC 40-74%) nos posicionó en un percentil 85.

Finalmente, la mortalidad global es bastante similar en ambas cohortes; un 17 % en HCSC y un 16 % en el resto, p 57.

Figura 12. Análisis comparativo de variables perinatales, anemia y morbilidad respiratoria

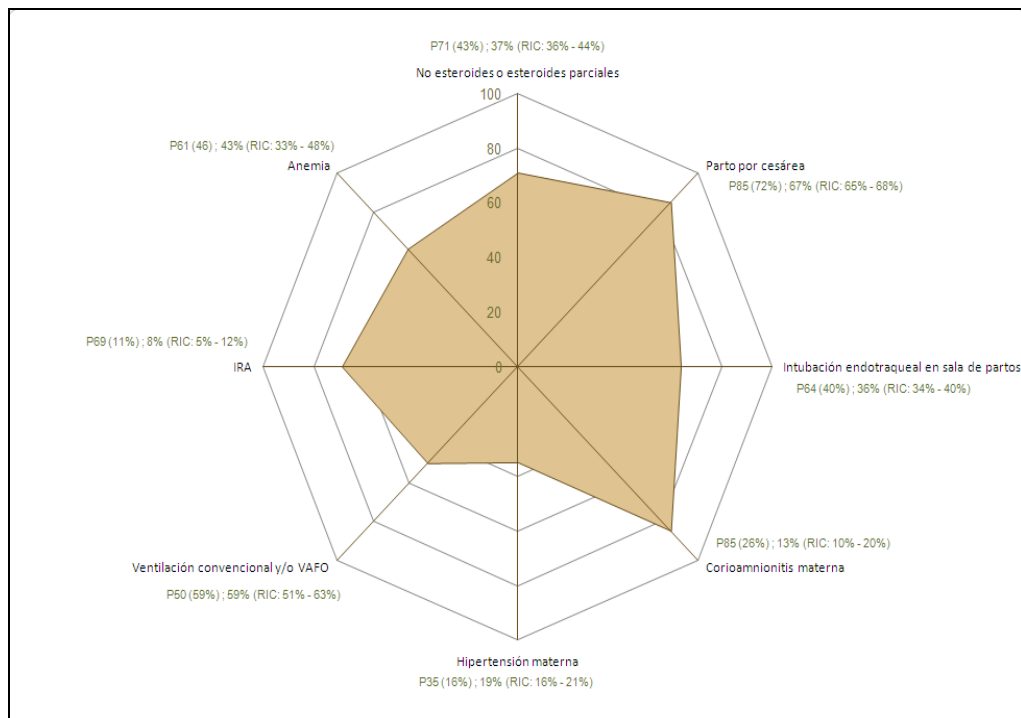
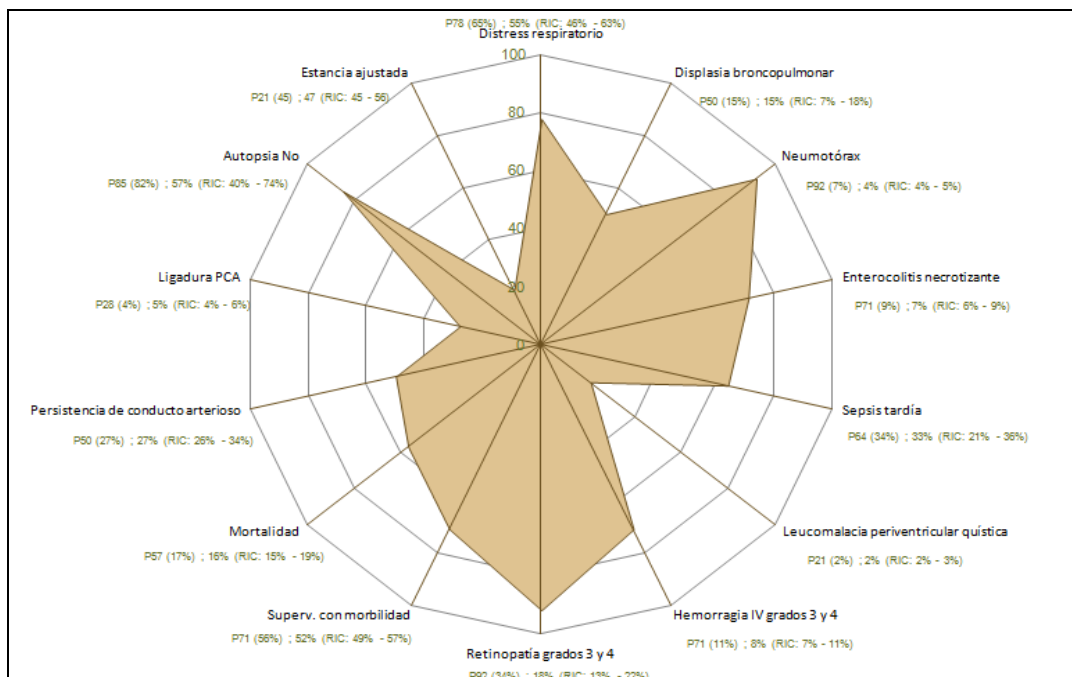


Figura 13. Análisis comparativo, otras variables de morbilidad y mortalidad en RNMBPN



VI. DISCUSIÓN

Ante el aumento del número de recién nacidos pretérmino y de la supervivencia de los mismos es conveniente realizar estudios que nos permitan evaluar y detectar los factores de riesgo que puedan ser modificables para conseguir mejoras en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. De igual modo también es importante comparar los propios resultados con otros centros sanitarios de similares características y detectar si existe variabilidad entre los mismos. Por todo lo anterior es de suma importancia el mantenimiento de las bases de datos neonatales creadas durante estos últimos años, puesto que son un recurso necesario para valorar la situación real de morbilidad y mortalidad en las unidades neonatales y con ello, partiendo de la identificación de la situación real, se podrán reevaluar y/o implantar políticas de mejora asistencial en las unidades pertenecientes a la red de centros participantes.

En nuestro estudio se incluyeron los datos de los 620 recién nacidos menores de 1500 gramos registrados por nuestro hospital en la SEN 1500 durante los años 2002-2012 y los de 12031 menores de 1500 recogidos en esta base de datos por un grupo de hospitales de similares características al nuestro durante dicho periodo de tiempo. Todos los datos de los 12651 RNMBP fueron estratificados por edad gestacional, peso y grupo CIR / no CIR para determinar factores de riesgo de morbimortalidad y a su vez comparar los resultados de nuestro centro con los del grupo de hospitales seleccionados de la SEN 1500 que cumplieron los criterios de inclusión. De este modo, tras realizar el análisis estadístico, se pudo observar la variabilidad existente en los porcentajes de mortalidad y morbilidad según los factores de riesgo como peso o edad gestacional, y hacer la comparativa de nuestros datos con los del grupo de referencia. Mediante un

análisis multivariable se determinaron los factores de riesgo de morbilidad en nuestra cohorte de recién nacidos menores de 1500 gramos.

Variables demográficas y perinatales

Es ampliamente aceptada la importancia de una primera valoración médica prenatal de las gestantes para detectar problemas que requieran una vigilancia específica, y el registro de si se hizo esta visita constituye un buen indicador para valorar el estado de salud de cada país (EURO-PERISTAT Project. European Perinatal Health Report. 2004). De todos ellos se registraron menos recién nacidos que recibieron **visita médica prenatal** en nuestro grupo HCSC (13.8%) que en el grupo SEN 1500 gramos, siendo estas diferencias aún mayores en los subgrupos de menos 750 gramos (6,9% vs 30,3%), en el de menos 26 semanas (10,3% vs 27,9%) y en el no CIR (14,2% vs 22,2%).

Otra actuación prenatal importante es el traslado de las gestantes en riesgo de parto prematuro, o en su defecto al recién nacido gran prematuro, a centros con unidades altamente especializadas para disminuir el riesgo de morbilidad (Watson et al. 2014, Lasswell et al. 2010). En los datos del grupo SEN 1500 de hospitales seleccionados como grupo de referencia (12031 prematuros) y en los recogidos del HCSC (620 prematuros), queda reflejado que la mayoría de ellos (92,4% y 87,1 % respectivamente) **nacieron en el propio hospital** que registró los datos y que fueron ingresados en la unidad en el primer día de vida. Sin embargo, al hacer la comparativa entre ambos grupos, el nuestro tenía mayor número nacimientos fuera del hospital, con diferencias estadísticamente significativas en los subgrupos de peso 750-1000 gramos y 1001-1250 gramos, menos de 26 y 28-29 semanas de edad gestacional y en el grupo no CIR todos ellos con porcentaje inferior al 90% de nacidos en el HCSC.

Probablemente estas diferencias se deban a que nuestra unidad es de referencia en grandes prematuros, procediendo frecuentemente a recibir pacientes de otros centros.

El **sexo y edad gestacional** media de los prematuros fueron bastante parecidos en ambas cohortes. Aproximadamente la mitad eran varones y la otra mitad mujeres (51,1% vs 48,9% y 48,9% vs 51,1% respectivamente), y la edad gestacional mediana de estos fue de 29 semanas con un RIC 27-32 (SEN 1500) y 27-31 (HCSC). El **peso al nacimiento** fue similar en ambos grupos, con una media de 1100 ± 274 gramos en el grupo SEN y de 1082 ± 284 gramos en HCSC (mediana 1130 gramos con RIC 890-1340 y 1110 gramos con RIC 851-1340 respectivamente). Sin embargo, el peso del nacimiento en relación a la edad gestacional fue inferior al percentil 10 *según las tablas de Olsen (pequeño para la edad gestacional)* en un porcentaje menor en nuestro grupo (11,4%) en comparación con el de SEN 1500. La mayoría de los PEG se observaron en el subgrupo de menos de 750 gramos (44,1% vs 32,7% del total respectivamente) con una diferencia estadísticamente significativa, así como en el subgrupo de menos de 26 semanas (11,2% y 2,9% p 0,008). No obstante, la valoración de los datos antropométricos en grandes prematuros puede verse influenciada por el uso de gráficas antiguas procedentes de estudios de otros países o pobremente diseñados, sin tener en cuenta la variabilidad según el sexo, la raza o el tipo de gestación única o múltiple, por lo que en España se publicó un estudio de la SEN 1500 con nuevas gráficas y tablas de referencia poblacional para extremadamente prematuros teniendo en cuenta estos factores (García-Muñoz Rodrigo et al. 2015). De igual modo, también encontraríamos disparidad si intentamos comparar nuestros resultados con otros estudios que usan diferentes definiciones y distintas tablas, como presentar 2 desviaciones estándar por

debajo de la media de peso para su edad gestacional según las tablas de Usher and McClean (Regev et al. 2003) o menos del percentil 10 según los gráficos de Kramer (Grisaru-Granovsky et al. 2012). Otro ejemplo es el estudio de Fanaroff et al. que empleó como referencia el percentil 10 de las gráficas de Alexander (Fanaroff et al. 2007) o el publicado por Numerato et al. en el que se usaron las de Fenton (Numerato et al. 2015).

La **etnia de la madre** más frecuente en nuestra muestra (HCSC) fue la caucásica, aunque el porcentaje fue globalmente menor que en el grupo de hospitales seleccionados del grupo SEN (88% vs 62,7%). Por el contrario, en nuestro grupo el porcentaje de latinoamericanos fue bastante superior al de la cohorte SEN incluida en nuestro estudio (22,7% vs 5% grupo SEN 1500). La etnia gitana fue menos frecuente en nuestra cohorte (0,6% vs 2,2%) y la asiática inferior al 1% en ambas. Nuestro datos son parecidos a los referidos en la literatura, 65,1% de raza blanca, pero tenemos una elevada proporción de latinoamericanos en comparación con otras series españolas que sólo refieren un 3,5 % (García-Muñoz Rodrigo et al. 2014).

El estudio de todas estas variables demográficas es importante por su relación con la morbimortalidad. El sexo masculino, el menor peso y la menor edad gestacional, se consideran factores de riesgo (Tyson et al. 2008, Saigal y Doyle, 2008, Lawn et al., 2010), con aumento significativo del mismo en caso de ser además prematuro y pequeño para su edad gestacional (Zeitlin et al. 2010, Qiu et al., 2011, Grisaru-Granovsky et al. 2012). Esto es debido a que la restricción del crecimiento intrauterino se asocia con alteraciones del desarrollo de los órganos (por hipoxemia, alteración del desarrollo vascular, restricción de nutrientes y disregulación endocrina) que hace aun más vulnerables a estos niños en su vida extrauterina con un aumento de hasta 4,52 veces más en mortalidad y

morbilidades como DBP y ROP (Regev et al. 2003). También existen variaciones de mortalidad según razas y etnias (Saigal y Doyle 2008), habiéndose determinado que factores como la raza blanca pudieran estar relacionados con mayor supervivencia libre de secuelas (Gargus et al. 2009).

Otro factor de riesgo de parto prematuro y mayor morbimortalidad es la **hipertensión arterial materna**, que estuvo presente de forma similar en ambas cohortes (17,7% en SEN y 16% en HSCS) aunque se observaron diferencias al estratificar por edad y CIR / no CIR. De modo que en el subgrupo de menos de 26 semanas el porcentaje fue mayor en el grupo HCSC (9,7 % vs 6,3%), en el de 30 o más semanas (23,1 vs 20,5%) y también al comparar el grupo CIR en ambas cohortes que presentó cifras más altas (31,8% vs 29,3%) que el grupo no CIR (11 % y 13,1%). Por lo tanto, la hipertensión arterial materna no sólo aumenta la incidencia de parto prematuro sino que también es causa de crecimiento intrauterino restringido (Maulik 2006) con el consecuente aumento de la mortalidad y morbilidades de su propia prematuridad (Pallotto y Killbride 2006).

El aumento de los nacimientos prematuros en los últimos años se ha relacionado con un mayor número de cesáreas urgentes o electivas por patología materna como hipertensión arterial o fetal como crecimiento intrauterino retardado, así como la mayor edad de las madres con un incremento de los embarazos gemelares, las técnicas de reproducción asistida y fecundación in vitro (Martín et al. 2010, Martín et al. 2011, Langhoff-Roos et al. 2006, Felberbaum 2007). La inducción de la ovulación y la fecundación in vitro (FIV) también se ha relacionado con recién nacidos de bajo peso, anomalías congénitas y mayor mortalidad perinatal (Kalra y Molinaro, 2008, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canadá 2014). El embarazo gemelar tiene hasta 10 veces más riesgo de

parto pretérmino (**Blondel et al. 2006**), y además también se puede aumentar el riesgo de morbimortalidad como publica el Grupo MOSAIC (Models of Organizing Access to Intensive Care for Very Preterm Birth) en un estudio que muestra que en los prematuros gemelares entre las 24-27 semanas existió un mayor riesgo de mortalidad y hemorragia intracraneal en comparación con embarazos únicos, algo que no sucede en mayores de 28 semanas (**Papiernik et al. 2010**). En nuestro estudio se registraron menos embarazos por **fecundación in vitro (FIV)** en el grupo HCSC (16,7%) y algo más en el grupo SEN 1500 (18,5%), siendo de todos ellos más frecuentes en el subgrupo de 1250-1500 gramos (20,4 % y 21,8% respectivamente). Los **embarazos gemelares** fueron más frecuentes en nuestro grupo HCSC (40,6 %) en comparación con el grupo SEN (36,6%), cifras globales superiores a las presentadas en un estudio de la VON durante los años 2000-2009 (27,8%) (**Soll et al. 2013**) o en países como Holanda que tuvieron un escaso porcentaje de embarazos múltiples (9,9%) dentro del estudio EUROHOPE (**Numerato et al. 2015**). El **nacimiento por cesárea** fue bastante frecuente en ambos grupos, con porcentajes más elevados en la cohorte HCSC (71,6%) en comparación con la del grupo SEN (67,5%), con cifras bastante más elevadas (más del 90%) en los subgrupos de menor peso y edad gestacional así como en los CIR que registraron cifras de hasta 93,9% en nuestro grupo. Al igual que los embarazos múltiples, las cesáreas también fueron bastante más bajas en Holanda (35,3%) en comparación con nuestro estudio o con países como Italia (77,8%), Hungría (70,2%) y Finlandia (67,3%) (**Numerato et al. 2015**).

La infección intrauterina constituye un riesgo inminente de parto pretérmino, pudiendo provocar la mitad de los nacimientos extremadamente prematuros, y suele asociarse a la rotura prematura de membranas (**Lee et al. 2008, Gravett et al 2010**). Al analizar nuestros

datos, en el grupo HCSC se registraron más casos de **corioamnionitis materna** (25,5%) en comparación con grupo SEN (16%) con diferencias significativas en el grupo de 1251-1500 gramos (9,8 vs 22,7% del total de casos de coriamnionitis), en el grupo de 30 o más semanas edad gestacional (53 vs 16,7%) y en grupo no CIR (21,5% y 30,2%). La **rotura de membranas** en la mayoría de los casos tuvo una duración menor 24 horas y se dio en un porcentaje similar en ambas cohortes (80,9% grupo SEN y 81,7% HCSC) mientras que la rotura prolongada entre 24-168 horas fue del 12,1 y 12% y la superior a 168 horas poco habitual (7 % y 6,1% respectivamente). Sólo se observaron diferencias significativas en el grupo 28-29 semanas que registró un 77,1 % vs 86,5% de rotura menor de 24 horas, 13,2% vs 8% entre 24-168hs y 9,7 % vs 5,5% de más 168 horas. En estos casos el empleo de **antibióticos previos al parto** ha disminuido la incidencia de corioamnionitis en los últimos años (**Pinto Cardoso et al. 2013**). Esta práctica fue más frecuente en el grupo SEN 1500 (50,7%) que en el del HCSC (38,4%) siendo las cifras más altas en los de menor edad gestacional, y encontrando diferencias estadísticamente significativas en todos los subgrupos de peso, en algunos de edad gestacional (26-27 semanas y más de 30 semanas) y en los CIR / no CIR. En todos ellos, las cifras del HCSC fueron más bajas que en la cohorte SEN 1500. La presencia de corioamnionitis es un factor fundamental a tener en cuenta en el análisis de la morbilidad neonatal ya que se ha relacionado con numerosas complicaciones a corto y largo plazo en el recién nacido prematuro como son la sepsis, desarrollo de DBP, HIV, lesión de sustancia blanca, afectación del neurodesarrollo y muerte (**Shatrov et al. 2010, Bersani et al. 2012, Nasef et al.2013, Pappas et al. 2014. Jobe 2005**).

El uso de corticoides como práctica habitual en aquellas gestantes con riesgo de parto prematuro para acelerar la maduración fetal se asocia con menores tasas de mortalidad y

morbilidades como hemorragia interventricular o retinopatía de la prematuridad (EXPRESS Group et al. 2009, Sasaki et al. 2014). Existen múltiples ensayos que demuestran que tanto dexametasona como betametasona u otros corticoides disminuyen el riesgo de mortalidad, de ingresos en unidad de cuidados intensivos, de hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante o soporte respiratorio sin efectos secundarios para la madre (no aumentan el riesgo de corioamnionitis ni de sepsis puerperal) y que el único beneficio que puede tener dexametasona es un menor riesgo de HIV y menor estancia media en UCIN (Brownfoot et al. 2013). El empleo de esta práctica prenatal se ha ido implementando progresivamente desde los años 90, observando un incremento del 20 al 79% durante los años 1997-2007 según la NICHD (Fanaroff et al. 2007). Datos similares se registran en estudio de la Vermont Oxford Network, con un incremento del 71,7% en el año 2000 hasta un 76,8% en el 2009 (Soll et al. 2013). Estas cifras son similares a las de nuestro estudio que mostró un 75,3 % del grupo HCSC y un 81,7% de SEN 1500 habían recibido dosis parcial o completa de corticoides prenatales. Otros estudios centrados en los extremadamente prematuros también muestran este aumento en el uso de corticoides en los últimos años, como el realizado por García Muñoz et al con datos de la SEN 1500 comparando dos periodos de tiempo 2002-2006 y 2007-2011 en el que el aumento de corticoides en menores de 26 semanas en la población española aumentó del 69,5 al 80,8% (García-Muñoz Rodrigo et al. 2015). Un estudio del grupo EPICURE mostró cifras similares en Inglaterra e Irlanda con estos recién nacidos menores de 26 semanas de edad gestacional, que habían recibido corticoides prenatales en un 76% (Costeloe et al. 2012). El porcentaje de recién nacidos que no recibieron **corticoides prenatales** fue más elevado en nuestro grupo (24,7 %) que en el de SEN 1500 (18,3%), siendo los menores de 750 gramos los que menos habían recibido en la

cohorte SEN 1500 (23,5%) y los de 1001-1500 gramos en la del HCSC (34,3%). Estos resultados pudieran estar en relación con el mayor porcentaje de pacientes que fueron trasladados a nuestra unidad, a los que probablemente no se les realizó profilaxis con corticoides prenatales en su centro de origen.

Al comparar grupo CIR y no CIR, los primeros tuvieron un mayor porcentaje de niños que no habían recibido corticoides en ambas cohortes. De los que si habían recibido profilaxis con corticoides, la mayor parte de ellos lo hicieron de forma completa (61,4 % y 57,2% respectivamente) y en el resto el parto ocurrió 24 horas tras la primera dosis (“parcial”).

Las **malformaciones congénitas** en nuestro grupo fueron menos frecuentes (3,9%) que las registradas en el grupo SEN 1500 (6,7%). En nuestro grupo las más frecuentes fueron las malformaciones digestivas (29,2%), y de forma estadísticamente significativa en comparación con el grupo SEN 1500 dentro del subgrupo de 28-29 semanas (44,4% vs 11,8%) y en el de no CIR (41,2% vs 14,4%). Las anomalías cromosómicas resultaron significativamente más frecuentes en nuestra cohorte HCSC dentro de los subgrupos de 1251-1500 gramos (30% vs 8,5% del total), del de 26-27semanas (25% vs 3,1%), en el de 30 o más semanas (37,5% vs 12,3%) y en el no CIR (17,6% vs 2,3%). Las cardíacas fueron menos frecuentes (25%) frecuentes en nuestra cohorte en comparación con la cohorte SEN (43,4%), porcentaje que podría estar justificado porque no se manejan pacientes con cardiopatía en la unidad por la ausencia de cirugía cardíaca en nuestro centro. La incidencia de estas cardiopatías congénitas, si bien es más frecuente en prematuros tardíos, aumenta la morbimortalidad en aquellos menores de 34 semanas de edad gestacional (Cnota et al. 2013). Las cardiopatías graves que aumentan la mortalidad

en recién nacidos de muy bajo peso (hasta un 55% en las primeras semanas de vida) son la coartación de aorta (22%), los defectos del tabique aurículo-ventricular (19%) y la tetralogía de Fallot (18%), estimándose una incidencia variable de un 2,9/1000 recién nacidos vivos (Anderson et al. 2014) hasta un 8,9 / 1000 recién nacidos vivos si se incluyen otras menos graves (Archer et al. 2011).

A pesar del uso de medidas de calentamiento y manejo en unidades de nivel III, la hipotermia en el recién nacido prematuro sigue siendo un reto en las primeras horas de vida, sobre todo en aquellos con bajo peso al nacer o nacidos por cesárea, aumentando el riesgo de hemorragia intraventricular y muerte en casos graves (Miller et al. 2011). La hipotermia definida como temperatura **axilar** menor de 36°C al ingreso fue frecuente en ambas cohortes, aunque con menor porcentaje en nuestro grupo HCSC (41,1% vs 50,1 % en SEN 1500). Estos mejores resultados en cuanto a control de la hipotermia también se reflejaron en la temperatura media de los pacientes que fue más baja en el grupo SEN (Temperatura media 35,8C ± 0,8) que en nuestro grupo (36°C ± 0,8). Las cifras más bajas fueron registradas en los recién nacidos de menor peso al nacimiento siendo más bajas en la cohorte HCSC con 34,5°C en comparación con los 35,3°C del grupo SEN. Tal y como se describe en la literatura el riesgo de hipotermia se relaciona inversamente con el peso al nacimiento y puede llegar a ser del 89-100% en menores de 750 gramos (García-Muñoz Rodrigo et al. 2013, Bhatt et al 2007); esto mismo se observó en nuestro estudio en el que este subgrupo de menor peso, junto con los de menor edad gestacional y los que nacieron con crecimiento intrauterino retardado (del grupo SEN) fueron los más frecuentemente afectados de forma general por la hipotermia. La menor incidencia de hipotermia al ingreso en nuestra cohorte puede estar en relación con la aplicación sistemática de medidas de prevención de la hipotermia como es el uso de

envoltorios plásticos en sala de parto. Esta técnica ha demostrado ser eficaz para la prevención de la hipotermia en esta situación (McCall et al. 2010).

La **puntuación del test de Apgar** menor a cuatro en el 1º minuto fue más frecuente en nuestro grupo (24,8%) en comparación con la cohorte SEN 1500 (13,1%); de todos ellos, al 5º minuto la mayoría, cerca del 80%, ya tenían puntuaciones superiores a 6 y sólo un pequeño porcentaje, más alto en nuestro grupo, (2,6 % vs 4,8 %) mantenían puntuación menor a 4. Al estratificar los pacientes, las puntuaciones más bajas fueron en los grupos de menor edad gestacional y menor peso al nacimiento con aumento progresivo al aumentar estas variables, siendo menores de 750 gramos y de 26 semanas de edad gestacional los que mantenían puntuaciones menores de 6 en el test de Apgar a los 5 minutos. Estos datos se ponen de manifiesto en estudios realizados en recién nacidos extremadamente prematuros menores de 27 semanas en los que el Apgar al 1º y 5º minuto puede ser menor de 3 hasta en un 69 %, y hasta un 77% en los de 22 semanas, aumentando la puntuación a mayor edad gestacional (EXPRESS Group et al. 2009). La puntuación del test de Apgar en el 1º y 5º minuto se relaciona de forma inversamente proporcional con la mortalidad de estos prematuros, siendo útil valorar la puntuación a los 10 minutos como factor pronóstico de muerte o discapacidad (Laptook et al. 2009).

Intervenciones terapéuticas en sala de partos

Las prácticas en la sala de partos también han cambiado en los últimos años, para asegurar un adecuado manejo de los recién nacidos prematuros desde los primeros minutos de vida (Vento et al. 2009), de modo que en el momento actual se recomienda el retraso en el pinzamiento del cordón, la estabilización térmica con bolsa de plástico o

bajo calor radiante, la ventilación no invasiva como primera opción y la administración precoz de surfactante sólo en los casos necesarios o en aquellos inmaduros extremos que no recibieron corticoides antenatales (Sweet et al. 2013). También ha habido cambios en relación a la oxigenación de estos grandes prematuros para minimizar el riesgo de displasia broncopulmonar y de retinopatía de la prematuridad por estrés oxidativo; ante esto sería recomendable no administrar oxígeno al 100% y hacerlo de forma individualizada según la monitorización de saturación y frecuencia cardíaca (Vento et al. 2009, Vento 2014). En el estudio sobre cambios de prácticas perinatales desde el año 2000 al 2009 basado en datos de la Vermont Oxford Network, se evidencia este descenso del uso de oxígeno en paritorio del 93% al 89.3%, del uso de intubación endotraqueal (58,3% a 54,5%) y de la administración de adrenalina (4,4% a 3,5%), así como un aumento significativo en el uso de surfactante en la sala de partos (19 % a 35,8%) (Soll et al. 2013). No obstante, la realización de RCP en la sala de partos se ha visto relacionada con una menor supervivencia durante el ingreso hospitalario y mayor riesgo de lesiones neurológicas en los de menor peso (Deulofeut et al. 2007, Martín-Ancel et al. 2007). Pese a ello, la supervivencia sin secuelas puede ser superior al 50% en mayores de 25 semanas y 600 gramos, por lo que actualmente a partir de este peso y edad gestacional se considera justificada la reanimación de estos prematuros (Seri y Evans 2008).

En nuestro estudio observamos que la cohorte del HCSC realizó menos intervenciones en la sala de partos (53,8%) en comparación con el grupo SEN (74,8%). Y de las que se hicieron, en nuestro centro se administró menos **oxígeno en paritorio** (50,7% vs 72,1%) y usamos menos **presión positiva** (25,4% vs 53,7%). Por el contrario, se usó más **surfactante** (10,8% vs 7,7%) e **intubación endotraqueal** (39,7% vs 35,5%).

También fue ligeramente superior el empleo de **adrenalina** y **masaje cardiaco**, con un 4,2% vs 3% y 5,2% vs 4,4% respectivamente. Otras medidas como el empleo de **indometacina profiláctica** fue poco usada en nuestro centro (0,3%) en comparación con el grupo de referencia SEN que registró su uso en el 6,6% de los prematuros. Las maniobras de intubación endotraqueal, masaje cardiaco y administración de adrenalina en SEN 1500 y HCSC fueron más frecuentemente usadas en los grandes inmaduros (subgrupo menos de 750 gramos y menos de 26 semanas de edad gestacional), con diferencias estadísticamente significativas en todas ellos al comparar ambas cohortes (mayor porcentaje en el grupo HCSC) salvo en administración de adrenalina en los de menor peso. El uso de surfactante también fue más frecuente en la cohorte del HCSC con diferencias significativas en los grupos de menor peso y menor edad gestacional. En el caso de los subgrupos CIR y no CIR, las intervenciones referidas fueron globalmente más frecuentes en el segundo sin encontrar diferencias con valor significativo en ambas cohortes.

Intervenciones respiratorias y morbilidad

El adecuado manejo de la patología respiratoria del gran prematuro es fundamental para reducir la mortalidad secundaria y la incidencia de displasia broncopulmonar. En este sentido, la recomendación actual es el uso de modalidades de ventilación no invasivas si la situación del recién nacido lo permite (Vendettuoli et al. 2014). Estas últimas recomendaciones se han instaurado en nuestro país, tal y como muestra un estudio que compara el periodo 2002-2006 con 2007-2011, en el que se observa un aumento del uso de CPAP en el momento de la reanimación del 7,8% al 20,7% asociado a un descenso

de la mortalidad en sala de partos del 5,1 al 3,2% (**García-Muñoz Rodrigo 2015**). De igual modo, el uso de surfactante profiláctico en menores de 27 semanas de edad gestacional disminuye la tasa de mortalidad, sobre todo si se administra durante las primeras 2 horas (**EXPRESS Group et al. 2009**). Esta práctica se ha puesto de manifiesto en estudios realizados en recién nacidos ingresados con patología pulmonar, en los que el uso de surfactante suele ser más empleado en menores de 1000 gramos (63,1% en comparación con el 50% en 1000-1499 gramos) (**Wang et al. 2012**). Estos cambios en el manejo respiratorio de los grandes prematuros se refleja en varios estudios de la literatura como el realizado en Suiza durante los años 1996 a 2008 donde se detecta un aumento significativo del uso surfactante (del 24,8% al 40,1%) y de CPAP nasal (del 43 al 73,2%) en los menores de 1500 gramos (**Rüegger et al. 2012**). Existen otros estudios que también muestran un aumento en el uso de surfactante de hasta un 72 % (**Costeloe et al. 2012**) y un descenso de la intubación endotraqueal hasta el 7% (**Fanaroff et al. 2007**). Al analizar los datos de nuestro estudio se observó que en nuestro centro se empleó menos **CPAP en la sala de partos** (23,2%) en comparación con el grupo SEN (31,7 %) y la literatura referida, y su uso al contrario de los estudios publicados fue más frecuente en los de mayor peso al nacimiento y mayor edad gestacional. Otras medidas de soporte respiratorio no invasivo fueron el **SIMV nasal** y el alto flujo nasal; la primera se empleó en el 26,9 % de los pacientes, más frecuentemente en el grupo de 751-1000 gramos (40,8%) y en el de 26-27 semanas (44,1%), sin haber registro de ningún caso en la cohorte del HCSC. Y el **alto flujo nasal** en el 21,7 % de pacientes del grupo SEN, con una frecuencia superior al 20% en todos los subgrupos, salvo en el de mayor peso y edad gestacional que presentaban cifras bastante más bajas (14% y 13%). Por el contrario, en nuestro centro, el alto flujo nasal fue usado en un porcentaje menor de

pacientes (6,9 %) con lo que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los subgrupos. Cabe decir que en nuestro centro, el uso de ventilación con presión positiva intermitente nasal y la oxigenoterapia de alto flujo no estaban introducidas en la época del estudio y son técnicas que se han incorporaron a nuestra práctica clínica a partir del año 2012, siendo actualmente ampliamente empleadas en los grandes inmaduros como parte de una estrategia de asistencia ventilatoria menos invasiva. El **surfactante** fue utilizado en aproximadamente la mitad de los pacientes; el 50,2 % del grupo SEN 1500 y el 52% del HCSC, y en la mayoría de los casos (89,1% y 90,8%) se administró en las **primeras 6 horas** de vida. Del total de prematuros que recibieron surfactante; un total de 5951 prematuros en el grupo SEN 1500 el 89,7% lo hicieron **intrahospitalariamente** y el resto fuera del hospital mientras que el grupo HCSC el porcentaje fue algo menor (81,3%, 261 pacientes); sin encontrar diferencias significativas en el tiempo mediano en minutos con rango intercuartílico en ambas cohortes y estratificando por peso, edad gestacional y CIR / no CIR.

En cuanto al uso de la VM, su uso se correlaciona con la EG, detectándose en la literatura cifras de hasta el 84,2% en menores de 26 semanas en comparación con un 28% en los de 30-31 semanas (**Rüegger et al. 2012**). El cambio a ventilación no invasiva lo antes posible evitaría el riesgo de hiperoxia, hipocapnia y volutrauma, para lo que también es recomendable administrar otra dosis de surfactante tras la inicial en las primeras horas en caso de que el prematuro presente síntomas de SDR y tratamiento con cafeína para disminuir la duración de la ventilación invasiva (**Sweet et al. 2014**). En los años 2006-2010 se ha evidenciado una disminución significativa de la ventilación invasiva y de la intubación endotraqueal en sala de partos, con un aumento en el uso de dispositivos nasales como CPAP, nIMV y alto flujo nasal humidificado (**Vendettuoli et al.**

2014). En nuestro estudio se registró que un 16,7% y un 13,7% de los supervivientes no fallecidos en la sala de parto de ambas cohortes no habían recibido ningún tipo de intervención respiratoria y en los que sí habían recibido soporte respiratorio, lo más frecuentemente empleado fue la **ventilación convencional (VC)** (48,3% del grupo SEN y en un 52,7% del grupo HCSC), seguido de **CPAP sin ventilación convencional** en el 20,3% y 25,2%. El uso de **VC con ventilación de alta frecuencia (VAFO)** también fue similar, en un 15,7% y un 14% respectivamente, pero el uso de VAFO sin VC fue poco frecuente registrándose un 0,5% en cohorte SEN 1500 (47 pacientes) y ningún caso en nuestro centro. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la *administración de oxígeno solo* que fue más frecuente en los subgrupos SEN de 1251-1500 gramos y de 30 o más semanas, el uso de *CPAP* más frecuente en el HCSC en los subgrupos de mayor peso y mayor edad gestacional (1001-1250 gramos, 1251-1500 gramos, 28-29 semanas y 30 o más semanas), y ventilación convencional con VAFO más usada en el subgrupo SEN de 1001-1250 y 28-29 semanas. En los grupos CIR y no CIR, la administración de oxígeno solo fue más frecuente en el grupo SEN mientras que el uso de CPAP sin VC fue más usado en los dos subgrupos de nuestro centro HCSC.

No obstante, a pesar de haberse reducido la mortalidad atribuible a las causas pulmonares por un mejor manejo de estos grandes inmaduros, el SDR es considerado aún la causa más frecuente de mortalidad en las primeras semanas de vida y la DBP en los primeros meses (**Patel et al. 2015**). Al analizar la patología respiratoria en nuestro estudio, coincidiendo con la literatura, la más frecuente en ambas cohortes fue el **SDR**, antes llamado enfermedad de membrana hialina, con porcentajes más elevados en el grupo HCSC (65,2 % vs 55,6%) y con mayor prevalencia en los más inmaduros (83,2 % y 92,2% en los de menos de 750 gramos, 87 % y 99 % en los de menos de 26 semanas,

y en el grupo no CIR. El **neumotórax** se registró en el 5 % del grupo SEN 1500 y en el 7% del HCSC, con más casos en el HCSC en los subgrupos 751-1000 gramos (13,7 % vs 5,7% p 0,000) y en el de CIR (7,6 % vs 3%). La **displasia broncopulmonar** se diagnosticó en aquellos que requerían oxígeno a los 28 días de vida y en la semana 36, encontrando que se permanecían con oxígeno suplementario a los 28 días el mismo porcentaje de pacientes en ambas cohortes y con mayor frecuencia en los grupos de menor edad gestacional con diferencias estadísticamente significativas en los de mayor peso y en los de 28-29 semanas para la cohorte SEN 1500 (8,6% vs 3,1% y 27,8% vs 17,1% respectivamente). En la semana 36 también se encontraron porcentajes similares en ambas cohortes, un 15,1 y 15,8% con más frecuencia en los de menor peso y edad gestacional; al comparar subgrupo no CIR y CIR en el HCSC se encontraron porcentajes superiores en el primero (18,6%) en comparación con el segundo (8,9%). La incidencia global de DBP se mantiene en los últimos años o incluso tiende a incrementarse en relación con la mayor supervivencia de los recién nacidos de más riesgo (Van Marter 2009). Las discrepancias en cuanto a la incidencia de esta enfermedad pueden deberse entre otras cosas a los criterios diagnósticos utilizados (Jobe y Bancalari 2001, Bancalari et al. 2003). Según los datos de la VON del año 2010 la incidencia de DBP entre los centros participantes variaba entre un 12% y un 32%, pudiendo llegar a cifras del 68% si se incluyen RN que necesitaron O₂ durante más de 28 días pero con aire ambiente a las 36 semanas (Stoll et al. 2010). Por el contrario, la aplicación de la definición fisiológica de DBP podría reducir este diagnóstico en un 10% (Walsh et al. 2004). Además, es importante señalar que la incidencia de DBP depende en gran medida de la edad gestacional de la población estudiada, de manera que, al comparar los datos sobre esta enfermedad en dos poblaciones distintas, las diferencias en las edades

gestacionales pueden explicar las disparidades en la incidencia (Fonaroff et al. 2007). El tratamiento con esteroides en la displasia broncopulmonar fue una práctica poco usada en ambos grupos y menos aún en el del HCSC (1,6 % vs 4,8% grupo SEN) con diferencias significativas en los más inmaduros y en CIR / no CIR. Este dato se puede explicar por la aplicación de una política restrictiva sobre el uso de corticoides postnatales en consonancia con las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (Watterberg y American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn 2010). Tal y como se publica en la literatura, el uso de corticoides posnatales en grandes prematuros con patología pulmonar no es muy frecuente y parece haber disminuido en los últimos años (Costeloe et al. 2012).

En nuestro grupo HCSC fue más frecuente el **alta con oxígeno y monitor** domiciliario (5,3 % y 6,1 % en comparación con el 3,3% y 4,9 % del grupo SEN); estas diferencias fueron estadísticamente significativas en los de menor peso que a su vez fueron el subgrupo con mayor porcentaje de oxigenoterapia y monitor. También fue mayor el porcentaje de pacientes del grupo HCSC que fueron dados de alta con **oxígeno a una edad superior a 36 semanas o 56 días de vida**; un 12 % en comparación con el 7%, que en la estratificación fue más frecuente en los más inmaduros en peso y edad gestacional, así como en el grupo no CIR del HCSC. Estos resultados están en probable relación con el mayor porcentaje de casos de SDR y el mayor uso de VM durante el periodo de estudio, algo que es de esperar que haya cambiado en el momento actual tras la implementación del empleo de surfactante precoz y la disminución de sistemas de ventilación invasiva.

La patología respiratoria es más frecuente en los menores de 27 semanas, que pueden llegar a presentar cifras muy elevadas de ventilación mecánica (hasta un 82%) y de mortalidad (un 88%) (Thakur et al. 2013). En nuestro estudio la mayoría de los pacientes (75%), sobre todo los de menor peso y menor edad gestacional, seguían precisando algún tipo de **soporte respiratorio a los 28 días de vida**; lo más frecuente fue el CPAP (10 % grupo SEN y 9 % en HCSC) y la ventilación mecánica (8,8 % vs 8,4%), esta última más frecuente que el CPAP en los de menor peso y edad gestacional. El SIMV nasal se usó más en el subgrupo no CIR de la cohorte SEN (en nuestro registro no se detectó ningún paciente, por el motivo antes comentado), y el CPAP también se usó más en los no CIR de ambas cohortes.

Situación en la sala de partos, 28 días, 36 semanas postconcepcionales y al alta: unidad, domicilio, otros hospitales, fallecido. Tipo de alimentación al alta.

Las cifras de **mortalidad en la sala de partos** fueron cercanas al 1%, registrándose menos casos de éxitus en nuestro grupo (0,8%, 5 recién nacidos) que en el grupo SEN 1500 (1.2%, 148 pacientes). El registro de cifras más bajas de mortalidad en paritorio probablemente esté sesgado por el anterior manejo de forma prioritaria en la propia UCIN.

La mortalidad por grupos de edad gestacional y peso fue superior en los menores, con diferencias significativas entre ambos grupos (menos de 750 gramos, 6,7 % vs 1%, y menos 26 semanas con 7,3 vs 1,9%). En un estudio español de recién nacidos de 22-25 semanas de edad gestacional, la mortalidad en paritorio fue del 1,2% en RNPT (Solís-Sánchez 2014), mientras que en otros como el del grupo Express que analizó datos en

menores de 27 semanas durante los años 2004-2007, al incluir mortinatos la muerte en paritorio fue bastante más elevada (14%) (EXPRESS Group, 2010). No obstante el realizado por Claas et al. en menores de 750 gramos presentó porcentajes bastante elevados de mortalidad en paritorio (18,5%) a pesar de excluir muertes intraútero y malformaciones (Claas et al 2010). Otros países como Noruega reflejan cifras de hasta un 27 % en menores de 27 semanas de edad gestacional (Markestad et al. 2005). Es por lo tanto difícil comparar datos de mortalidad en paritorio con la literatura por los diferentes criterios usados para establecer estos porcentajes y por las distintas políticas de reanimación según los países.

El mayor riesgo de mortalidad de aquellos que sobreviven a la sala de partos e ingresan en la unidad ocurre en los primeros siete días tras el nacimiento (mortalidad neonatal precoz) (Fanaroff et al. 2007, Claas et al 2010, Rügger et al. 2012, Costeoloe et al. 2012), y se mantiene hasta los 28 días (mortalidad neonatal tardía) de vida aumentando la probabilidad de supervivencia a mayor edad gestacional (Navaei et al. 2010, García-Solís et al. 2014). En nuestro estudio a los **28 días de vida** más del 75% permanecían *ingresados* en ambas cohortes y habían *fallecido* aproximadamente el 14,5%. El resto había sido dado *de alta* (7,4% en ambos grupos) o *trasladado* a otro centro, esto sólo se dio en un 1% del HCSC en comparación con el 2,5% del grupo SEN. Al estratificar por edad gestacional se observó en ambas cohortes que un alto porcentaje (más del 80%) de los menores de 1250 gramos permanecían ingresados en la unidad, y en cambio los menores de 750 gramos sólo en aproximadamente la mitad de los casos puesto que habían fallecido el 49,2% y 45,5%; los datos fueron similares en los de menor edad gestacional. Al valorar la situación de estos nacidos prematuros a **las 36 semanas de edad gestacional** más de la mitad de ellos seguían *ingresados* (65,6% y 60%) siendo

mayor el porcentaje de los que se fueron *de alta* en nuestra cohorte (21,3% vs 15,2%) y menor el de prematuros que se *trasladaron de centro* (1,8% vs 3,5%). En el número de *fallecidos* en este momento era ligeramente superior en el grupo HCSC (16,9% vs 15,7%). En el **momento del alta** se registró un *mayor porcentaje* de pacientes en **domicilio** en la cohorte HCSC (79,2% vs 77,6%), habiendo **fallecido** aproximadamente un 17% en ambos grupos. Fueron *trasladados* menos niños (3,5% vs 5%) en nuestra cohorte que en SEN 1500

La Organización Mundial de la Salud, recomienda la alimentación con leche humana directamente o por vía enteral para disminuir la mortalidad y mejorar el neurodesarrollo, y en caso de no ser posible habría que administrar fórmulas para prematuros suplementadas con LC-PUFAs (World Health Organization 2011, Lapillone y Griffin 2013). En este estudio detectamos que el **tipo de lactancia** al alta más frecuente en los prematuros de ambas cohortes fue la lactancia artificial, más aun en los de nuestro grupo (48% y 61,9%) seguida de lactancia mixta. Respecto a la *lactancia materna* fue poco frecuente en nuestro grupo (9,6%) mientras que en el grupo SEN 1500 se registró hasta en un cuarto de los pacientes. En el HCSC la iniciativa para la humanización de la asistencia al nacimiento (IHAN) se puso en marcha en el año 2011, con mejoras de las tasas de lactancia materna en años sucesivos y con la introducción de leche materna donada desde Agosto del 2015.

La **supervivencia al alta** fue superior al 80% en ambas cohortes, con cifras proporcionalmente más altas a mayor edad gestacional y peso al nacimiento; de modo que se registraron porcentajes de supervivencia del 44% versus 95% en función de peso menor de 750 g o mayores de 1251 gramos al nacimiento, y diferencias del 40% al 95

% en función de ser menor de 26 semanas de edad gestacional o mayor de 30. El subgrupo CIR tuvo una supervivencia ligeramente superior al no CIR. A pesar de estos altos porcentajes de supervivencia global es importante tener en cuenta que la supervivencia sin secuelas es poco frecuente sobre todo en los más inmaduros, habiendo estudios que detectan cifras menores al 1% en los de 500 gramos (Gargus et al. 2009). En menores de 26 semanas de edad gestacional la supervivencia libre de secuelas graves (HIV III-IV o LMPV quística, DBP grave, ECN 2 ó más, ROP 3 + y tratamiento láser) al igual que en otros países (Horbar et al. 2012, Ancel et al. 2015, EXPRESS Group 2010, Fanaroff et al. 2007) también aumentado en los últimos años en España pero aún se registran cifras considerables de hasta un 18,1% (García Muñoz Rodrigo, 2015).

Otros resultados e intervenciones. Datos de morbilidad

Además de la patología respiratoria ya vista en un apartado anterior existen otras que también pueden aumentar la mortalidad y morbilidad de estos RNMBP, y suelen condicionar secuelas al alta. Para el presente estudio, los datos del DAP, la ECN y la sepsis tardía fueron analizados en aquellos que sobrevivieron a las 72 horas (11121 pacientes en cohorte SEN y 565 en HCSC).

El **DAP** fue registrado en un 31,3% del grupo SEN y en el 29% del grupo HCSC, siendo en ambos inversamente proporcional al peso del nacimiento (60,9 y 56,2% en menores de 750 gramos vs 13,7 % y 9,9% en 1251-1500 gramos) y a la edad gestacional (71,3 y 66,7% en menores de 26 semanas vs 11,8 % y 8,8% en 30 o más) en ambos casos con porcentajes algo más bajos en HCSC. También fue una patología más frecuente en los no que tenían crecimiento intrauterino retardado en comparación

con los que sí. La mayoría de estos pacientes fueron **tratados farmacológicamente**, con más frecuencia en nuestro grupo con un 87,7% en comparación con el 79,4% del grupo SEN. La indometacina fue la que más se usó en la cohorte SEN 1500 (60,6% vs 31,1 % HCSC) mientras que el fármaco más empleado en el grupo HCSC fue el ibuprofeno (68,8 %). En ambas cohortes, el tratamiento quirúrgico se empleó en menos del 20% de los casos. El cierre espontáneo del ductus arterioso es inversamente proporcional al peso del nacimiento y su persistencia puede empeorar el pronóstico de estos recién nacidos grandes prematuros aumentando el riesgo de displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular o enterocolitis necrotizante (Noori 2010). En los años 70 comenzó a usarse la indometacina como primera opción de tratamiento farmacológico (Heyman et al. 1976) pero los efectos secundarios de esta sobre riñón y sistema nervioso hicieron que se estudiara otro inhibidor de la ciclooxigenasa, el ibuprofeno intravenoso (Patel et al. 1995), que tras varias décadas se acepta como más efectivo que el anterior con un mejor perfil de seguridad al reducir riesgo de enterocolitis necrotizante e insuficiencia renal (Ohlsson et al. 2015). El tratamiento quirúrgico se llevaría a cabo en aquellos pacientes sintomáticos con fracaso del tratamiento médico, en los que se han obtenido buenos resultados con aumento de la supervivencia (Tashiro et al. 2015).

La **perforación intestinal** acaeció en aproximadamente un 3% en ambas cohortes, siendo menos frecuente a mayor edad gestacional y mayor peso al nacimiento a excepción de un pico de más frecuencia en subgrupo 751-1000 gramos y el de 26-27 semanas del HCSC. En ambas cohortes se registró mayor frecuencia en el grupo no CIR que en el CIR. La ECN en mayores de 72 horas de vida fue algo más frecuente en el grupo HCSC (9,6% vs 8,3%) con una tendencia a disminuir en frecuencia según

aumento de peso y edad gestacional en ambas cohortes: desde un 19,7% y 21,9% en los de menores de 750 gr a un 3,46% y 3,8% respectivamente en el de 1251-1500, y desde un 20,2% y 22,7% en menores de 26 semanas hasta un 4,4 y 3,3% en los de 30 o más semanas. Del total de pacientes con enterocolitis necrotizante, precisaron **cirugía** más de la mitad de los casos (un 53,8% y un 51,9% respectivamente). En un estudio realizado con datos de 511 centros de la VON se concluyen datos similares a los nuestros, al estratificar los pacientes de 250 en 250 gramos, observando cómo descienden las cifras desde un 12% en subgrupo de 501-750 gramos a un 3,3% en el de 1251-1500 (Fitzgibbons et al. 2009). En este mismo trabajo también se considera el peso al nacimiento como factor predictor del riesgo de mortalidad por ECN.

La **sepsis precoz** ocurrió en el 3,5% se los pacientes de la cohorte SEN 1500 que sobrevivieron a la sala de partos, mientras que en el grupo HCSC las cifras fueron más altas globalmente (7,7%) y también de forma significativa en todos los subgrupos salvo en los de mayor edad y peso al nacimiento; en la comparativa de los subgrupos, fue más frecuente en los más inmaduros y en el no CIR. La **sepsis tardía** fue bastante más frecuente que la precoz, afectando al 31,5 y 33,5% de los prematuros de más de 72 horas en el grupo SEN y en del HCSC respectivamente.. Al igual que se observa en la literatura (Thakur et al. 2013, Wójkowska-Mach et al. 2014) el hallazgo microbiológico más frecuente fue estafilococo coagulasa negativo, y en segundo lugar en nuestro grupo HCSC la infección fúngica, que fue unas tres veces más frecuente que en grupo SEN 1500 (13,2 vs 4%). Este tipo de infección suele asociarse a elevada mortalidad neonatal (Leibovitz 2012). Cabe decir que desde el año 2014 se ha introducido en nuestro centro la profilaxis de la candidiasis invasiva con fluconazol en los RN menores de 1000 g con lo que esperamos disminuir significativamente la incidencia de esta complicación (Manzoni

et al. 2007). Se considera que el 36% de los nacidos con <28 semanas de gestación sufre una sepsis nosocomial durante su ingreso, y dicha sepsis empeora su pronóstico neurológico a largo plazo (Stoll et al. 2002). En nuestra unidad se ha implementado el programa de “Bacteriemia Zero” para disminuir tanto el número de vías centrales, como el número de días con una vía central, teniendo como objetivo disminuir la tasa de bacteriemias asociadas a catéter. Establecer protocolos escritos, listas de comprobación y campañas de formación en inserción y uso aséptico de vías centrales, está directamente asociado a una reducción en las infecciones nosocomiales. Se dispone de evidencia suficiente para aconsejar las siguientes medidas a tomar para reducir dichas infecciones: lavado de manos, uso de medidas de barrera para la inserción de catéteres venosos centrales, limpieza de la piel con clorhexidina, retirada de la vía central si no es necesaria y evitar la inserción de vías en la zona femoral. Con estas simple medidas se ha llegado a reducir la tasa de bacteriemias asociadas a catéter hasta en un 66%. En la actualidad, no es aceptable considerar las infecciones nosocomiales una consecuencia natural de los cuidados intensivos neonatales (Polin et al. 2012, Payne et al. 2012).

La **insuficiencia respiratoria aguda** (IRA) fue más frecuente en el grupo HCSC (11,1%) que en el de SEN 1500 (8,1%), con una disminución progresiva al avanzar peso y edad gestacional así como en los no CIR. Las **apneas**, también más habituales en los más inmaduros, fueron globalmente más frecuentes en nuestra cohorte HCSC (45,1% vs 28,3% SEN). El **óxido nítrico** se usó más en la cohorte del HCSC (4,9% vs 3,9 % SEN 1500) con una edad mediana de 2 días (RIC 1-15) y 3 días (RIC 1-11) respectivamente. El uso de este gas en prematuros que precisan soporte respiratorio en las primeras semanas de vida parece mejorar la supervivencia y ser seguro a largo plazo (Walsh et al. 2010).

Los recién nacidos prematuros y más aun los que ingresan en las unidades neonatales, tienen mayor riesgo de anemia que los nacidos a término y en más de la mitad de los casos pueden requerir transfusión, habiéndose relacionado esta con la necesidad de oxígeno a los 28 días de vida y con el uso de drogas vasoactivas para mejorar oxigenación y perfusión tisular (Dos Santos et al. 2015). Prácticas como el retraso en el pinzamiento del cordón umbilical y el ordeño del mismo podrían reducir el riesgo de anemia de estos recién nacidos (Tarnow-Mordi et al. 2014, Katheria et al. 2015). En nuestro estudio se registró **anemia** en un alto porcentaje de casos, siendo más frecuente en nuestro grupo en comparación con el de SEN 1500 (45,6% vs 40,7%), con diferencia significativa en los de 751-1000 gramos (82,6% vs 63,2%). El mayor número de casos en la estratificación se registró en los de menor peso y edad gestacional, que en nuestra cohorte llegaron a alcanzar cifras del 85% y 88% respectivamente, disminuyendo progresivamente hasta los de 1251-1500 gramos (19,7%) y de 30 o más semanas de edad gestacional (11,4%). Los no CIR presentaron más anemia que los CIR, con cifras más elevadas en nuestra cohorte (47,1% y 45,8% en comparación con 45,8% y 29,8% de los CIR). Señalar que la maniobra de ordeño de cordón en paritorio se ha implementado en estos últimos años y con ello es esperable que disminuya nuestra incidencia de anemia.

La frecuencia de **hipotensión** fue algo más frecuente en nuestro grupo HCSC (32,1 % vs 29,7%), siendo estas diferencias más destacables en los grupos que más frecuentemente la presentaron, los de menor peso (63,4 vs 71,3%) y los de menor edad gestacional (65,8% vs 77,6%). Los **inotrópicos** también fueron más frecuentemente empleados en los grupos más inmaduros, y de igual modo la cohorte HCSC presentó cifras más altas (41,4% vs 31,8%). Estos fármacos ayudan a mejorar la supervivencia en

estos grandes prematuros que presentan fenómenos de hipoperfusión con consecuente riesgo de insuficiencia renal, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular o enterocolitis necrotizante (Osborn et al. 2007).

El **índice de CRIB** se considera un buen marcador para estimar el riesgo de mortalidad y de hemorragia intraventricular teniendo en cuenta variables como el peso, la edad gestacional, las malformaciones congénitas, el déficit de bases y la fracción inspiratoria de oxígeno (máxima y mínima) a las 12 horas de vida; la gravedad se establece de menor a mayor puntuación de 0 a 23 (Guzmán Cabañas et al. 2009). En la cohorte HCSC el valor más registrado fue de 2 (RIC 1-6) y en el grupo SEN 1500 de 1 (RIC 1-4); al hacer estudio comparativo, los de menor peso y edad gestacional son los que obtuvieron valores más altos llegando a una mediana de 12 en los subgrupos de menos de 750 gramos y menos de 26 semanas del HCSC con un RIC de 8-16 y 7-15, respectivamente. En la cohorte SEN 1500 el índice CRIB fue más bajo, alcanzando puntuaciones máximas de 11 en los grupos de menor peso y edad gestacional.

Ecografía y fondo de ojo realizados. Morbilidad neurosensorial

Los factores de riesgo para el desarrollo de encefalopatía del prematuro, además del bajo peso y la menor edad gestacional, son el sexo (más en varones) y el valor mediano del CRIB de 6, que también que se ha visto relacionado con el riesgo de HIV grave (Guzmán Cabañas et al. 2009). Estos grados más avanzados de HIV, grados III-IV de Papile (Papile et al. 1978), y la leucomalacia periventricular quística son los que van a condicionar un peor pronóstico a largo plazo en estos pacientes (Markestad et al. 2005). Pese a que el uso corticoides prenatales disminuye el riesgo de formas graves de lesión

neurológica y de trastornos del neurodesarrollo en los primeros dos años de vida (Carlo et al. 2011), en los de menor edad (22-25 semanas) aun se registran tasas elevadas de afectación del sistema nervioso central y de secuelas en caso de supervivencia (Hinzt et al. 2011). Este riesgo aumenta con el uso prolongado de ventilación mecánica, que puede asociarse a casos de HIV grave y LMPV (Serenius et al. 2004, part 3). El uso de ecografía es la prueba de imagen de elección para el estudio de estas alteraciones; en nuestro estudio se realizó **ecografía transfontanelar** a casi todos los recién nacidos ingresados en las dos cohortes, a un 94,3 % en la SEN y algo superior en la del HCSC 95,88%. El grado de **hemorragia intraventricular** de forma general fue en su mayoría de grado 0 (74,7 % y 71,6%) seguido del grado 1 (10% y 10,5%); los casos de hemorragia grave (grado III y IV) fueron los más frecuentes en los de menor peso y edad gestacional; estas hemorragias graves fueron más frecuentes en la cohorte HCSC. La **leucomalacia periventricular quística** fue menos frecuente en nuestra cohorte HCSC (1,5%) que en la de la SEN 1500 (2,6%), y por subgrupos de peso al nacimiento la quística fue más frecuente en los menores de 751-1000 gramos (3,5% en ambas cohortes) mientras que la ecogénica acaeció más en el de menos de 750 gramos (5,3%) de la cohorte SEN 1500 siendo el porcentaje más elevado en el de 751-1000 gramos del HCSC (4,9%). Al estratificar por edad gestacional, la leucomalacia quística fue más frecuente en el subgrupo de menos de 26 semanas de edad gestacional en la cohorte HCSC (4,5%) y en el de 26-27 semanas del grupo SEN 1500 (4,3%). En ambas los porcentajes de leucomalacia quística y ecogénica fueron más elevados en el grupo no CIR (3,1% y 4,7%; 1,8% y 3,1%) que en los CIR (1,4% y 2,6% ; 0,8 % y 0,8%).

La ROP es una complicación importante en esta población que puede, en los casos más graves provocar alteraciones visuales e incluso ceguera, siendo el riesgo mayor cuanto

menor sea el peso y la edad gestacional (EuroNeoStat 2008, Hoogerfert et al. 2010). Por lo tanto en los RNMBP es importante la realización de fondo de ojo para un diagnóstico precoz y valoración de tratamiento de acuerdo a la Clasificación Internacional de esta enfermedad, con el fin de disminuir la posibilidad de secuelas irreversibles (ETROP Cooperative Group 2003). El tratamiento estándar es la destrucción de la retina avascular mediante láser, aunque la terapia antiangiogénica puede ser una alternativa interesante, a falta de más estudios que confirmen su seguridad (Mintz-Hittner et al. 2011, Mintz-Hittner y Best 2009, Hård AL y Hellström 2011). En el presente estudio se registraron más **fondos de ojo** realizados en la cohorte del HCSC (83,4%) en comparación con la de SEN 1500 (74%); en ambos grupos la prueba se realizó más frecuentemente en el subgrupo de 1001-1250 gramos y en el de 28-29 semanas de edad gestacional y en el caso del HCSC al grupo CIR mientras que en la SEN 1500 más frecuente el grupo no CIR. La **ROP** fue en su mayoría de grado 0 en ambas cohortes, más aun en la de HCSC (94,3% vs 77,8%) siendo más frecuente en los de más edad gestacional y peso al nacimiento y los no CIR. Se registraron más casos de ROP grados 3, 4 y 5 en la cohorte SEN 1500 (3,7% en total) que en la del HCSC (2%); siendo éstos más frecuentes en los menores de 1000 gramos y menos 25 semanas de edad gestacional. En el grupo HCSC no se detectó ningún caso de grado 4. De los pacientes a los que se les realizó fondo de ojo, el porcentaje que precisó **cirugía** fue menor en la cohorte HCSC (1,5%) que en la de la SEN (5%).

Duración de la estancia hospitalaria

Otra de las variables fue la estancia media en días de los 12031 pacientes de la cohorte SEN 1500 y los 620 del HCSC, analizando por separado aquellos que fueron *dados de alta domiciliaria* (9337 y 491 respectivamente), los que *fallecieron* (2056 y 107 pacientes) y los que fueron *trasladados* de centro (607 y 22 niños).

Los niños que fueron dados de alta y los que fallecieron tuvieron una **estancia media** similar en ambas cohortes; un total de 60 días en grupo SEN y de 61 en el HCSC en el primero de los casos, y de 18 y 16 días respectivamente en el segundo. Sí que hemos observado diferencias en los trasladados en nuestro grupo HCSC, donde permanecieron en la unidad menos tiempo (34 ± 30 días) que en el grupo de referencia (56 ± 41 días). Como era de esperar en ambas cohortes, los que más estancia media presentaron fueron los de menor peso al nacimiento y menos edad gestacional, con disminución progresiva de según aumento en gramos y semanas de edad gestacional (107 y 99 días respectivamente, en comparación con 42 y 43 días en los de 1251-1500 gramos). Esta correlación inversa entre edad gestacional y estancia media se pone de manifiesto en el estudio suizo realizado por Rüegger et al, en el que los menores de 26 semanas llegan hasta 108 días de estancia media (Rüegger et al. 2012). En el realizado por García-Muñoz en prematuros de 22-26 semanas las cifras registradas fueron mayores que las nuestras: comparando 2002-2006 con 2007-2011, observaron una disminución de la estancia media de 96 a 92 días (García-Muñoz Rodrigo et al. 2015). Al igual que ocurría con la estancia media, los días de **estancia mediana** fueron muy similares en los dados de alta y los fallecidos en ambas cohortes; 52 días (RIC 37-72) en grupo SEN y 54 días (RIC 40-73) en HSCC, y 5 días con RIC 1-16 y 4 días con RIC 1-15 respectivamente. Y en el

caso de los trasladados a otros centros la mediana de ingreso fue el doble de días en nuestro grupo (47 días, RIC 20-77) y que en el grupo SEN (26 días, RIC 13-46). En estos también se observó una tendencia a la disminución de los días de ingreso a mayor peso y edad gestacional, registrándose obviamente cifras más elevadas en los menores de 750 gramos y en los menores de 26 semanas de edad gestacional.

Nutrición parenteral e incrementos diarios de peso mediano en gramos

Los recién nacidos menores de 1500 gramos deben recibir un aporte nutricional adecuado para conseguir un crecimiento extrauterino similar al que se tendría en ese tercer trimestre de gestación, para ello es recomendable comenzar con nutrición parenteral precoz y una nutrición enteral mínima (trófica) que estimule la maduración intestinal (Ziegler 2011). Por lo tanto, el recién nacido pretérmino ha de ser considerado como una emergencia nutricional, ya que además de necesitar nutrientes para conseguir un crecimiento extrauterino adecuado, el desarrollo de displasia broncopulmonar u otras situaciones como enterocolitis necrotizante le hacen más vulnerable a la desnutrición y esta a su vez conlleva mayor morbimortalidad, pudiendo alterar el crecimiento recuperador y afectar el desarrollo cognitivo en los primeros años (Corpelejin et al. 2011, Leppänen et al. 2014, García et al. 2013). No obstante, no se debería obviar que la duración prolongada de la nutrición parenteral conlleva diversos riesgos, como el desarrollo de sepsis nosocomial (Wójkowska-Mach et al. 2014), por lo que la nutrición enteral ha de ser un objetivo en el manejo nutricional de estos recién nacidos (Corvaglia et al. 2014). El manejo nutricional de estos grandes prematuros ha mejorado en los últimos años en las unidades neonatales de nuestro país, tal y como se expresa en el estudio de Moro et al.

observando un descenso del 3,1 % al 1,5% en los niños que no habían recuperado su peso al nacimiento a los 28 días de vida desde año 2002 al 2005 (Moro et al. 2007). Sin embargo, en la práctica y más aun en las primeras semanas de vida, resulta difícil conseguir la ganancia de unos 15-20gr/Kg/día, que sería el equivalente al crecimiento fetal intraútero (Fanaroff 2010). Según el peso al nacimiento lo adecuado sería una ganancia de unos 13 gramos/día en 500-700 gramos, 16 gr/día en los de 700-900, 20 gr/día en 900-1200 y 24 gr/día en 1200-1500 (Ziegler 2011).

En nuestro estudio, a los **28 días de vida** el porcentaje de pacientes que seguía con **nutrición parenteral** fue globalmente superior en el grupo HCSC que en el de la SEN 1500, con un 15,9% y un 13,2% respectivamente. Por peso y edad gestacional, los porcentajes más altos se registraron en los menores de 750 gramos (44% y 54% respectivamente) y en los menores de 26 semanas (42,9% y 44,7%) con disminución progresiva de la frecuencia según aumentaba el peso y la edad gestacional. En nuestro grupo fue superior el porcentaje en los CIR que en los no CIR, al contrario que en el grupo de la SEN 1500. En relación al **incremento de peso mediano a los 28 días de vida** en general fue menor en nuestro grupo HCSC con 9 gramos al día (RIC 5-12) que en el grupo SEN 1500 (11 gramos al día, RIC 12-20). **A los 36 días de vida** este incremento fue mayor, concretamente de 16 gramos al día (RIC 12-20) en grupo SEN 1500 y algo menor en cohorte HCSC (15 gramos con RIC 12-18). En el **momento del alta** se registraron cifras que seguían siendo más bajas en el grupo HCSC (17 gramos, RIC 14-21) que en SEN 1500 (20 gramos, 17-23). En ambas cohortes hubo diferencias significativas en todos los subgrupos a excepción de menor peso en los de 28 días de vida, en los de menor y mayor peso y mayor edad gestacional en los datos de la semana 36 y en los menor peso y edad gestacional en el momento del alta. En ambas cohortes, a

los 28 días de vida, no se había conseguido el incremento de peso recomendado según peso al nacimiento mientras que en la semana 36 y al alta, la ganancia ponderal era más próxima a las recomendaciones en el grupo SEN 1500. Ante esto deberíamos replantearnos si es adecuado el manejo nutricional de estos RNMBP, estableciendo este punto como un objetivo prioritario en próximas intervenciones.

Peso en el momento del alta, fallecimiento y traslado

Conseguir los objetivos nutricionales durante el ingreso son fundamentales para un adecuado crecimiento posnatal, disminuir la morbilidad asociada a la desnutrición, y mejorar el desarrollo neurocognitivo en los primeros años de vida (Coperleijin et al. 2011, Leppänen et al. 2014). En ocasiones este crecimiento recuperador es más difícil de conseguir en pacientes con crecimiento intrauterino retrasado, o si tuvieron displasia broncopulmonar y/o el retraso en recuperar el peso del nacimiento (Sakurai et al. 2008). En este estudio el **peso medio al alta** domiciliaria de los prematuros de la cohorte HCSC fue menor (2169 ± 395 gramos) que en la de la SEN 1500 (2312 ± 484 gramos). El peso al alta de los de menor edad gestacional y menor peso al nacimiento fue en ambas cohortes más alto que el resto de subgrupos; así los menores de 750 gramos se fueron de alta en cohorte de la SEN 1500 con 2535 gramos ($DE \pm 689$) y la del HCSC con 2285 gramos ($DE \pm 439$) en comparación con los de 1251-1500 gramos que lo hicieron con 2227 gramos y 2131 gramos respectivamente, y los menores de 26 semanas se fueron con 2705gramos ($DE \pm 758$) y los del HCSC con 2316 gramos en comparación con los de 30 o más que tenían de 2175 gramos ($DE \pm 340$) y 2083 gramos ($DE \pm 309$). Estos datos son el reflejo de estancias más prolongadas en los de menor

peso y edad gestacional por su mayor morbilidad, con lo que al alta tuvieron mayor peso que los que fueron dados de alta antes. El grupo no CIR también presentó pesos más altos al alta domiciliaria en ambos grupos. Al comparar ambas cohortes hubo diferencias significativas en todos los subgrupos, presentando el HCSC pesos más bajos al alta que la cohorte de la SEN 1500. Los pacientes del grupo HCSC que fueron **trasladados** tenían mayor peso al alta (1830 ± 546 gramos) que los de la cohorte SEN 1500 (1644 ± 534 gramos). En nuestro grupo la media de peso en **fallecidos** también fue menor.

El **peso mediano al alta** también fue menor en nuestra cohorte (2040 gramos, RIC 1900-2310) en comparación con la de la SEN 1500 (2215 gramos, RIC 2020-2448). Igualmente fue inferior en los que **fallecieron**, 780 gramos (RIC 600-980) en comparación con el grupo SEN 1500 (850 gramos RIC 640-1160), pero mayor en el de **trasladados** con un peso de 1755 gramos (RIC 13900-2265) en comparación con los del grupo SEN 1500 (1570 gramos, RIC 1325-1810).

El peso al alta en nuestra cohorte durante los años del estudio fue menor que el del grupo de referencia, pese a no contar hasta el año 2014 con un programa de Unidad de hospitalización a domicilio a diferencia de otros centros participantes de la red SEN 1500 que facilita un alta más precoz para los recién nacidos de bajo peso.

Datos de mortalidad por peso y edad gestacional

La **mortalidad** neonatal de los recién nacidos pretérmino suele ser elevada en los países no desarrollados, mientras que aquellos con mejores condiciones socio-sanitarias la

supervivencia en menores de 28 semanas es bastante superior (**Blencowe et al. 2012**). No obstante existe variabilidad en los datos publicados incluso en países del mismo continente en probable relación con el diseño de los estudios realizados (si incluyen malformaciones, a todos los nacimientos, etc.) y las políticas sanitarias de reanimación neonatal de cada país. De modo que, en un estudio del grupo MOSAIC las tasas de mortalidad de menores de 32 semanas en varios países europeos (Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, Polonia, Portugal y Reino Unido) se muestran muy variables, con un rango de 7,9% en Alemania hasta 24,7% en Polonia (**Zeitlin et al. 2008**). En otras publicaciones se registran tasas muy bajas de supervivencia en menores de 23 semanas, como en el estudio EPIPAGE de Francia (0,7%) o el del grupo sueco EXPRESS (0%) (**Ancel et al. 2015, EXPRESS Group 2010**), mientras que en otros como EPICURE en Reino Unido o EPIBEL en Bélgica los datos de supervivencia en extremadamente prematuros fueron de hasta un 11 % y 5,5% respectivamente (**Costeloe et al. 2012, Vanhaesebrouck et al. 2004**).

En este estudio se analizó la **mortalidad** expresando los porcentajes sobre el total de niños ingresados en la unidad y estratificando por peso (intervalos de 100 gramos) y por semanas de edad gestacional. De este modo se observó que más de la mitad (60 %) de los prematuros menores de 501 gramos del HCSC habían fallecido. El siguiente tramo de peso, de 501-600 gramos fue el que más mortalidad registró en nuestro grupo (84% en total, la mayoría de ellos, el 83,3%, en la unidad). Los de 601-700 fallecieron el 50%, todos ellos al igual que los de 401-500 gramos fuera de la sala de partos. Al estratificar por semanas de edad gestacional, los menores de 24 presentaron un alto porcentaje de fallecimiento (81.8%) casi todos ellos en la propia unidad (81%), seguido

de los de 24 semanas de los que fallecieron el 61,5% (todos en la unidad, ninguno en la sala de partos) y de los de 25 con un 47,8% total (46,7% en unidad. Estos resultados de mortalidad en HCSC probablemente hayan cambiado en el momento actual, dado que se realiza preferentemente la estabilización del RNMBP en la propia sala de partos.

Al igual que lo referido en la literatura, la mortalidad disminuía por cada 100 gramos de incremento de peso y por cada semana de edad gestacional (**Fanaroff et al. 2007, Salihu et al. 2013**). Este aumento de supervivencia se aprecia también con el incremento de la edad gestacional, como en estudio realizado con datos de la VON en el que se observan porcentajes del 34% en 23 semanas, 61% a las 24 semanas, a un 79% a las 25 semanas y un 87% a las 26 semanas (**Lorenz 2011**). En estudio EPIPAGE-2 de Francia estas cifras de supervivencia fueron bastante más bajas aunque también mostraban esta tendencia creciente según edad gestacional; 31,2% a las 24 semanas, 59,1% a las 25 semanas y 75,3% en la semana 26 (**Ancel et al. 2015**). Otros estudios como el EUROHOPE realizado en siete países europeos, muestra esta tendencia a la disminución de la mortalidad a mayor edad gestacional así como la variabilidad existente entre países (**Numerato et al. 2015**).

En el análisis comparativo entre ambas cohortes, se encontraron pocas diferencias estadísticamente significativas, salvo en los de menor edad y peso de los que fallecieron en la sala de partos. En la cohorte SEN 1500 se detectaron cifras más altas que en la del HCSC de hasta un 22,7% de mortalidad en paritorio en el grupo 401-500 gramos (vs ninguno en nuestra sala de partos) y hasta un 31,7% (vs 4,5%) en menores de 24 semanas. Estas cifras de mortalidad en paritorio en el estudio EPIBEL realizado en extremadamente prematuros en Francia, fueron algo más elevadas sobre todo en los de

menor edad gestacional con un 50% de muertes en los de 22 semanas que obtuvieron una tasa de supervivencia del 0% (Vanhaesebrouck et al. 2004).

Limitación del esfuerzo terapéutico y causas de fallecimiento

Las últimas guías de reanimación neonatal indican no reanimar en menores de 23 semanas y 400 gramos al nacimiento cuando por la propia inmadurez o por la presencia de anomalías congénitas es casi segura la muerte precoz o la morbilidad es muy alta e inaceptable en los supervivientes. En aquellas situaciones con pronóstico incierto, y con una relativa alta morbilidad donde la carga del niño puede ser alta, la opinión de los padres debe ser tomada en cuenta a la hora de la reanimación a aplicar. Tanto la no iniciación de maniobras de resucitación como la interrupción de las mismas, una vez que se reconozca la no indicación de RCP, se consideran equivalentes desde el punto de vista ético (Kattwinkel et al. 2010). En nuestro estudio observamos que en el grupo HCSC tuvo un menor porcentaje de **limitación del esfuerzo terapéutico** (12,7 %) en comparación con el grupo SEN 1500 (33,1 %). En la estratificación por peso y edad gestacional, las cifras más elevadas se registraron en los de menor edad gestacional, menor peso al nacimiento, que también fueron significativamente más bajas en la cohorte HCSC en comparación con la del grupo de hospitales de la SEN 1500.

En los recién nacidos prematuros que sobreviven tras las primeras horas en la sala de partos la primera causa de mortalidad es la patología respiratoria, seguida de los procesos infecciosos y neurológicos (Class et al. 2010, García-Muñoz Rodrigo et al. 2015, Patel et al. 2015). Esto se pone de manifiesto en los resultados de nuestro estudio en el que la **mortalidad por causa** respiratoria fue del 36,1 % en el grupo SEN 1500 y algo

superior (43,1 %) en el de HCSC, y en segundo lugar por infección-sepsis, con valores algo superiores también en la cohorte HCSC (29,2% vs 25%). Las complicaciones neurológicas fueron las terceras en frecuencia, siendo menor el porcentaje en nuestro grupo en comparación con el de SEN 1500 (6,2 % vs 12,2%).

A pesar de estos datos, en la literatura se registra que en los últimos años, en probable relación con la mayor supervivencia de los extremadamente prematuros, existe una tendencia a la disminución de la morbimortalidad por causas respiratorias, infecciosas y neurológicas, con aumento paralelo de la morbilidad y las muertes tardías por enterocolitis necrotizante y perforación intestinal (Kusuda et al. 2012, Patel et al. 2015).

Morbilidad por peso y edad gestacional

En nuestro estudio la morbilidad más frecuente fue el SDR, seguida de la **hemorragia intraventricular grave** (HIV). Ambas con un porcentaje inversamente proporcionales al peso y a la edad gestacional, llegando al 100 % de SDR en los de 401-500 gramos y en los menores o igual a 24 semanas. Las cifras fueron significativamente mayores en la cohorte HCSC en comparación con SEN 1500. La HIV también presentó mayores porcentajes en el grupo HCSC, llegando hasta el 52,6% en los de 501-600 gramos. Otras patologías como la enterocolitis necrotizante y el neumotórax fueron frecuentes, aunque menos que los anteriores, y el mayor número de casos se registró en los menores 1000 gramos y 26 semanas de edad gestacional. A la hora de comparar con lo publicado en la literatura, tal y como pone de manifiesto el estudio MOSAIC, es complicado porque los datos de morbilidad son muy variables (LMPV desde 2,6% a más del 10% y DBP de 10,5 a 21,5%, por ejemplo) y esto pudiera estar en relación con las diferentes

prácticas diagnósticas como el sesgo de variabilidad de ecografía o los límites de saturación de oxígeno (Zeitlin et al. 2008).

Supervivencia sin morbilidad grave

Con los cambios en las prácticas obstétricas y perinatales, como el mayor uso de corticoides prenatales o el empleo de surfactante con menor exposición a ventilación mecánica, se ha conseguido un aumento significativo de la supervivencia sin morbilidad grave en los últimos años incluso en los menores de 26 semanas de edad gestacional (Rüegger et al. 2012, Isayama et al. 2012, Soll et al. 2013, Seri y Evans 2008). No obstante, aunque ha habido un aumento de la supervivencia sin discapacidad grave, en menores de 1000 gramos aún son frecuentes patologías como la DBP o la infección nosocomial y sigue existiendo riesgo de secuelas en dos primeros años de vida (Torres Valdivieso et al. 2010).

En nuestro estudio se analizó esta variable sobre los no fallecidos al alta (9973 prematuros del grupo SEN 1500 y 513 del HCSC) y se encontraron porcentajes ligeramente superiores al 50 % en ambas cohortes (55,5% grupo SEN y 51,9% en HCSC) con mejores resultados a mayor edad gestacional y peso al nacimiento, así como en el grupo CIR en comparación con los no CIR. Al ajustar este resultado por edad gestacional y peso al nacimiento, el grupo HCSC obtuvo una reducción relativa de la probabilidad de supervivencia sin morbilidad grave del 5% pero no significativa (RR 0,95; IC 95% 0,76-1,18; p 0,639). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos de ambas cohortes. La supervivencia sin morbilidad (excepto infección por estafilococo) fue del 68,3 % en la cohorte SEN 1500 y del 69,1

% en el HCSC. En la definición de esta variable no se incluyó la ROP entre las morbilidades graves y tampoco se estratificó la ECN por grados de gravedad, por lo que nuestros porcentajes de supervivencia sin morbilidad pueden parecer superiores si los comparamos con los de otros estudios publicados que si tienen en cuenta estos datos (Costeloe et al 2012, Ancel et al. 2015, García-Muñoz Rodrigo et al 2015, EXPRESS Group 2010).

Aunque la supervivencia de estos RNMBPN en ambas cohortes fue bastante elevada, la ausencia de morbilidad grave (HIV III-IV, LMPV quística, neumotórax, DBP, ECN y sepsis tardía) sólo ocurrió en poco más de la mitad de los casos y un porcentaje considerable de pacientes fueron dados de alta domiciliaria con oxigenoterapia y monitorización. Por lo tanto, aunque haya supervivencia existe riesgo de importantes secuelas en el desarrollo psicomotor y conductual de estos prematuros, así como un gran impacto en su calidad de vida por reagudizaciones respiratorias y rehospitalizaciones. Esta evolución a lo largo de los dos primeros años de vida también se registra en la base de datos SEN 1500 y es objeto de estudio en otro trabajo que se está realizando en nuestro departamento.

Análisis multivariable de morbimortalidad

En el análisis para evaluar los factores pronósticos de las tasas de mortalidad de los RNMBP de nuestra cohorte se incluyeron el lugar de nacimiento, el sexo, el embarazo múltiple, la edad gestacional, el peso al nacimiento, la administración de corticoides prenatales, la corioamnionitis materna, la puntuación del test de Apgar en minuto 1 y 5, los defectos congénitos mayores, la HIV grave, la LMPV quística, la ECN, la sepsis precoz y la sepsis tardía, el SDR y la mortalidad en HCSC. De todos ellos los que más

se asociaron con un incremento del riesgo relativo de mortalidad fueron la **HIV grave** y la **ECN** (3,46 y 2,32 veces respectivamente). También fueron factores de riesgo de mortalidad los **defectos congénitos mayores** (HR 1,94), el **SDR** (HR 1,49), la **sepsis temprana** (HR 1,27) y el **sexo masculino** (HR 1,23). El **uso incompleto de corticoides** (“parcial”) o la **no administración** se asoció con un aumento del riesgo relativo de mortalidad (1,10 y 1,39 veces respectivamente). Por el contrario el uso de corticoides prenatales, así como el sexo femenino o el mayor peso al nacimiento, se relacionan con disminución del riesgo de mortalidad en el modelo de regresión logística multivariante (**Serenius et al 2004 part 2; Tyson et al. 2008, Parikh et al 2010**).

Tal y como se observa en otros estudios, coincidiendo con el nuestro, el sexo masculino es un factor importante de riesgo de mortalidad en el análisis multivariante (OR 1.58; IC 95% 1,25-1,99) pero el factor de riesgo determinante es la menor **edad gestacional** (OR 6,91; IC 95%; 4,52-10,55) (**Evans et al. 2007**). En nuestro estudio se observó un incremento relativo de hasta 2,24 veces en el subgrupo de menores de 26 semanas (IC 95% 1,71-2,93; $p < 0,001$), al igual que en otros estudios en los que se ha determinado hasta 7 veces más RR de muerte en este tramo de edad (**Rüegger, 2012**). El menor peso también se ha considerado como un factor predictor del riesgo de mortalidad por ECN (**Fitzgibbons et al. 2009**). Por el contrario, el aumento del peso al nacimiento se asoció con una reducción relativa de la tasa de mortalidad; así en los mayores de 1251 se obtuvo una reducción del 77% (IC 95 % 0,18-0,31; $p < 0,001$). Aunque en nuestro estudio no se consideró determinante, en otras publicaciones se ha observado que los que además fueron pequeños para su edad gestacional tuvieron mayor probabilidad de mortalidad (OR ajustada de 2,46; IC 95% 1,93-3,14) (**Qiu et al. 2011**).

La **puntuación del test de Apgar** entre 4-6 en el minuto 5 se asoció con un aumento relativo de la tasa de mortalidad de 1.13 veces, incrementándose a 1.74 veces si el valor era menor de 4. No obstante, este factor podría estar influenciado por la relación de este test con la menor edad gestacional (Evans et al. 2007).

Es importante destacar que la **mortalidad en el HCSC** fue significativamente menor que en el resto de hospitales, con una reducción relativa del riesgo del 32 % (HR 0,68; IC 0,51-0,90; p 0,007).

También se observó una reducción de mortalidad del 17 % asociada a la **sepsis tardía** (IC 95 % 0,73-0,95; p 0,007), dato poco valorable y que podría estar influenciado por una mayor supervivencia y una estancia más prolongada en la unidad de cuidados intensivos.

El resto de variables analizadas no tuvieron una relación significativa con la mortalidad.

Análisis de evaluación comparativa (Benchmarking)

Se realizaron gráficos radiales para posicionar los resultados de las principales variables de nuestra cohorte y compararlos con los de la cohorte seleccionada de la base de datos SEN 1500. Los mejores resultados fueron aquellos que obtuvieron un menor área en el gráfico, o lo que es lo mismo, el equivalente a una menor variabilidad de los datos.

Los peores resultados en las variables perinatales se obtuvieron en la presencia de *corioamnionitis* materna que fue la que mayor área mostró en el gráfico y en el *nacimiento por cesárea* en nuestro hospital, ambas con un percentil 85, y el *uso parcial o no uso de esteroides*. Por el contrario, las mejores posicionadas fueron la *hipertensión*

materna en un p35, el uso de *ventilación convencional con VAFO* (p50) y la *anemia* (p61). La *insuficiencia respiratoria aguda* y la *intubación en paritorio* obtuvieron valores intermedios, p69 y p64 respectivamente.

Los resultados de *estancia ajustada* por peso y edad gestacional obtuvieron una excelente posición, percentil 21, en comparación con el grupo SEN 1500, y es esperable que estos datos mejoren con el nuevo programa de Alta Precoz y Hospitalización Domiciliaria implantado en nuestro centro en el año 2014. Otros valores bien posicionados fueron la *leucomalacia periventricular quística* en un p21 y la *ligadura del DAP* en percentil 28. Los peores resultados en morbilidad fueron el desarrollo de *neumotórax* (p92) y la *ROP 3-4* (p92). El *SDR*, la *HIV III-IV* y la *ECN* también obtuvieron áreas grandes, posicionándose en el percentil 78 en el primer caso y en el 71 en los otros dos. Estos resultados conllevaron a presentar un mayor porcentaje de *supervivencia con morbilidad grave* en nuestra cohorte (56%, p71). Ante esto se podría plantear un futuro estudio en el que se relacionen estos datos con la menor limitación del esfuerzo terapéutico que se ha realizado en nuestro centro

La mortalidad global es bastante similar en ambas cohortes; un 17% en HCSC y un 16% en el resto, p 57, pero en nuestro centro no se realizó autopsia a un elevado porcentaje de pacientes (82%) de nuestro centro en comparación con el grupo de hospitales SEN 1500 posicionándonos en un percentil 85.

Posibles sesgos, ventajas y limitaciones del estudio

En relación a la **validez interna**, para evitar el sesgo de selección se incluyeron el 100% de los pacientes que habían sido reclutados de forma prospectiva en la cohorte del HCSC y en los del grupo de referencia de hospitales SEN 1500 durante el periodo de tiempo del estudio. Para controlar el sesgo de mala clasificación, evitando la variabilidad entre los observadores, los datos fueron recogidos según el protocolo aprobado por la SEN 1500 en el que habían sido definidas y estandarizadas las variables tras ser consensuadas en varias reuniones por los participantes del registro. Sin embargo, a pesar de la exhaustividad de los datos incluidos, cabe la posibilidad de haber cometido sesgos de confusión por no haber tenido en cuenta alguna variable que pudiera ser factor de confusión en el estudio y porque en la cohorte no se introdujeron datos de los años 2010 y 2011. En cuanto a la **validez externa**, al ser un estudio multicéntrico, tanto por el tamaño muestral conseguido como por la distribución geográfica y las características de los **15** centros seleccionados, se favorece la generalización de los datos a la población española de niños nacidos con peso inferior a 1500 g. considerándose una **precisión** elevada por el gran número de individuos reclutados. Otra de las ventajas del estudio es la de haber podido **comparar nuestros datos** con los de un grupo de hospitales de referencia de la SEN 1500 para detectar cambios susceptibles de modificar para mejorar la calidad asistencial y los resultados de morbimortalidad en nuestro centro.

Sin embargo, la inclusión de población heterogénea que es favorable para dar una mayor validez externa permitiendo generalizar los datos, hace que los **resultados no sean uniformes** y sean más difíciles de interpretar. Otra de las limitaciones es que los

datos en relación a la morbilidad y mortalidad no fueron estratificados por años o intervalos de tiempo, con lo que no se tuvo en cuenta si los cambios en el manejo obstétrico y perinatal guardaron relación o podrían haber influido en el mejor o peor resultado de las variables analizadas.

Líneas de futuro y mejora

Este estudio descriptivo, con análisis comparativo de datos, nos ha de servir para instaurar medidas que permitan mejorar nuestros resultados en aquellas variables que pueden afectar negativamente a la morbilidad y mortalidad de los recién nacidos grandes prematuros, así como ser un punto de partida para plantear futuras líneas de investigación. Quedan incógnitas que pudieran ser el objeto de otros estudios retrospectivos como si el mayor número de cesáreas estaba relacionado con el mayor porcentaje de gemelaridad o corioamnionitis. También se podría plantear por qué se usan menos corticoides prenatales y ver la tendencia de esta práctica en relación con los años estudiados.

De cara a llevar a cabo mejoras a raíz de este estudio sería interesante añadir en futuros registros el motivo de realización de determinadas prácticas como la indicación de la cesárea. Se podrían así mismo plantear nuevos diseños de carácter prospectivo, con variables de morbimortalidad que obtuvieron malos resultados en el presente estudio y valorar si existe cambio en las mismas tras implementar medidas de mejora. Una de las más destacables es la anemia del prematuro, que fue bastante frecuente en nuestra cohorte, de modo que se podría reevaluar este dato tras establecer rutinariamente el pinzamiento del cordón y/o el ordeño del mismo en los nacimientos prematuros.

También constituiría una línea de investigación las políticas que se están implementando en nuestro centro en relación con la lactancia materna en grandes prematuros, y determinar si al aumentar los porcentajes también mejoran los parámetros nutricionales como el peso al alta o las morbilidades como la ECN.

VII. CONCLUSIONES

1. En el **HCSC** la **morbilidad** grave más frecuente fue el SDR (65,2%), seguido de la HIV grados III-IV (10,7%). También fueron más frecuentes las apneas (45,1% vs 28,3% SEN), la anemia (45,6% vs 40,7%), la hipotensión (32,1% vs 29,7%), la ECN (9,6% vs 8,3%) y la sepsis precoz (7,7% vs 3,5%). Hubo elevados porcentajes de fungemia (13,2% vs 4%) y de factores de riesgo como el menor uso de corticoides prenatales (27,4% vs 18,3%) o de antibioterapia preparto (38,4% vs 50,7%).

1.1. En el **grupo SEN** la **morbilidad** grave también fue SDR (55,6%) y HIV grados III-IV (8,6%). Fueron más frecuentes el DAP (31,1% vs 29%) y la LMPV química (2,6% vs 1,5%), y se empleó menos surfactante en las primeras horas (89,1% vs 90,8%) y en paritorio (7,7% vs 10,8%). Hubo más supervivencia sin morbilidad grave (55,5% vs 51,9%), pero menos que en HCSC al excluir infección por estafilococo (68,3% vs 69,1%).

2. Las causas más frecuentes de **mortalidad en HCSC** fueron la patología respiratoria (43,1%), los procesos infecciosos (29,2%) y las alteraciones neurológicas (6,2%). Como factores de riesgo más frecuentes el nacimiento fuera del hospital (12,9% vs 7,6% SEN), el Apgar menor a 4 en minuto 1 (24,8% vs 13,1%), corioamnionitis (25,5% vs 16,1%), partos múltiples (40,6% vs 36,6%) y menor porcentaje de visita prenatal (13,8% vs 22,7%).

2.1. La **mortalidad en SEN** fue también por patología respiratoria (36,1%), infecciosa (25%) y neurológica (12,2%). Fueron factores de riesgo más

frecuentes sexo masculino (51,1% vs 48,9%), hipotermia (50,1% vs 41,1%), FIV (18,5% vs 16,7%), PEG (15,7% vs 11,4%), anomalías congénitas (6,7% vs 3,9%). Hubo más LET (33,1% vs 12,7)

3. En la estratificación los **subgrupos de menor peso y edad gestacional** tuvieron ingresos más prolongados y presentaron mayor morbilidad y mortalidad, con cifras inversamente proporcionales a los gramos y a las semanas de nacimiento.
4. En **análisis multivariable** la HIV III-IV, la ECN, los defectos congénitos mayores, el SDR, la sepsis temprana, el sexo masculino, el no uso o uso parcial de corticoides, la menor edad gestacional y las puntuaciones bajas del Test de Apgar del minuto 5 se relacionaron con un *mayor riesgo de mortalidad*. Pertenecer a la cohorte del HCSC mostró una *reducción relativa del riesgo* de mortalidad del 32%.
5. En el **análisis comparativo de calidad** la LMPV, la ligadura del DAP y la estancia media ajustada por peso y edad gestacional en el HCSC obtuvieron resultados muy buenos. El SDR, el neumotórax, la ROP 3-4, la corioamnionitis materna y el no uso o uso parcial de corticoides fueron los datos peor posicionados.
6. Identificar los factores de riesgo de morbimortalidad en RNMBP y establecer la variabilidad existente con otras unidades nacionales (estudios de **“Benchmarking”**) hace posible implantar medidas para mejorar la calidad de la práctica asistencial (**“Quality Improvement”**).

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Aarnoudse-Moens CSH, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):717–28.
2. Ahle M, Drott P, Andersson RE. Epidemiology and trends of necrotizing enterocolitis in Sweden: 1987-2009. *Pediatrics*. 2013 Aug;132(2):e443–51.
3. Alfaleh K, Alluwaimi E, AlOsaimi A, Alrajebah S, AlOtaibi B, AlRasheed F, et al. A prospective study of maternal preference for indomethacin prophylaxis versus symptomatic treatment of a patent ductus arteriosus in preterm infants. *BMC Pediatr*. 2015;15:47.
4. Allen MC, Cristofalo EA, Kim C. Outcomes of preterm infants: morbidity replaces mortality. *Clin Perinatol*. 2011 Sep;38(3):441–54.
5. Ambalavanan N, Carlo WA, D’Angio CT, McDonald SA, Das A, Schendel D, et al. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4):1132–41.
6. Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Das A, Schendel DE, Thorsen P, et al. Cytokines and posthemorrhagic ventricular dilation in premature infants. *Am J Perinatol*. 2012 Oct;29(9):731–40.
7. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):415–20.
8. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006 Dec;19(12):773–82.
9. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks’ gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr*. 2015 Mar;169(3):230–8.
10. Anderson AW, Smith PB, Corey KM, Hill KD, Zimmerman KO, Clark RH, et al. Clinical outcomes in very low birth weight infants with major congenital heart defects. *Early Hum Dev*. 2014 Dec;90(12):791–5.

11. Archer JM, Yeager SB, Kenny MJ, Soll RF, Horbar JD. Distribution of and mortality from serious congenital heart disease in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2011 Feb;127(2):293–9.
12. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003 Feb;8(1):63–71.
13. Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CMT, et al. Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):313–8.
14. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010 Jan;88(1):31–8.
15. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics*. 2011 Oct;128(4):e899–906.
16. Bell EF, Zumbach DK. The tiniest babies: a registry of survivors with birth weight less than 400 grams. *Pediatrics*. 2011 Jan;127(1):58–61.
17. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978 Jan;187(1):1–7.
18. Bersani I, Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis--the good or the evil for neonatal outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Apr;25 Suppl 1:12–6.
19. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006 Aug;30(4):219–26.
20. Bhandari V, Finan NN, Ehrenkranz RA, Saha S, Das A, Walsh MC, et al. Synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation and neonatal outcomes. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):517–26.
21. Bhatia J, Griffin I, Anderson D, Kler N, Domellöf M. Selected macro/micronutrient needs of the routine preterm infant. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3 Suppl):S48–55.
22. Bhatt DR, White R, Martin G, Van Marter LJ, Finan N, Goldsmith JP, et al. Transitional hypothermia in preterm newborns. *J Perinatol*. 2007 Dec;27 Suppl 2:S45–7.

23. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1:S2.
24. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 Jun 9;379(9832):2162–72.
25. Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J, PERISTAT Study Group. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG*. 2006 May;113(5):528–35.
26. Bober K, Świetliński J, Zejda J, Kornacka K, Pawlik D, Behrendt J, et al. A multicenter randomized controlled trial comparing effectiveness of two nasal continuous positive airway pressure devices in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Mar;13(2):191–6.
27. Booth C, Premkumar MH, Yannoulis A, Thomson M, Harrison M, Edwards AD. Sustainable use of continuous positive airway pressure in extremely preterm infants during the first week after delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006 Nov;91(6):F398–402.
28. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD006764.
29. Camba Longueira F., Perapoch López J., Martín Begué N. Retinopatía de la prematuridad. En: *Protocolos de Neonatología*. 2ª Ed. Madrid: Asociación Española de Pediatría. 2008. P. 443-47. Disponible en: www.aeped.es/sites/default/files/documentos/46.pdf
30. Carlo WA, Bell EF, Walsh MC, SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Oxygen-saturation targets in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1949–50.
31. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA*. 2011 Dec 7;306(21):2348–58.

32. Carlo WA, McDonald SA, Tyson JE, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, Shankaran S, et al. Cytokines and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2011 Dec;159(6):919–25.e3.
33. Chitkara R, Rajani AK, Lee HC, Snyder Hansen SF, Halamek LP. Comparing the utility of a novel neonatal resuscitation cart with a generic code cart using simulation: a randomised, controlled, crossover trial. *BMJ Qual Saf*. 2013 Feb;22(2):124–9.
34. Claas MJ, Bruinse HW, van der Heide-Jalving M, Termote JUM, de Vries LS. Changes in survival and neonatal morbidity in infants with a birth weight of 750 g or less. *Neonatology*. 2010;98(3):278–88.
35. Claas MJ, de Vries LS, Koopman C, Uniken Venema MMA, Eijsermans MJC, Bruinse HW, et al. Postnatal growth of preterm born children \leq 750g at birth. *Early Hum Dev*. 2011 Jul;87(7):495–507.
36. Cnota JF, Gupta R, Michelfelder EC, Ittenbach RF. Congenital heart disease infant death rates decrease as gestational age advances from 34 to 40 weeks. *J Pediatr*. 2011 Nov;159(5):761–5.
37. Conde-Agudelo A, Díaz-Rossello JL. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD002771.
38. Corpeleijn WE, Vermeulen MJ, van den Akker CH, van Goudoever JB. Feeding very-low-birth-weight infants: our aspirations versus the reality in practice. *Ann Nutr Metab*. 2011;58 Suppl 1:20–9.
39. Corvaglia L, Fantini MP, Aceti A, Gibertoni D, Rucci P, Baronciani D, et al. Predictors of full enteral feeding achievement in very low birth weight infants. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e92235.
40. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 2012;345:e7976.
41. Darlow BA, Austin NC. Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD003312.
42. De Carlos Castresana Y, Castro Laiz C, Centeno Monterrubio C, Martín Vargas L, Cotero Lavín A, Valls i Soler A. Crecimiento posnatal hasta los dos años de edad corregida de una cohorte de recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 2(4):312–9.

43. De Groote I, Vanhaesebrouck P, Bruneel E, Dom L, Durein I, Hasaerts D, et al. Outcome at 3 years of age in a population-based cohort of extremely preterm infants. *Obstet Gynecol.* 2007 Oct;110(4):855–64.
44. De Kieviet JF, Piek JP, Aarnoudse-Moens CS, Oosterlaan J. Motor development in very preterm and very low-birth-weight children from birth to adolescence: a meta-analysis. *JAMA.* 2009 Nov 25;302(20):2235–42.
45. De La Torre CA, Miguel M, Martínez L, Aguilar R, Barrena S, Lassaletta L, et al. El riesgo de enterocolitis necrosante en recién nacidos con cardiopatía congénita. *Cir Pediatr.* 2010; 23(2):103–6.
46. Deulofeut R, Sola A, Lee B, Rogido M. La reanimación cardiopulmonar en sala de partos del recién nacido muy prematuro está asociada con resultados adversos a corto y a largo plazo. *An Pediatr (Barc).* 2007; 66(1):31–7.
47. De Waal CG, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Walther FJ, NeoNed Study Group, LNF Study Group. Mortality, neonatal morbidity and two year follow-up of extremely preterm infants born in The Netherlands in 2007. *PLoS ONE.* 2012;7(7):e41302.
48. Dong Y, Yu J-L. An overview of morbidity, mortality and long-term outcome of late preterm birth. *World J Pediatr.* 2011 Aug;7(3):199–204.
49. Dos Santos AMN, Guinsburg R, de Almeida MFB, Procianoy RS, Marba STM, Ferri WAG, et al. Factors associated with red blood cell transfusions in very-low-birth-weight preterm infants in Brazilian neonatal units. *BMC Pediatr.* 2015;15(1):113.
50. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009 Jun;113(6):1327–33.
51. Durand S, Rideau Batista Novais A, Mesnage R, Combes C, Didelot M-N, Lotthé A, et al. Validation of nosocomial infection in neonatology: a new method for standardized surveillance. *Am J Infect Control.* 2014 Aug;42(8):861–4.
52. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2003 Dec;121(12):1684–94
53. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med.* 2008 Apr 17;358(16):1700–11.

54. Embleton N, Wood CL. Growth, bone health, and later outcomes in infants born preterm. *J Pediatr (Rio J)*. 2014 Dec;**90**(6):529–32.
55. Erdemir G, Kultursay N, Calkavur S, Zekioglu O, Koroglu OA, Cakmak B, et al. Histological chorioamnionitis: effects on premature delivery and neonatal prognosis. *Pediatr Neonatol*. 2013 Aug;**54**(4):267–74.
56. EuroNeoStat. General report por very low weight birth infants. Data from 2003 to 2007. Disponible en: www.euroneostat.org
57. EUROPERISTAT Project, with SCPE, EUROCAT, EURONEOSTAT. European Perinatal Health Report 2008. Disponible en: www.euoperistat.com
58. Evans N, Hutchinson J, Simpson JM, Donoghue D, Darlow B, Henderson-Smart D. Prenatal predictors of mortality in very preterm infants cared for in the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Jan;**92**(1):F34–40.
59. Evans N. Which inotrope for which baby? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006 May;**91**(3):F213–20.
60. EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009 Jun 3;**301**(21):2225–33.
61. EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr*. 2010 Jul;**99**(7):978–92.
62. Fanaro S. Which is the ideal target for preterm growth? *Minerva Pediatr*. 2010 Jun;**62**(3 Suppl 1):77–82.
63. Fanaro S. Strategies to improve feeding tolerance in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Oct;**25** Suppl 4:54–6.
64. Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol*. 2003 Aug;**27**(4):281–7.
65. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Feb;**196**(2):147.e1–8.

66. Felberbaum RE. Multiple pregnancies after assisted reproduction--international comparison. *Reprod Biomed Online*. 2007;15 Suppl 3:53–60.
67. Field D, Draper ES, Fenton A, Papiernik E, Zeitlin J, Blondel B, et al. Rates of very preterm birth in Europe and neonatal mortality rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 Jul;94(4):F253–6.
68. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, Moretones-Suñol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. *J Pediatr*. 2014 Mar;164(3):499–504.
69. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*. 2009 Jun;44(6):1072–5; discussion 1075–6.
70. Foix-L'Hélias L, Marret S, Ancel P-Y, Marchand L, Arnaud C, Fresson J, et al. Impact of the use of antenatal corticosteroids on mortality, cerebral lesions and 5-year neurodevelopmental outcomes of very preterm infants: the EPIPAGE cohort study. *BJOG*. 2008 Jan;115(2):275–82.
71. Fu Z, Lofqvist CA, Shao Z, Sun Y, Joyal J-S, Hurst CG, et al. Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids decrease retinal neovascularization by adipose-endoplasmic reticulum stress reduction to increase adiponectin. *Am J Clin Nutr*. 2015 Apr;101(4):879–88.
72. García P, San Feliciano L, Benito F, García R, Guzmán J, Salas S, et al. Evolución a los 2 años de edad corregida de una cohorte de recién nacidos con peso inferior o igual a 1.500g de los hospitales pertenecientes a la red neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79(5):279–87.
73. García-Muñoz Rodrigo F, García-Alix Pérez A, Figueras Aloy J, Saavedra Santana P, grupo español SEN1500. Nuevas curvas poblacionales de crecimiento en recién nacidos extremadamente prematuros españoles. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(2):107–14.
74. García-Muñoz Rodrigo F, García-Alix Pérez A, García Hernández JA, Figueras Aloy J, Grupo SEN1500. Morbimortalidad en recién nacidos al límite de la viabilidad en España: estudio de base poblacional . *An Pediatr (Barc)*. 2014;80(6):348–56.
75. García-Muñoz Rodrigo F, Rivero Rodríguez S, Siles Quesada C. Factores de riesgo de hipotermia al ingreso en el recién nacido de muy bajo peso y morbimortalidad asociada. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80(3):144–50.

76. García-Muñoz Rodrigo F, Díez Recinos AL, García-Alix Pérez A, Figueras Aloy J, Vento Torres M. Changes in perinatal care and outcomes in newborns at the limit of viability in Spain: the EPI-SEN Study. *Neonatology*. 2015;107(2):120–9.
77. Gargus RA, Vohr BR, Tyson JE, High P, Higgins RD, Wrage LA, et al. Unimpaired Outcome in Extremely Low Birth Weight Infants at 18–22 Months. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):112–21.
78. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Feb;206(2):113–8.
79. Goulet O, Olieman J, Ksiazek J, Spolidoro J, Tibboe D, Köhler H, et al. Neonatal short bowel syndrome as a model of intestinal failure: physiological background for enteral feeding. *Clin Nutr*. 2013 Apr;32(2):162–71.
80. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM, GAPPSS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10 Suppl 1:S2.
81. Greenough A. Long term respiratory outcomes of very premature birth (<32 weeks). *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012 Apr;17(2):73–6.
82. Grisaru-Granovsky S, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, Hammerman C, Samueloff A, et al. Mortality and morbidity in preterm small-for-gestational-age infants: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Feb;206(2):150.e1–7.
83. Guzmán Cabañas JM, Párraga Quiles MJ, del Prado N, Ruíz MD, García Del Río M, Benito Zaballo F, et al. Análisis de la utilidad del Clinical Risk Index for Babies por estratos de peso como predictor de muerte hospitalaria y de hemorragia intraventricular grave en la Red Neonatal Española SEN 1500. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(2):117–27.
84. Hård A-L, Hellström A. On the use of antiangiogenetic medications for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2011 Aug;100(8):1063–5.
85. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2015 Jan;122(1):200–10.
86. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Niklasson A, Smith L, Löfqvist C, et al. New insights into the development of retinopathy of prematurity--importance of early weight gain. *Acta Paediatr*. 2010 Apr;99(4):502–8.

87. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1445–57.
88. Henry MCW, Moss RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2008 May;17(2):98–109.
89. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med*. 1976 Sep 2;295(10):530–3.
90. Hille ETM, van Straaten HI, Verkerk PH, Dutch NICU Neonatal Hearing Screening Working Group. Prevalence and independent risk factors for hearing loss in NICU infants. *Acta Paediatr*. 2007 Aug;96(8):1155–8.
91. Hintz SR, Kendrick DE, Wilson-Costello DE, Das A, Bell EF, Vohr BR, et al. Early-childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at <25 weeks' gestational age. *Pediatrics*. 2011 Jan;127(1):62–70.
92. Hoogerwerf A, Schalijs-Delfos NE, van Schooneveld MJ, Termote JUM. Incidence of retinopathy of prematurity over the last decade in the Central Netherlands. *Neonatology*. 2010;98(2):137–42.
93. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2012 Jun;129(6):1019–26.
94. Instituto Nacional de Estadística. INEbase / Demografía y población / Fenómenos demográficos. Disponible en: www.ine.es/inebmenu/mnu_dinamicapob.htm
95. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention* [Internet]. Behrman RE, Butler AS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007 [cited 2015 Apr 21]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11362/
96. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005 Jul;123(7):991–9.
97. Isayama T, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. *Pediatrics*. 2012 Oct;130(4):e957–65.

98. Iyer NP, Mhanna MJ. The role of surfactant and non-invasive mechanical ventilation in early management of respiratory distress syndrome in premature infants. *World J Pediatr.* 2014 Aug;10(3):204–10.
99. Jarjour IT. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2015 Feb;52(2):143–52.
100. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun;163(7):1723–9.
101. Jobe AH. Antenatal associations with lung maturation and infection. *J Perinatol.* 2005 May;25 Suppl 2:S31–5.
102. Joseph KS. Theory of obstetrics: an epidemiologic framework for justifying medically indicated early delivery. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007;7:4.
103. Kalra SK, Molinaro TA. The association of in vitro fertilization and perinatal morbidity. *Semin Reprod Med.* 2008 Sep;26(5):423–35.
104. Katheria AC, Truong G, Cousins L, Oshiro B, Finer NN. Umbilical Cord Milking Versus Delayed Cord Clamping in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2015 Jul;136(1):61–9.
105. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, et al. Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics.* 2010 Nov;126(5):e1400–13.
106. Kecskes Z, Cartwright DW. Poor outcome of very low birthweight babies with serious congenital heart disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002 Jul;87(1):F31–3.
107. Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE, O’Connell LAF, Kuschel CA. Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012 Jan;97(1):F56–61.
108. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics.* 2006 Apr;117(4):1113–21.
109. Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, Totsu S, Matsunami K, Neonatal Research Network, Japan. Trends in morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants from 2003 to 2008 in Japan. *Pediatr Res.* 2012 Nov;72(5):531–8.

110. Langhoff-Roos J, Kesmodel U, Jacobsson B, Rasmussen S, Vogel I. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study. *BMJ*. 2006 Apr 22;332(7547):937–9.
111. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3 Suppl):S7–16.
112. Laptook AR, Shankaran S, Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Higgins RD, et al. Outcome of term infants using apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):1619–26.
113. Larroque B, Ancel P-Y, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2008 Mar 8;371(9615):813–20.
114. Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. *JAMA*. 2010 Sep 1;304(9):992–1000.
115. Lau C, Ambalavanan N, Chakraborty H, Wingate MS, Carlo WA. Extremely low birth weight and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics*. 2013 May;131(5):855–60.
116. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee ACC, Waiswa P, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):189–205.
117. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 2005 Mar 5;365(9462):891–900.
118. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C, GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10 Suppl 1:S1.
119. Lawn JE, Kerber K, Enweronu-Laryea C, Cousens S. 3.6 million neonatal deaths--what is progressing and what is not? *Semin Perinatol*. 2010 Dec;34(6):371–86.
120. Lawn JE, Wilczynska-Ketende K, Cousens SN. Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000. *Int J Epidemiol*. 2006 Jun;35(3):706–18.

121. Lee SE, Romero R, Park C-W, Jun JK, Yoon BH. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jun;198(6):633.e1–8.
122. Leibovitz E. Strategies for the prevention of neonatal candidiasis. *Pediatr Neonatol.* 2012 Apr;53(2):83–9.
123. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD003212.
124. Leppänen M, Lapinleimu H, Lind A, Matomäki J, Lehtonen L, Haataja L, et al. Antenatal and postnatal growth and 5-year cognitive outcome in very preterm infants. *Pediatrics.* 2014 Jan;133(1):63–70.
125. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 2012 Jun 9;379(9832):2151–61.
126. Lodha A, Sauvé R, Chen S, Tang S, Christianson H. Clinical Risk Index for Babies score for the prediction of neurodevelopmental outcomes at 3 years of age in infants of very low birthweight. *Dev Med Child Neurol.* 2009 Nov;51(11):895–900.
127. Lorenz JM. Survival and long-term neurodevelopmental outcome of the extremely preterm infant. A systematic review. *Saudi Med J.* 2011 Sep;32(9):885–94.
128. Lucey JF, Rowan CA, Shiono P, Wilkinson AR, Kilpatrick S, Payne NR, et al. Fetal infants: the fate of 4172 infants with birth weights of 401 to 500 grams--the Vermont Oxford Network experience (1996-2000). *Pediatrics.* 2004 Jun;113(6):1559–66.
129. Maheshwari A, Schelonka RL, Dimmitt RA, Carlo WA, Munoz-Hernandez B, Das A, et al. Cytokines associated with necrotizing enterocolitis in extremely-low-birth-weight infants. *Pediatr Res.* 2014 Jul;76(1):100–8.
130. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol.* 2012 Sep;32(9):660–4.

131. Manzoni P, Stolfi I, Pugini L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med.* 2007 Jun 14;356(24):2483–95.
132. Markestad T, Kaarensen PI, Rønnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics.* 2005 May;115(5):1289–98.
133. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M, EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med.* 2005 Jan 6;352(1):9–19.
134. Marquardt ML, Done SL, Sandrock M, Berdon WE, Feldman KW. Copper deficiency presenting as metabolic bone disease in extremely low birth weight, short-gut infants. *Pediatrics.* 2012 Sep;130(3):e695–8.
135. Marret S, Marchand-Martin L, Picaud J-C, Hascoët J-M, Arnaud C, Rozé J-C, et al. Brain Injury in Very Preterm Children and Neurosensory and Cognitive Disabilities during Childhood: The EPIPAGE Cohort Study. *PLoS One.* 2013 May 2;8(5). Disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3642195/
136. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Osterman MJK. Births: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep.* 2010 Dec 8;59(1):1, 3–71.
137. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJK, Kirmeyer S, Mathews TJ, et al. Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep.* 2011 Nov 3;60(1):1–70.
138. Martín-Ancel A, Iriando Sanz M, Thió Lluch M. Reanimación cardiopulmonar avanzada neonatal: ¿hay datos para actuar de forma diferente frente al recién nacido extremadamente prematuro?. *An Pediatr (Barc).* 2007; 66(1):1–3.
139. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Jun;49(2):228–35.
140. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD004210.
141. Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(6):590–600.

142. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):1391-400.
143. Miller M, Burjonrappa S. A review of enteral strategies in infant short bowel syndrome: evidence-based or NICU culture? *J Pediatr Surg*. 2013 May;48(5):1099-112.
144. Miller SS, Lee HC, Gould JB. Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes. *J Perinatol*. 2011 Apr;31 Suppl 1:S49-56.
145. Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Pediatr*. 2009 Apr;21(2):182-7.
146. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011 Feb 17;364(7):603-15.
147. Mohangoo AD, Buitendijk SE, Szamotulska K, Chalmers J, Irgens LM, Bolumar F, et al. Gestational age patterns of fetal and neonatal mortality in Europe: results from the Euro-Peristat project. *PLoS ONE*. 2011;6(11):e24727.
148. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ*. 2012;345:e7961.
149. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD000504.
150. Moro M, Figueras-Aloy J, Fernández C, Doménech E, Jiménez R, Pérez-Rodríguez J, et al. Mortality for newborns of birthweight less than 1500 g in Spanish neonatal units (2002-2005). *Am J Perinatol*. 2007 Nov;24(10):593-601.
151. Moro Serrano M, Fernández Pérez C, Figueras Alloy J, Pérez Rodríguez J, Coll E, Doménech Martínez E, et al. SEN1500: diseño y desarrollo del registro de niños de menos de 1500 gramos al nacer en España. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68(2):181-8.
152. Moro Serrano M, Sánchez Sainz-Trapaga C. Moro M, Sanchez C: Detección precoz de la sordera en la infancia. Teoría vs práctica. *An Esp Pediatr*. 1993; 38(1):1-3.

153. Mosalli R, Alfaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD006181.
154. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med.* 2010 Feb 11;362(6):529–35.
155. Nardou R, Ferrari DC, Ben-Ari Y. Mechanisms and effects of seizures in the immature brain. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013 Aug;18(4):175–84.
156. Nasef N, Shabaan AE, Schurr P, Iaboni D, Choudhury J, Church P, et al. Effect of clinical and histological chorioamnionitis on the outcome of preterm infants. *Am J Perinatol.* 2013 Jan;30(1):59–68.
157. Navaei F, Aliabady B, Moghtaderi J, Moghtaderi M, Kelishadi R. Early outcome of preterm infants with birth weight of 1500 g or less and gestational age of 30 weeks or less in Isfahan city, Iran. *World J Pediatr.* 2010 Aug;6(3):228–32.
158. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011 Jan 20;364(3):255–64.
159. Noori S. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat? *J Perinatol.* 2010 Oct;30 Suppl:S31–7.
160. Numerato D, Fattore G, Tediosi F, Zanini R, Peltola M, Banks H, et al. Mortality and Length of Stay of Very Low Birth Weight and Very Preterm Infants: A EuroHOPE Study. *PLoS One.* 2015 Jun 29;10(6). Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4488246/
161. O'Connor AR, Wilson CM, Fielder AR. Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye (Lond).* 2007 Oct;21(10):1254–60.
162. Oh W, Stevenson DK, Tyson JE, Morris BH, Ahlfors CE, Bender GJ, et al. Influence of clinical status on the association between plasma total and unbound bilirubin and death or adverse neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Acta Paediatr.* 2010 May;99(5):673–8.
163. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD003481.
164. Olea JL, Perapoch J, Martín N. Retinopatía de la prematuridad. En: Moro M, Vento M, editores. *De guardia en neonatología*, 2ª ed. Barcelona: Ergón; 2008. P. 181-94.

165. Ortega-Molina JM, Anaya-Alaminos R, Uberos-Fernández J, Solans-Pérez de Larraya A, Chaves-Samaniego MJ, Salgado-Miranda A, et al. Genetic and Environmental Influences on Retinopathy of Prematurity. *Mediators Inflamm.* 2015. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4454750/
166. Osborn DA, Paradisis M, Evans N. The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD005090.
167. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Jun;49(2):257–69.
168. Papiernik E, Zeitlin J, Delmas D, Blondel B, Künzel W, Cuttini M, et al. Differences in outcome between twins and singletons born very preterm: results from a population-based European cohort. *Hum Reprod.* 2010 Apr;25(4):1035–43.
169. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978 Apr;92(4):529–34.
170. Pappas A, Kendrick DE, Shankaran S, Stoll BJ, Bell EF, Laptook AR, et al. Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates. *JAMA Pediatr.* 2014 Feb;168(2):137–47.
171. Pappas A, Shankaran S, Hansen NI, Bell EF, Stoll BJ, Laptook AR, et al. Outcome of extremely preterm infants (<1,000 g) with congenital heart defects from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Cardiol.* 2012 Dec;33(8):1415–26.
172. Parikh NA, Arnold C, Langer J, Tyson JE. Evidence-based treatment decisions for extremely preterm newborns. *Pediatrics.* 2010 Apr;125(4):813–6.
173. orative Group. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet.* 2003 May 24;361(9371):1789–91.
174. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet.* 1995 Jul 22;346(8969):255.

175. Patel RM, Kandefor S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):331–40.
176. Patrick SW, Schumacher RE, Davis MM. Methods of mortality risk adjustment in the NICU: a 20-year review. *Pediatrics*. 2013 Mar;131 Suppl 1:S68–74.
177. Payne NR, Barry J, Berg W, Brasel DE, Hagen EA, Matthews D, et al. Sustained reduction in neonatal nosocomial infections through quality improvement efforts. *Pediatrics*. 2012 Jan; 129(1):e165–73.
178. Pennell CE, Jacobsson B, Williams SM, Buus RM, Muglia LJ, Dolan SM, et al. Genetic epidemiologic studies of preterm birth: guidelines for research. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Feb;196(2):107–18.
179. Petrou S, Eddama O, Mangham L. A structured review of the recent literature on the economic consequences of preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 May;96(3):F225–32.
180. Pineda RG, Neil J, Dierker D, Smyser CD, Wallendorf M, Kidokoro H, et al. Alterations in brain structure and neurodevelopmental outcome in preterm infants hospitalized in different neonatal intensive care unit environments. *J Pediatr*. 2014 Jan;164(1):52–60.e2.
181. Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, Chadie A, Guerrot A-M, Pinquier D, Marret S, et al. Epidemiological study of very preterm infants at Rouen University Hospital: changes in mortality, morbidity, and care over 11 years. *Arch Pediatr*. 2013 Feb;20(2):156–63.
182. Plunkett J, Muglia LJ. Genetic contributions to preterm birth: implications from epidemiological and genetic association studies. *Ann Med*. 2008;40(3):167–95.
183. Polin RA, Denson S, Brady MT, Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. Strategies for prevention of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics*. 2012 Apr;129(4):e1085–93.
184. Polito A, Piga S, Cogo PE, Corchia C, Carnielli V, Da Frè M, et al. Increased morbidity and mortality in very preterm/VLBW infants with congenital heart disease. *Intensive Care Med*. 2013 Jun;39(6):1104–12.
185. Pramana IA, Latzin P, Schlapbach LJ, Hafen G, Kuehni CE, Nelle M, et al. Respiratory symptoms in preterm infants: burden of disease in the first year of life. *Eur J Med Res*. 2011 May 12;16(5):223–30.

186. Qiu X, Lodha A, Shah PS, Sankaran K, Seshia MMK, Yee W, et al. Neonatal outcomes of small for gestational age preterm infants in Canada. *Am J Perinatol.* 2012 Feb;29(2):87–94.
187. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD002971.
188. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B, et al. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr.* 2003 Aug;143(2):186–91.
189. Rellán Rodríguez S., García de Ribera C., Aragón García MP. El recién nacido prematuro. En: *Protocolos de Neonatología.* 2ª Ed. Madrid: Asociación Española de Pediatría. 2008. p. 68–77. Disponible en: www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf
190. Rite Gracia S, Fernández Lorenzo JR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, Herranz Carrillo G, Moreno Hernando J, et al. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatr (Barc).* 2013;79(1):51.e1–51.e11.
191. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004454.
192. Rogers LK, Velten M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. *Life Sci.* 2011 Sep 26;89(13-14):417–21.
193. Różańska A, Wójkowska-Mach J, Adamski P, Borszewska-Kornacka M, Gulczyńska E, Nowiczewski M, et al. Infections and risk-adjusted length of stay and hospital mortality in Polish Neonatology Intensive Care Units. *Int J Infect Dis.* 2015 Jun;35:87–92.
194. Rüegger C, Heggin M, Adams M, Bucher HU, Swiss Neonatal Network. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years. *BMC Pediatr.* 2012;12:17.
195. Sadeghnia A, Badii Z, Talakesh H. A comparison of two interventions for HHHFNC in preterm infants weighing 1,000 to 1,500 g in the recovery period of newborn RDS. *Adv Biomed Res.* 2014;3:172.
196. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008 Jan 19;371(9608):261–9.

197. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age < or =32 weeks. *Pediatr Int.* 2008 Feb;50(1):70–5.
198. Salihu HM, Salinas-Miranda AA, Hill L, Chandler K. Survival of pre-viable preterm infants in the United States: a systematic review and meta-analysis. *Semin Perinatol.* 2013 Dec;37(6):389–400.
199. Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, Katsuragi S, Sengoku K, Kusuda S, et al. Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1,500g at birth in Japan. *Neonatology.* 2014;106(2):81–6.
200. Sebayang SK, Dibley MJ, Kelly PJ, Shankar AV, Shankar AH, SUMMIT Study Group. Determinants of low birthweight, small-for-gestational-age and preterm birth in Lombok, Indonesia: analyses of the birthweight cohort of the SUMMIT trial. *Trop Med Int Health.* 2012 Aug;17(8):938–50.
201. Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Holmgren PA, Håkansson S, Sedin G. Short-term outcome after active perinatal management at 23-25 weeks of gestation. A study from two Swedish perinatal centres. Part 3: neonatal morbidity. *Acta Paediatr.* 2004 Aug;93(8):1090–7.
202. Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Holmgren PA, Håkansson S, Sedin G. Short-term outcome after active perinatal management at 23-25 weeks of gestation. A study from two Swedish tertiary care centres. Part 2: infant survival. *Acta Paediatr.* 2004 Aug;93(8):1081–9.
203. Seri I, Evans J. Limits of viability: definition of the gray zone. *J Perinatol.* 2008 May;28 Suppl 1:S4–8.
204. Shaikhkhalil AK, Curtiss J, Puthoff TD, Valentine CJ. Enteral zinc supplementation and growth in extremely-low-birth-weight infants with chronic lung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Feb;58(2):183–7.
205. Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol.* 2013 Feb;30(2):131–41.
206. Shatrov JG, Birch SCM, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116(2 Pt 1):387–92.

207. Silva D da, Lopez P, Mantovani JC. Auditory brainstem response in term and preterm infants with neonatal complications: the importance of the sequential evaluation. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2015 Apr;19(2):161–5.
208. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jan;27(1):21–47.
209. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Okun N, Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 Jan;36(1):64–83.
210. Solís Sánchez G, Pérez González C, García López E, Costa Romero M, Arias Llorente RP, Suárez Rodríguez M, et al. Periviabilidad: el límite de la prematuridad en un hospital regional de referencia durante los últimos 10 años. *An Pediatr (Barc).* 2014;80(3):159–64.
211. Soll RF, Edwards EM, Badger GJ, Kenny MJ, Morrow KA, Buzas JS, et al. Obstetric and neonatal care practices for infants 501 to 1500 g from 2000 to 2009. *Pediatrics.* 2013 Aug;132(2):222–8.
212. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG.* 2005 Mar;112 Suppl 1:1–3.
213. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002 Aug;110(2 Pt 1):285–91.
214. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010 Sep;126(3):443–56.
215. Strunk T, Currie A, Richmond P, Simmer K, Burgner D. Innate immunity in human newborn infants: prematurity means more than immaturity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Jan;24(1):25–31.
216. Subramanian S, El-Mohandes A, Dhanireddy R, Koch MA. Association of bronchopulmonary dysplasia and hypercarbia in ventilated infants with birth weights of 500-1,499 g. *Matern Child Health J.* 2011 Dec;15 Suppl 1:S17–26.
217. Sweet D, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2014 Oct;52(10):749–55.

218. Tarnow-Mordi WO, Duley L, Field D, Marlow N, Morris J, Newnham J, et al. Timing of cord clamping in very preterm infants: more evidence is needed. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Aug;211(2):118–23.
219. Tashiro J, Perez EA, Sola JE. Reduced Hospital Mortality With Surgical Ligation of Patent Ductus Arteriosus in Premature, Extremely Low Birth Weight Infants: A Propensity Score-matched Outcome Study. *Ann Surg.* 2015 Mar 27;
220. Thakur N, Saili A, Kumar A, Kumar V. Predictors of mortality of extremely low birthweight babies in a tertiary care centre of a developing country. *Postgrad Med J.* 2013 Dec;89(1058):679–84.
221. Torres Valdivieso MJ, Rodríguez López J, Gómez Castillo E, Bustos Lozano G, Bergón Sendin E, Pallás Alonso CR. Seguimiento de recién nacidos de peso menor o igual a 1500 gramos y edad gestacional menor o igual a 32 semanas durante los 2 primeros años de edad corregida: comparación de 2 periodos de tiempo. *An Pediatr (Barc).* 2010; 72(6): 377–84.
222. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ.* 2004 Sep 18;329(7467):675–8.
223. Tudehope DI. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. *J Pediatr.* 2013 Mar;162(3 Suppl):S17–25.
224. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive Care for Extreme Prematurity — Moving Beyond Gestational Age. *N Engl J Med.* 2008 Apr 17;358(16):1672–81.
225. UNICEF, World Health Organization, World Bank and United Nations Population Division. Levels & Trends in Child Mortality. Report 2014. Disponible en: www.unicef.es/sites/www.unicef.es/files/levels_and_trends_in_child_mortality_2014.pdf
226. Valls i Soler A, Pijoán JI, Pallás Alonso CR, de la Cruz Bértolo J, Comité Directivo de EuroNeoStat. EuroNeoStat. Un sistema europeo de información sobre los resultados de la asistencia a recién nacidos de muy bajo peso. *An Pediatr (Barc).* 2006; 65(1):1–4.
227. Van Dommelen P, Verkerk PH, van Straaten HLM, Dutch Neonatal Intensive Care Unit Neonatal Hearing Screening Working Group. Hearing loss by week of gestation and birth weight in very preterm neonates. *J Pediatr.* 2015 Apr;166(4):840–3.e1.
228. Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, et al. The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics.* 2004 Sep;114(3):663–75.

229. Van Imhoff DE, Dijk PH, Hulzebos CV, BARTrial study group, Netherlands Neonatal Research Network. Uniform treatment thresholds for hyperbilirubinemia in preterm infants: background and synopsis of a national guideline. *Early Hum Dev.* 2011 Aug;87(8):521–5.
230. Van Marter LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Dec;14(6):358–66.
231. Vendettuoli V, Bellù R, Zanini R, Mosca F, Gagliardi L, Italian Neonatal Network. Changes in ventilator strategies and outcomes in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014 Jul;99(4):F321–4.
232. Vento M, Cheung P-Y, Aguar M. The first golden minutes of the extremely-low-gestational-age neonate: a gentle approach. *Neonatology.* 2009;95(4):286–98.
233. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics.* 2009 Sep;124(3):e439–49.
234. Vento M. Oxygen supplementation in the neonatal period: changing the paradigm. *Neonatology.* 2014;105(4):323–31.
235. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol.* 2009 Jan;8(1):110–24.
236. Wadhawan R, Oh W, Perritt RL, McDonald SA, Das A, Poole WK, et al. Twin gestation and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009 Feb;123(2):e220–7.
237. Walsh MC, Hibbs AM, Martin CR, Cnaan A, Keller RL, Vittinghoff E, et al. Two-year neurodevelopmental outcomes of ventilated preterm infants treated with inhaled nitric oxide. *J Pediatr.* 2010 Apr;156(4):556–61.e1.
238. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics.* 2004 Nov;114(5):1305–11.
239. Wang H, Gao X, Liu C, Yan C, Lin X, Yang C, et al. Morbidity and mortality of neonatal respiratory failure in China: surfactant treatment in very immature infants. *Pediatrics.* 2012 Mar;129(3):e731–40.

240. Wardlaw T, You D, Hug L, Amouzou A, Newby H. UNICEF Report: enormous progress in child survival but greater focus on newborns urgently needed. *Reprod Health*. 2014;11:82.
241. Watson SI, Arulampalam W, Petrou S, Marlow N, Morgan AS, Draper ES, et al. The effects of designation and volume of neonatal care on mortality and morbidity outcomes of very preterm infants in England: retrospective population-based cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(7):e004856.
242. Watterberg KL, American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Policy statement--postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2010 Oct;126(4):800–8.
243. Williams J, Lee KJ, Anderson PJ. Prevalence of motor-skill impairment in preterm children who do not develop cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Mar;52(3):232–7.
244. Wójkowska-Mach J, Gulczyńska E, Nowiczewski M, Borszewska-Kornacka M, Domańska J, Merritt TA, et al. Late-onset bloodstream infections of Very-Low-Birth-Weight infants: data from the Polish Neonatology Surveillance Network in 2009-2011. *BMC Infect Dis*. 2014;14:339.
245. World Health Organization (WHO), Department of Reproductive Health and Research. Thermal protection of the newborn: a practical guide. 1997. Disponible en: www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/MSM_97_2/en/
246. World Health Organization (WHO). Guidelines on Optimal Feeding of Low Birth-Weight Infants in Low and Middle Income Countries. 2011. Disponible en: www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/infant_feeding_low_bw/en/
247. Wyckoff MH, Salhab WA, Heyne RJ, Kendrick DE, Stoll BJ, Laptook AR, et al. Outcome of extremely low birth weight infants who received delivery room cardiopulmonary resuscitation. *J Pediatr*. 2012 Feb;160(2):239–44.e2.
248. Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):e936–44.
249. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau P-H, Draper ES, Blondel B, Künzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr*. 2010 Nov;157(5):733–9.e1.

250. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab.* 2011;58 Suppl 1:8–18.

IX. ANEXOS Y APÉNDICES

ANEXO I. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS SEN 1500

CÓDIGO (PP/HH/AA/Nº): __/__/__/__

Fecha nacimiento (DD/MM/AAAA): __/__/__

Nombre y apellidos: _____ Historia: _____

-----Recortar por esta línea antes de enviar (Solo para registro del hospital)-----

PROTOCOLO DE MORBIMORTALIDAD SEN1500

¡Incluir neonatos con peso entre 401 g y 1500 g!

(Subrayadas las variables obligatorias)

CÓDIGO (PP/HH/AA/Nº): __/__/__/__

Fecha nacimiento (DD/MM/AAAA): __/__/__ Hora de nacimiento __/__

Peso nacimiento: ____ g Longitud: __. _ cm Perímetro craneal: __. _ cm

Edad gestacional: __ __ semanas y días __ (0-6)

Sexo: Hombre Mujer

Parto múltiple : No Si Nº Orden: __ Nº Fetos/RN: __
Desconocido

FIV: Si No Desconocido

Fallece en Sala de Partos: Si No

Lugar del nacimiento: Hospital Externo

Procedencia _____

Fecha de ingreso en la unidad (DD/MM/AAAA): __/__/__ Hora de ingreso __/__

Temperatura al ingreso: ____ °C

Edad al ingreso: __ horas

Cuidados prenatales: Si No Desconocido

Visita pediátrica prenatal: Si No Desconocido

Etnia de la madre: _____

Esteroides prenatales: No Parcial Completo Desconocido

Antibioterapia materna preparto: Si No Desconocido

Tipo parto: vaginal cesárea

Rotura de membranas: ____ horas prenacimiento Desconocido

Apgar 1 min: __ Apgar 5 min: __

Técnicas de reanimación en sala de partos

a) **Oxígeno:** Si No Desconocido

b) **BAG/MASK (ambú):** Si No Desconocido

c) **Intubación endotraqueal:** Si No Desconocido

d) **Adrenalina:** Si No Desconocido

e) **Masaje cardíaco:** Si No Desconocido

Patología materna

Corioamnionitis materna Si No Desconocido

Hipertensión materna Si No Desconocido

Sulfato de magnesio antenatal Si No Desconocido

Índice de CRIB a las 12 horas de vida: ____

Soporte respiratorio tras salir de la sala de partos:

a) **Oxígeno (>21%)** Si No Desconocido

Flujo nasal >= 1L/min Si No Desconocido

b) **CPAP nasal** Si No Desconocido

Si es sí **CPAP previo** Sí No Sí en sala de partos Desconocido

c) **Ventilación convencional** Si No Desconocido

IMV/sIMV nasal Si No Desconocido

d) **VAF oscilatoria** Si No Desconocido

e) Parámetros ventilatorios máximos: FiO_2 ____% PMVA: ____ cm agua

f) Duración total VMC+VAFO: ____ días ____ horas

g) Duración total oxígeno: ____ días ____ horas

Surfactante

a) Surfactante en sala de partos Si No Desconocido

b) Surfactante en algún momento Si No Desconocido

c) Edad a la 1ª dosis de Surfactante: horas __ minutos __

d) Número total de dosis de surfactante: ____

Inotrópicos para la hipotensión: Si No Desconocido

Esteroides para DBP: No Si Días inicio __ Desconocido

Indometacina profiláctica: Si No Desconocido

Óxido nítrico inhalado: No Si Días inicio __ Desconocido

Cierre farmacológico de PCA: Indometacina Ibuprofeno No
Desconocido

Cirugía

a) Ligadura PCA: Si No Desconocido

b) Cirugía para ROP: Si No Desconocido

c) Cirugía para ECN: Si No Desconocido

d) Cirugía para Hidrocefalia: Si No Desconocido

e) Otra Cirugía Mayor: Si No Desconocido

Anexos y apéndices

	Descripción	Código (Apéndice III)
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

Especificar _____

Diagnósticos

Enfermedad Membrana Hialina Si No Desconocido

Neumotórax Si No Desconocido

Hipotensión arterial Si No Desconocido

Persistencia Conducto Arterioso Si No Desconocido

Enterocolitis Necrotizante Si No Desconocido

Probióticos profilácticos Si No Desconocido

Perforación gastrointestinal focal: Si No Desconocido

Sepsis bacteriana temprana y/o meningitis (antes de 72 horas):

Si No Desconocido

Especificar (Apéndice I): _____

Apneas primarias graves: Si No Desconocido

Anemia que requiere transfusión: Si No Desconocido

Insuficiencia renal aguda: Si No Desconocido

Sepsis y/o meningitis tardía (después de 72 horas):

Si No Desconocido

a) Patógeno Bacteriano (no EPC-) Si No Desconocido

Especificar (Apéndice I): _____

b) Estafilococo coagulasa negativo Si No Desconocido

c) Hongo (cándida) Si No Desconocido

Ecografía cerebral y Hemorragia Periventricular-Intraventricular:

No Eco <28 d Sí Eco Grados HIV(0-4): ____ Desconocido

Leucomalacia periventricular (LMPV)

No Ecogénica Quística Desconocido

Fondo de ojo y Retinopatía del Prematuro: No fondo de ojo

Sí fondo de ojo Grados de ROP (0-5): ____ Desconocido

Anti-VEGF Si No Desconocido

Defectos congénitos mayores: Si No

	Descripción	Código (Apéndice II)
1		
2		
3		
4		
5		

Situación a los 28 días de vida:

Fecha al 28 día de vida (DD/MM/AAAA): __/__/____

O₂ a los 28 días de vida: Si No Desconocido No procede

CPAP nasal a los 28 días de vida: Si No Desconocido No procede

Ventilación mecánica a los 28 días de vida: Si No Desconocido No procede

Nutrición parenteral a los 28 días de vida: Si No Desconocido No procede

Peso a los 28 días de vida: _____ g Desconocido

Situación a las 36 semanas de edad postconcepcional corregida:

Fecha (DD/MM/AAAA): __/__/____

Oxígeno Si No No procede

Peso: _____ g Desconocido

Ventilación convencional Si No Desconocido

VAFO Si No Desconocido

CPAP nasal Si No Desconocido

Alto flujo nasal Si No Desconocido

SIMV nasal Si No Desconocido

Situación al alta

¿Todavía ingresado el año siguiente? No Sí y <1 año Sí y >1 año

Ecografía cerebral al alta:

No practicada Normal Anormal

Especificar _____

Screening auditivo al alta (OEA, PEATC):

No practicado Normal Anormal

Lactancia al alta:

Materna exclusiva Mixta Artificial

Oxígeno al alta/exitus: Si No Desconocido

Monitor apneas al alta/exitus: Si No Desconocido

Riesgo social al alta: Si No Desconocido

Fecha de alta (DD/MM/AAAA): __/__/____ **Hora de alta:** __/____

Días en UCI: _____

Peso al alta: _____ g

Longitud: ____._ cm

Perímetro Craneal: ____._ cm

Lugar al alta: Domicilio Fallecido Aún hospitalizado al año

Transferido a otro hospital _____

Edad de fallecimiento en días _____ y horas _____

Autopsia: Si No Desconocido

Limitación de esfuerzo terapéutico: Si No Desconocido No procede

Causa del fallecimiento: Respiratoria Sepsis Neurológica Malformación Otras

Especificar _____

Desconocida

Motivo de traslado: Traslado inverso Servicios médicos o de diagnóstico Cirugía

Cuidado crónico Otros

Observaciones (campo de texto):

Euroneonet

Código postal: _____

Tandas de esteroides (número): _____

Dosis de surfactante	Fecha	Hora	Tipo
Primera	__/__/____	__/___	Bovino <input type="checkbox"/> Porcino <input type="checkbox"/> Sintético <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/>
Segunda	__/__/____	__/___	Bovino <input type="checkbox"/> Porcino <input type="checkbox"/> Sintético <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/>
Tercera	__/__/____	__/___	Bovino <input type="checkbox"/> Porcino <input type="checkbox"/> Sintético <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/>

Vermont Oxford Network (VON)

Traslado a hospital VON: Si No No pertenezco a VON
Desconocido

Alta tras traslado: Domicilio Nuevo traslado a otro hospital o centro de crónicos Fallecido
Reingreso en el propio hospital (en cualquier unidad antes de cumplir un año) Todavía hospitalizado al
cumplir un año No procede Desconocido

Reingreso desde otro hospital Antes de 28 días: Si No Desconocido No procede

Alta tras reingreso: Domicilio Nuevo traslado a otro hospital o centro de crónicos Fallecido
Todavía hospitalizado al cumplir un año No procede Desconocido

Peso al alta tras reingreso: _____ g

Alta definitiva: Domicilio Fallecido Todavía hospitalizado al cumplir un año No procede
Desconocido **Fecha de alta definitiva (DD/MM/AAAA):** __/__/____

Estancia total: _____ días

CÓDIGO (PP/HH/AA/Nº): __ __ / __ __ / __ __ / __ __

Fecha nacimiento (DD/MM/AAAA): __ / __ / ____

(A rellenar por el personal sanitario antes de entregarlo a los padres)

Firma de los padres o tutores del recién nacido

Anote la dirección y teléfono de una persona próxima:

Persona de contacto:

.....

Calle o plaza: nº: piso:

.....

Localidad..... Código postal Teléfono:

__ / ____

Factores sociodemográficos (a rellenar por los padres)

Edad de la madre años

¿En qué localidad viven actualmente?..... provincia de

Nivel de estudios	Padre	Madre
Ningún estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estudios terminados antes de los 15 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estudios terminados a los 15-16 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexos y apéndices

Estudios posteriores sin ser universitarios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estudios universitarios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hábitos tóxicos

	Padre	Madre
¿Ha consumido algún tipo de droga (excluidas el alcohol y el tabaco) en el último año?		
Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si ha contestado que si: ¿Qué droga?:

¿Con qué frecuencia?:

Todos los días	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Varias veces a la semana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Varias veces al mes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Una vez al mes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
De vez en cuando durante el año	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿Fuma tabaco ?	Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si fuma, ¿cuántos cigarrillos al día?

ANEXO II. LISTADO DE VARIABLES Y SUS DEFINICIONES

Los formularios son llenados para todos los nacidos vivos, con peso al nacer entre 400 y 1499 gramos, que ingresen del propio hospital o que sean trasladados desde otro centro sin haber sido dados de alta previamente a su domicilio.

CÓDIGO

A cada centro se asignará un número de identificación (PP/HH/AA/N°).

Se anotarán 2 dígitos por provincia, los cuales coincidirán con los 2 primeros números del código postal. 2 dígitos por hospital los cuales seguirán un orden correlativo ordenando los mismos por orden alfabético, seguidos de las dos últimas cifras del año y al final los dígitos por niño, los cuales seguirán un orden correlativo según vayan naciendo.

FECHA DE NACIMIENTO

Se anotará el día, mes, año de nacimiento.

ITEMS PERINATALES

1.- PESO AL NACER, LONGITUD Y PERÍMETRO CRANEAL.

- Anote el peso en gramos medido en Sala de Partos. Si el peso no está disponible o se estima que no es fiable se usa el peso al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. En caso de fallecimiento en Sala de Partos y estudio necrópsico, el peso a anotar puede ser el que conste en la autopsia.
- La longitud y el perímetro craneal serán los medidos al ingresar en la UN.

2.- EDAD GESTACIONAL

- La edad gestacional se calcula a partir del primer día de la última menstruación. Cuando existen dudas clínicas o se desconoce la edad gestacional, la misma puede estimarse mediante medidas ecográficas precoces, examen obstétrico y examen físico neonatal.
- Se anota en semanas completas y días. Se calcula u obtiene el mejor estimado. Si el mejor estimado es un número exacto de semanas, se anota las semanas y 0 días. *NO DEJE EN BLANCO EL ESPACIO PARA ANOTAR LOS DIAS.*

3.- SEXO

- El asignado (masculino,femenino)

4.- PARTO MÚLTIPLE

- Marque *NO* en el nacimiento de un solo feto.
- Marque *SI* en cualquier nacimiento con más de un feto además de poner el número de orden.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

5.- FECUNDACIÓN IN VITRO

- Marque *NO* si no ha existido fecundación in vitro, y *SÍ* si consta este antecedente.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

6.- FALLECE EN SALA DE PARTOS

- Marque *SI* cuando el niño falleció en la sala de partos o antes de ingresar en la UCIN y continúe llenando el formulario hasta el ítem 17.
- Marque *NO* si el niño no murió en la sala de partos o antes de ingresar en la UCIN y continúe llenando el formulario.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

7.- LUGAR DE NACIMIENTO

- Marque *HOSPITAL* si el niño nació en su centro.
- Marque *EXTERNO* si el niño nació fuera de su centro, indicando el nombre de la institución donde nació y lugar.

8.- FECHA DE INGRESO

- Se anotará el día, mes y año en que ingresa en la Unidad Neonatal.

9.- EDAD AL INGRESO

- Indicarla en horas, especialmente en los ingresos externos.

10.- CUIDADOS PRENATALES

- Marque *SI* cuando se constata que la madre recibió algún cuidado prenatal antes de ser hospitalizada para el parto (pueden ser válidos 4 controles obstétricos hasta el momento del parto).
- Marque *NO* cuando la madre no recibió ningún cuidado prenatal previo a la internación.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

11.- VISITA PEDIÁTRICA PRENATAL

- Marque *SÍ* cuando la familia consultó con el pediatra o neonatólogo antes del nacimiento, y *NO* en caso contrario.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

12.- ESTEROIDES PRENATALES (Betametasona, dexametasona e hidrocortisona)

- Marque *NO* cuando no recibió ninguno previo al parto.
- Marque *PARCIAL* cuando el parto se produce antes de 24 horas de la primera dosis de corticosteroides o después de 7 días de la última dosis.
- Marque *COMPLETO* cuando el parto se produjo después de 24 horas de una dosis y antes de 7 días de una dosis de corticosteroides.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

13.- ANTIBIOTERAPIA MATERNA PREPARTO

- Marque *SÍ* si la gestante recibió al menos una dosis de antibióticos en las 24 horas antes del parto, y *NO* en el caso contrario.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

14.- TIPO DE PARTO

- Marque *VAGINAL* para cualquier parto vaginal espontáneo o inducido.
- Marque *CESAREA* para cualquier tipo de cesárea electiva o no electiva.

15.- ROTURA DE MEMBRANAS

- Indique el total de horas con bolsa rota antes del nacimiento. Marque desconocido si no hay evidencia de la fecha de rotura de membranas.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

16.- PUNTAJE DE APGAR AL PRIMER MINUTO Y A LOS 5 MINUTOS

- El puntaje de Apgar al 1^{er} y a los 5 minutos será el anotado en la Sala de Partos.

17.- TÉCNICAS DE REANIMACIÓN EN SALA DE PARTOS

a) *OXÍGENO*

- Marque *SI* si recibió oxígeno suplementario en la Sala de Partos.
- Marque *NO* si no recibió oxígeno suplementario en Sala de Partos.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

b) *VENTILACIÓN CON AMBU/MÁSCARA*

- Marque *SI* si el niño recibió respiraciones con presión positiva con un ambú o una máscara de reanimación en la Sala de Partos.
- Marque *NO* si el niño no recibió presión positiva en algunas respiraciones con un ambú o una máscara de reanimación. Marque *NO* si solamente se usó el ambú o la máscara para administrar CPAP y no fueron dadas respiraciones con presión positiva.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

c) *INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL*

- Marque *SI* si se colocó un tubo endotraqueal para insuflar los pulmones.
- Marque *NO* si no le fue colocado o solo para succión pero no para ventilar.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

d) *ADRENALINA*

- Marque *SI* si le fue administrada adrenalina por vía intravenosa, endotraqueal o intracardíaca.
- Marque *NO* si no le fue administrado por ninguna vía.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

e) *MASAJE CARDÍACO*

- Marque *SI* si se realizó masaje cardíaco externo durante la reanimación en sala de partos.
- Marque *NO* si no se realizó masaje cardíaco externo.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

18.- ÍNDICE DE CRIB A LAS 12 HORAS DE VIDA.

Anote la puntuación final obtenida a partir de los diferentes ítems.

<u>1. PESO:</u>	<u>4. PEOR DEFICIT BASE:</u>
> 1350 grs = 0	< -7 = 0
850-1350 grs = 1	Entre -7 y -9 = 1
700-850 grs = 2	Entre -10 y -14 = 2
< 700 grs = 3	≥ -15 = 3
<u>2. EDAD GESTACIONAL</u>	<u>5. MINIMA FIO2</u>
> 24 = 0	Inferior a 41 = 0
≤ 24 = 1	Entre 41-60 = 1
	Entre 61-90 = 2
	Entre 91-100 = 3
<u>3. ANOMALIAS CONGÉNITAS</u>	<u>6. MAXIMA FIO2</u>
No = 0	Inferior a 41 = 0
Sin riesgo vital = 1	Entre 41-60 = 1
Con riesgo vital = 2	Entre 61-90 = 2
	Entre 91-100 = 3

19.- SOPORTE RESPIRATORIO TRAS SALIR DE LA SALA DE PARTOS:

- a) *OXÍGENO*

- Marque *SI* si el recién nacido recibió oxígeno en cualquier momento luego que salió de la sala de partos.
- Marque *NO* si el recién nacido no recibió oxígeno luego de salir de la sala de partos.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

b) CPAP / VM NASAL

- Marque *SI* cuando el recién nacido recibió presión positiva continua y/o intermitente por dispositivo nasal, en algún momento, desde que salió de sala de partos.
- Marque *NO* cuando el recién nacido no recibió presión positiva continua por dispositivo nasal en ningún momento desde que salió de sala de partos.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

c) VENTILACIÓN CONVENCIONAL

- Marque *SI* si el recién nacido estuvo en ventilación positiva intermitente con un ventilador convencional (Frecuencia respiratorias menores de 240 respiraciones por minuto) a través de un tubo endotraqueal.
- Marque *NO* si el recién nacido nunca estuvo en ventilación a presión positiva intermitente, a través de un tubo endotraqueal, con un ventilador convencional (frecuencias menores de 240 respiraciones por minuto) luego de salir de la sala de partos.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

d) VENTILACIÓN EN ALTA FRECUENCIA OSCILATORIA

- Marque *SI* si el recién nacido recibió ventilación de alta frecuencia ≥ 240 ciclos por minuto en algún momento con un tubo endotraqueal.
- Marque *NO* si el recién nacido no recibió en ningún momento ventilación de alta frecuencia ≥ 240 ciclos por minuto.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

e) PARÁMETROS VENTILATORIOS MÁXIMOS

- Indicar la FiO_2 máxima (en %) y la PMVA también máxima (en cm agua).

f) DURACIÓN TOTAL DE LA VENTILOTERAPIA

- Indicar el total de días en ventilación mecánica convencional más los días en ventilación de alta frecuencia oscilatoria a través de un tubo endotraqueal.

g) DURACIÓN TOTAL DE LA OXIGENOTERAPIA

- Indicar el número total de días de oxígeno suplementario durante el ingreso. Si todavía sigue hospitalizado al año y entonces requiere suplementos de oxígeno, anotar 365.

20.- SURFACTANTE

a) Surfactante en sala de partos

- Marque *SI* si el surfactante fue administrado al niño en la sala de partos o como parte de la estabilización inmediatamente después de nacer aun cuando ocurriera fuera de la sala de partos.
- Marque *NO* si no recibió surfactante en la sala de partos o como parte de la estabilización inmediatamente después de nacer.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

b) Surfactante en algún momento de la hospitalización

- Marque *SI* si recibió surfactante exógeno en cualquier momento de su hospitalización.
- Marque *NO* si nunca recibió surfactante exógeno.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

20 c. y 20 d. Si es sí en la 20 b. EDAD A LA PRIMERA DOSIS

Si se administró surfactante en algún momento, anote la edad del recién nacido cuando recibió la primera dosis. Se anotan las horas cumplidas y los minutos. Si la dosis se administró en la hora exacta se deberá anotar 00 en el espacio de los minutos. No deje en blanco el espacio para Horas o Minutos. Si es antes de una hora anote 0 horas y los minutos.

Si no existe registro con precisión anótelos en los 15 minutos más próximos. Si el mejor estimado del tiempo de la 1era dosis no puede obtenerse con la precisión de 15 minutos, anote 999 para horas y 99 para minutos y escribe una anotación en el formulario estableciendo que no se pudo obtener ese dato.

21. – INOTRÓPICOS PARA LA HIPOTENSIÓN

- Marque *SI* si se ha usado dopamina/dobutamina o adrenalina en cualquier momento durante el ingreso para tratar la hipotensión arterial, no con otros fines terapéuticos.
- Marque *NO* en caso contrario.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

22.- ESTEROIDES PARA DBP

- Marque *SI* si los corticoides fueron usados después del nacimiento para tratar o prevenir la displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica. En este caso, indicar los días de vida al inicio de su administración.
- Marque *NO* si los corticoides no fueron usados después del nacimiento para tratar o prevenir la displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

23.- INDOMETACINA PROFILÁCTICA

- Marque *SI* si la Indometacina fue administrada después del nacimiento con el objeto de prevenir la hemorragia intraventricular o el ductus persistente.
- Marque *NO* si la Indometacina no fue administrada después del nacimiento.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

24.- ÓXIDO NÍTRICO INHALADO

- Marque *SI* si en algún momento del ingreso se ha administrado, señalando los días de vida a su inicio (las primeras 24 horas de vida serían el día 1).
- Marque *NO* si no se ha administrado nunca.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

25.- CIERRE FARMACOLÓGICO DEL DUCTUS PERSISTENTE

- Marque *INDOMETACINA* o *IBUPROFENO* si se ha utilizado alguno de ellos. Esta pregunta puede ser *SI* aunque el niño no tenga PCA definido en el ítem 30.
- Marque *NO* si no se utilizó ninguno de ellos, aplicando otras medidas (restricción hídrica, diuréticos).
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

26.- CIRUGÍA

a) CIERRE de DUCTUS

- Marque *SI* si se realizó cirugía de cierre de ductus. Este ítem puede ser marcado aunque el niño no tenga PCA definido en el ítem 30.
- Marque *NO* si no se le realizó.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

b) CIRUGÍA OCULAR

- Marque *SI* si se realizó criocirugía de la retina y/o cirugía con láser para el ROP.
- Marque *NO* si no se realizó cirugía ocular.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

c) CIRUGÍA DE ENTEROCOLITIS

- Marque *SI* si uno o más de los siguientes procesos: laparotomía, resección intestinal o colocación de un drenaje intraperitoneal fue realizado para enterocolitis necrotizante, sospecha de enterocolitis necrotizante o perforación intestinal.
- Marque *NO* si ninguno de los siguientes procesos: laparotomía, resección intestinal o colocación de un drenaje intraperitoneal fue realizado para enterocolitis necrotizante, sospecha de enterocolitis necrotizante o perforación intestinal.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

d) CIRUGÍA PARA HIDROCEFALIA

- Marque *SI* si se ha colocado una derivación ventrículo peritoneal.
- Marque *NO* si no se colocó derivación, aunque se hayan efectuado punciones lumbares de repetición o drenajes ventriculares.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

e) OTRA CIRUGÍA MAYOR

- Marque *SI*, si un procedimiento de cirugía mayor se realizó (excepto ligadura de ductus, cirugía ocular o cirugía por enterocolitis necrotizante).

- Los siguientes procedimientos **NO** se consideran cirugía mayor: pilorotomía, corrección unilateral o bilateral de hernia inguinal, y circuncisión.
- Marque **NO** si no se realizaron procedimientos quirúrgicos o si algunos de los anteriormente citados se realizaron.
- Marque **DESCONOCIDO** si no dispone del dato.
- Si múltiples laparotomías o resecciones intestinales son requeridas durante el tratamiento de la enterocolitis durante la misma semana, todos estos procedimientos se consideran cirugía de enterocolitis.

DIAGNÓSTICOS

27.- ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA HIALINA (SDR)

- Marque **SI** si el recién nacido tuvo Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) definido como:
A: Una PaO₂ <50 mmHg respirando aire ambiente, cianosis central respirando aire ambiente, o requirió oxígeno suplementario para mantener una PaO₂ >50 mmHgY
B: Tuvo una Rx de tórax consistente con un SDR (volumen pulmonar pequeño y apariencia retículo granular de los campos pulmonares, con o sin broncograma aéreo).
- Marque **NO** si el recién nacido no satisface ambos criterios definidos anteriormente.
- Marque **DESCONOCIDO** si no dispone del dato.

28.- NEUMOTORAX

- Marque **SI** si el recién nacido presentó aire extrapleural diagnosticado por Rx de tórax o por punción con aguja (toracocentesis).
- Marque **NO** si el recién nacido no tuvo aire extrapleural diagnosticado por Rx de tórax o por punción con aguja (toracocentesis).
- Para niños a los que se les realizó cirugía torácica y se les colocó un tubo de tórax a la vez que la cirugía o si presentaban solamente aire libre en la Rx realizada inmediatamente después de la cirugía y no fue tratado con tubo torácico, *se marca NO*.
- Para los niños a los que se les realizó cirugía torácica y más tarde desarrollaron aire extrapleural diagnosticado por RX de tórax o por toracocentesis, *se marca SI*.
- Marque **DESCONOCIDO** si no dispone del dato.

29.- HIPOTENSIÓN ARTERIAL

- Marque *SI* si en la primera semana de la vida ha presentado valores de presión arterial media menores de 30 mmHg en dos determinaciones separadas por 30 minutos.
- Marque *NO* en caso contrario.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

30.- DUCTUS ARTERIOSO SINTOMÁTICO

- Marque *SI* si hay soplo cardíaco compatible con persistencia de ductus arterioso y/o EcoDoppler que evidencie shunt izquierda-derecha y dos o más de los siguientes signos:
 - Pulsos periféricos saltones
 - Precordio hiperactivo
 - Evidencia radiográfica de cardiomegalia o edema pulmonar
imposibilidad de descender parámetros respiratorios (Presión, FR, FiO₂) después de 48 horas de nacido.
- Marque *NO* si el niño no satisface las definiciones indicadas encima
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

31.- ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

- Marque *SI* si el niño tiene ECN diagnosticado por cirugía, en necropsia o por clínica y radiografía usando los siguientes criterios:

A.- Presencia de uno o más de los siguientes signos clínicos:

- 1.- Aspirado gástrico bilioso o vómitos
- 2.- Distensión abdominal
- 3.- Sangre visible u oculta en heces (sin fisura)

Y

B.- Presencia de uno o más de los siguientes hallazgos radiológicos:

- 1.- Neumatosis intestinal

2.- Gas hepato-biliar

3.- Neumoperitoneo

- Marque *NO* si el niño no satisface la definición de ECN descrita anteriormente.

Nota: Los niños deberían ser codificados como Perforación Gastrointestinal Focal, no como enterocolitis necrotizante cuando satisfacen la definición de ECN pero en los hallazgos encontrados en la cirugía o examen postmortem durante ese episodio son de PGF.

- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

32.- PERFORACIÓN GASTROINTESTINAL FOCAL

- Marque *SI* si el niño tiene una Perforación Intestinal Focal diferente de la enterocolitis necrotizante. Este diagnóstico se basará en la inspección del intestino durante la cirugía o examen postmortem que demuestren signos de perforación focal única con el resto del intestino de apariencia normal.
- Marque *NO* si el niño no satisface la definición de Perforación Intestinal Focal descrita arriba.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

33.- SEPSIS BACTERIANA PRECOZ (ANTES DE 72 HORAS DE VIDA)

Nota: el día del nacimiento se cuenta como día 1.

- Marque *SI* si se recupera patógeno bacteriano en cultivo de sangre, o líquido cefalorraquídeo obtenido en los días 1, 2 y 3 de vida.
- Marque *NO* si no se recupera patógeno bacteriano en cultivo de sangre, o líquido cefalorraquídeo obtenido en los días 1, 2 y 3 de vida o si no se hizo cultivo durante esos días.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

34.- SEPSIS Y/O MENINGITIS TARDÍA (DESPUÉS DE 72 H DE VIDA)

Nota 1: El día del nacimiento se cuenta como día 1.

- Marque *SI* si se recupera patógeno bacteriano u hongo en cultivo de sangre, o líquido cefalorraquídeo obtenido después del tercer día de vida.
- Marque *NO* si no se recupera patógeno bacteriano ni hongo en cultivo de sangre, o líquido cefalorraquídeo obtenido después del tercer día de vida o si no se hizo cultivo durante esos días.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

Nota 2: Si un patógeno bacteriano y un estafilococo coagulasa negativo son encontrados durante el mismo episodio de sepsis después del 3^{er} día se marca solamente patógeno bacteriano para ese episodio. Si un patógeno bacteriano es recuperado durante un episodio de sepsis, después del 3^{er} día, y un estafilococo coagulasa negativo es recuperado durante otro episodio de sepsis después del 3er día (asociado con los 3 criterios clínicos listados anteriormente) marcar ambos: Patógeno Bacteriano y Estafilococo Coagulasa Negativo.

a) PATÓGENO BACTERIANO (excepto *Staphylococcus epidermidis*)

- Marque *SI* si se recupera patógeno bacteriano en cultivo de sangre, o líquido cefalorraquídeo obtenido después del 3er de vida.
- Marque *NO* si no se recupera patógeno bacteriano en cultivo de sangre, o líquido cefalorraquídeo obtenido después del 3er días de vida.
- Marque *DESCONOCIDO* si el niño es dado de alta antes del 3er día de vida y no fue ingresado de nuevo antes de los 28 días de vida.

Anote el nombre del patógeno bacteriano (apéndice I) recuperado en el cultivo correspondiente (sangre o LCR).

b) ESTAFILOCOCO COAGULASA NEGATIVO

- Marque *SI* si el niño tiene TODAS las condiciones siguientes:
 - 1) Hemocultivo o cultivo de LCR positivo a Estafilococo Coagulasa Negativo.
 - 2) Signos generalizados de infección (apneas, distermia, intolerancia alimentaria, dificultad respiratoria o inestabilidad hemodinámica).

3) Fue tratado durante 5 días o más con antibióticos intravenosos

- Marque *NO* si no tiene ninguna de las condiciones anteriores.
- Marque *DESCONOCIDO* si es dado de alta antes del 3er día de vida y no fue ingresado de nuevo antes de los 28 días de vida.

c) HONGOS (*Candida* spp.)

- Marque *SI* si se cultivó un hongo de sangre extraída por punción o de línea central, después del 3er día de vida.
- Marque *NO* si no se cultivó un hongo de sangre extraída por punción o de línea central, después del 3er día de vida.
- Marque *DESCONOCIDO* si es dado de alta antes del 3er día de vida y no fue ingresado de nuevo antes de los 28 días de vida.

35.- ECOGRAFÍA CEREBRAL Y HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR

- Marque *NO* si no fue realizada una ecografía craneal antes del día 28.
- Marque *SI* si al menos le fue realizada una ecografía craneal antes del día 28.

Si es así ponga el grado basado en los siguientes criterios:

- Grado 0 - No presentaba hemorragia subependimaria o intraventricular.
- Grado 1 - Si presentaba hemorragia de la matrix germinal (subependimaria) solamente.
- Grado 2 - Si presentaba sangre intraventricular, sin dilatación ventricular.
- Grado 3 - Si presentaba sangre intraventricular con dilatación ventricular.
- Grado 4 - Si presentaba hemorragia intraparenquimatosa.

Si se le realizaron varias ecografías anotar la más alterada.

- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

36.- LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR

- Marque *NO* si no hay evidencia de leucomalacia periventricular en alguna ecografía.
- Marque *QUÍSTICA* si el niño tiene evidencia de leucomalacia periventricular multiquística en cualquier ecografía.

- Marque *ECOGÉNICA* si el niño presenta una lesión hiperecogénica adyacente a los ángulos externos de los ventrículos laterales y que persiste más de 15 días.
- Marque *DESCONOCIDO* si no se conoce el resultado de la Ecografía cerebral.

Para ser considerada leucomalacia periventricular quística deben ser identificados pequeños múltiples quistes periventriculares. La ecogenicidad periventricular sin quistes no debería ser codificada como leucomalacia periventricular quística. Un quiste porencefálico en la zona de una hemorragia parenquimatosa identificada previamente no debería ser codificada como leucomalacia periventricular quística.

37.- FONDO DE OJO Y RETINOPATÍA DEL PREMATURO (ROP)

- Marque *NO* si no se le realizó ningún examen del fondo de ojo.
- Marque *SI* si le fue realizado un examen oftalmológico para retinopatía del prematuro. Si es así ponga el grado basado en los siguientes criterios:
 - Grado 0 - No evidencia de ROP.
 - Grado 1 - Presencia de línea de demarcación (+/- vascularización anormal).
 - Grado 2 - Presencia de cresta intraretiniana.
 - Grado 3 - Presencia de cresta con proliferación fibrovascular extraretiniana.
 - Grado 4 - Desprendimiento de retina.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.

38.- DEFECTOS CONGÉNITOS MAYORES

- Marque *SI* si el niño tiene uno o más de los defectos congénitos listados en el apéndice II, anotando en la tabla la anomalía y el número de código correspondiente. Si el recién nacido tiene Displasia esquelética (código 601), Otras anomalías cromosómicas (504) o error del metabolismo (605) anotar el código y describir la anomalía específica en la tabla.
- Marque *SI* si el niño tiene defectos no listados en el apéndice II los cuales son letales o amenazantes para la vida. Para ser considerados así deben ser la primera causa de muerte o ser tratados antes del alta con cirugía específica o tratamiento médico para corregir un defecto anatómico mayor o una disfunción psicológica amenazante para la vida. En este caso se pone el código 100, describiendo los defectos con detalle, siendo específico y no usando descripciones generales como "anomalías congénitas múltiples" o "cardiopatía congénita compleja".

No son Defectos Congénitos Mayores, Prematuridad extrema, Retardo de crecimiento intrauterino, Pequeño para la edad gestacional, Síndrome de Alcoholismo fetal, Hipotiroidismo, Infección intrauterina, Fisura labial aislada, pie equinovaro, , Dislocación congénita de caderas, anomalías de los miembros, sindactilia, polidactilia, hipospadias, Ductus Arterioso persistente, Hipoplasia Pulmonar.

- Marque *NO* si al niño no se le diagnosticó uno o más de los defectos congénitos listados en el apéndice II y no tuvo un defecto congénito no listado el cual fuera letal.

SITUACIÓN A LOS 28 DÍAS DE VIDA

39.- FECHA AL 28 DIA

Se anotará el día, mes y año en que cumple 28 días. Esta fecha se completará siempre, aunque el niño ya no esté ingresado ese día.

40.- OXÍGENO A LOS 28 DÍAS DE VIDA

- Marque *SI* si el paciente estaba en el hospital y recibía oxígeno suplementario a los 28 días de vida.
- Marque *NO* si el paciente estaba en el hospital y no recibía oxígeno suplementario a los 28 días de vida.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.
- Marque *NO PROCEDE* si el niño fue dado de alta antes del día 28 .

41.- CPAP/VM NASAL A LOS 28 DÍAS DE VIDA

- Marque *SI* si el paciente estaba en el hospital y recibía CPAP y/o PPI nasal a los 28 días de vida.
- Marque *NO* si el paciente estaba en el hospital y no recibía CPAP nasal a los 28 días de vida.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.
- Marque *NO PROCEDE* si el niño fue dado de alta antes del día 28.
-

42.- VENTILACIÓN MECÁNICA A LOS 28 DÍAS DE VIDA

- Marque *SI* si el paciente estaba en el hospital y recibía ventiloterapia, a través del tubo traqueal, a los 28 días de vida.

- Marque *NO* si el paciente estaba en el hospital y no recibía ventiloterapia a los 28 días de vida.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.
- Marque *NO PROCEDE* si el niño fue dado de alta antes del día 28.

43.- NUTRICIÓN PARENTERAL A LOS 28 DÍAS DE VIDA

- Marque *SI* si el paciente estaba en el hospital y recibía nutrición parenteral a los 28 días de vida.
- Marque *NO* si el paciente estaba en el hospital y no recibía nutrición parenteral a los 28 días de vida.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.
- Marque *NO PROCEDE* si el niño fue dado de alta antes del día 28 .

44.- PESO A LOS 28 DÍAS DE VIDA

- Indicar el peso en gramos a los 28 días de vida.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.
- No anotar nada si el niño estaba de alta o había fallecido antes del día 28.

SITUACIÓN A LAS 36 SEMANAS DE EDAD POSTCONCEPCIONAL CORREGIDA

45.- FECHA A LAS 36 SEMANAS DE EDAD POSTCONCEPCIONAL

Se anotará el día, mes y año en que cumple 36 semanas de edad gestacional corregida. Esta fecha se completará siempre, aunque el niño ya no esté ingresado ese día.

46.- OXIGENO A LAS 36 SEMANAS POSTCONCEPCIONALES

- Marque *SI* si el niño está hospitalizado y recibe oxígeno suplementario en la fecha que cumple 36 semanas de edad gestacional corregida
- Marque *NO* si el niño está hospitalizado y no recibe oxígeno suplementario en la fecha que cumple 36 semanas de edad gestacional corregida.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.
- Marque *NO PROCEDE* si el niño no está en su hospital en la fecha que cumple las 36 semanas de edad gestacional corregida.

47.- PESO A LAS 36 SEMANAS DE EDAD POSTCONCEPCIONAL

- Indicar el peso en gramos a las 36 semanas postconcepcionales.
- Marque *DESCONOCIDO* si no dispone del dato.
- No anotar nada si el niño estaba de alta o había fallecido antes de las 36 semanas postconcepcionales.

SITUACIÓN AL ALTA

Para los niños transferidos que son readmitidos antes de los 28 días, estas preguntas deberían ser respondidas como si el niño estuviera continuamente hospitalizado en su centro.

48.- ECOGRAFÍA CEREBRAL AL ALTA

Se valora la ecografía practicada a las 40 semanas de edad postconcepcional o al alta.

- Marque *NO PRACTICADA* si no se realizó.
- Marque *NORMAL* o *ANORMAL* según el resultado, y en caso de ser anormal especificar la alteración:
 - Ventriculomegalia
 - Infarto cerebral
 - Malformaciones
 - Otras alteraciones no indicadas.

49. - SCREENING AUDITIVO AL ALTA

- Practicado mediante Otoemisiones acústicas (OEA) o Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC).
- Se valora la exploración practicada a las 40 semanas de edad postconcepcional o al alta.
- Marque *NO PRACTICADA* si no se realizó.
- Marque *NORMAL* o *ANORMAL* según el resultado.

50. -LACTANCIA AL ALTA.

Indicar si se realiza lactancia materna exclusiva, lactancia mixta o bien sólo lactancia artificial.

51.- OXÍGENO A DOMICILIO

- Marque *SI* si el niño al alta a domicilio requiere suplementos de oxígeno.
- Marque *NO* si el niño al alta a domicilio no requiere suplementos de oxígeno.
- Para los niños que permanecieron en su hospital al año de vida, anotar *SI* si estaba con suplementos de oxígeno en la fecha de su primer cumpleaños. Anotar *NO* si no requería suplementos de oxígeno.
- Para los niños que seguían en el hospital por patología grave en el momento habitual del alta y que murieron antes del alta, *anotar SI* si el niño recibió suplementos de oxígeno en algún momento del día de su muerte. *Anotar NO* si no recibió suplementos de oxígeno en ningún momento del día de su muerte.

52.- MONITOR DE APNEAS AL ALTA

- Marque *SI* cuando se van de alta con monitor.
- Marque *NO* cuando se van de alta sin monitor.
- Para los niños que permanecieron en su hospital al año de vida, marcar *SI* si estaba con monitor en la fecha de su primer cumpleaños. Marcar *NO* si no estaba con monitor.
- Para los niños que seguían en el hospital por patología grave en el momento habitual del alta y que murieron antes del alta, *marcar SI* si el niño estaba con monitor en algún momento del día de su muerte. *Marcar NO* si no estaba con monitor en ningún momento del día de su muerte.

53.- RIESGO SOCIAL AL ALTA

- Marque *SI* si la Asistente social de su centro considera que se trata de una familia con alto riesgo social.
- Marque *NO* en caso contrario, o cuando usted no ha considerado necesario consultar a la asistente social.

54.- LUGAR AL ALTA

- Marcar *TRANSFERIDO* si ha sido transferido a otra institución bien por estar próximo a su domicilio, por requerir una cirugía en otro hospital, necesidad de otros medios diagnósticos o terapéuticos no disponibles, situaciones crónicas u otras. En este caso, indicar el nombre del hospital destino. *A DOMICILIO* si ha sido mandado para su casa o *FALLECIDO* si ocurre antes del alta. Marque *AUN HOSPITALIZADO AL AÑO* cuando sigue ingresado al año de su nacimiento.

55.- FECHA DE ALTA O EXITUS.

Anote el día, mes y año en el cual el niño es dado de alta en la unidad o fallece.

56.- EDAD DE FALLECIMIENTO

Se anotará en días y en horas.

57.- DÍAS EN UCI

Anotar el total de días transcurridos en Cuidados Intensivos. No señalar los días transcurridos en cuidados intermedios o mínimos.

58.- SOMATOMETRÍA AL ALTA O FALLECIMIENTO

Anotar el peso en gramos, la longitud en cm y el perímetro craneal en cm, al alta o fallecimiento. Si el niño no fue pesado o medido el día del alta o fallecimiento se anota el peso y las mediciones del día anterior. Si aún está hospitalizado al año de vida se anota el peso y las mediciones de ese día o del día anterior.

APÉNDICE I. PATÓGENOS BACTERIANOS

1. *Streptococcus β-hemolítico grupo B*
2. *Staphylococcus aureus*
3. *Enterococcus faecalis (Streptococcus faecalis)*
4. *Listeria monocytogenes*
5. *Escherichia coli*
6. *Klebsiella pneumoniae*
7. *Pseudomonas aeruginosa*
8. *Haemophilus influenzae*
9. *Neisseria meningitidis*
10. *Streptococcus pneumoniae*
11. *Enterobacter cloacae*
12. *Proteus mirabilis*
13. *Serratia marcescens*
14. *Salmonella spp.*
15. *Citrobacter spp.*

APÉNDICE II. ANOMALIAS CONGÉNITAS

CODIGO	
100	Defecto congénito letal o amenazante para la vida el cual no está citado abajo
CODIGO	Anomalías del Sistema Nervioso Central
150	Otras anomalías congénitas del SNC
101	Anencefalia
102	Meningomielocele
103	Hidranencefalia
104	Hidrocefalo congénito
105	Holoprosencefalia
106	Microcefalia
107	Hipopituitarismo
108	Displasia séptica óptica
109	Encefalocele
CODIGO	Anomalías congénitas del corazón
200	Otras anomalías congénitas cardíacas
201	Tronco arterioso
202	Transposición de los grandes vasos
203	Tetralogía de Fallot
204	Ventrículo único
205	Ventrículo derecho de doble salida
206	Canal atrio-ventricular completo
207	Atresia pulmonar
208	Atresia tricuspídea

209	Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico
210	Interrupción del cayado aórtico
211	Retorno anómalo total de las venas pulmonares
212	Coartación de la aorta
213	Defecto tabique
215	Arritmias
216	Anomalía de Ebstein
217	Efusión pericárdica
218	Estenosis pulmonar
219	Cardiomiopatía
CÓDIGO	Anomalías del Aparato Digestivo
300	Otras anomalías gastrointestinales
301	Fisura palatina
302	Fístula traqueo-esofágica
303	Atresia esofágica
CÓDIGO	Anomalías del Aparato Digestivo
304	Atresia duodenal
305	Atresia yeyunal
306	Atresia ileal
307	Atresia del intestino grueso o recto
308	Ano imperforado
309	Onfalocele
310	Gastrosquisis
311	Estenosis del píloro
312	Páncreas anular
313	Atresia biliar

314	Ileo meconial
315	Malrotación de Vólvulos
316	Enf. de Hirschsprong
CÓDIGO	Anomalías del Aparato Génito-Urinario
400	Otras anomalías génito-urinarias
401	Agenesia renal bilateral
402	Riñones poliquísticos bilaterales, multiquísticos o displásicos
403	Uropatía obstructiva con hidronefrosis congénita
404	Extrofia de la vejiga urinaria
CÓDIGO	Otras anomalías cromosómicas
501	Trisomía 13
502	Trisomía 18
503	Trisomía 21
504	Otras anomalías cromosómicas
CÓDIGO	Otras anomalías congénitas
601	Displasia músculo-esquelética (describir)
602	Hernia diafragmática congénita
603	Hydrops Fetalis con anasarca y uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Ascitis - Efusión pleural - Efusión pericárdica
604	Secuencia de Oligohidramnios incluyendo todo lo siguiente: <ol style="list-style-type: none"> 1) Oligohidramnios documentada por ecografía prenatal 5 o más días anteriores al nacimiento. 2) Evidencia de Síndrome compresivo fetal en examen físico postnatal (como puede ser cara de Potter, contracturas o deformidades posicionales de los miembros) y 3) Fado respiratorio postnatal que requiere intubación y ventilación asistida.
605	Errores metabólicos

606	Distrofia miotónica que requiere intubación endotraqueal y ventilación asistida.
CÓDIGO	Anomalías pulmonares
800	Otras anomalías pulmonares
801	Enfisema lobar congénito
802	Malformación quística
803	Secuestro de pulmón
804	Displasia alvéolo capilar
CÓDIGO	Anomalías linfáticas y vasculares
900	Otras anomalías vasculares o linfáticos
901	Hígona quístico
902	Hemangioma
903	Teratoma sacrocoxígeo
904	Malformación cerebrovascular

ANEXO III. SOPORTE INFORMÁTICO DE LA BASE DE DATOS

La aplicación informática se puede desglosar básicamente en cuatro módulos de trabajo relacionados entre sí: [Pacientes < 1500](#), [Exportación](#), [Importación](#) y [Seguridad](#).

El módulo de [Pacientes < 1500](#) permite al usuario realizar operaciones de búsqueda, inserción, modificación y borrado de datos referentes a pacientes incluidos en la población objetivo de estudio. Este módulo está compuesto de tres partes: [Estudio prospectivo de morbimortalidad](#), [Factores de riesgo socioeconómico](#) y [Valoración a los dos años de edad](#). Cada una de estas partes de la aplicación permite el mantenimiento de la información de cada paciente introducida a lo largo del proceso de análisis en las respectivas unidades neonatales. [En este trabajo solo se describe la parte correspondiente al estudio prospectivo de la morbimortalidad.](#)

El módulo de [Exportación](#) permite realizar operaciones de extracción de información de los pacientes incluidos en la base de datos de cada uno de los centros participantes, para su posterior envío a otros agentes encargados de la centralización y distribución de los datos, o del análisis estadístico de éstos. Así pues, este módulo está compuesto de dos partes diferenciadas: [Envío de ficheros](#) y [Tratamiento estadístico](#). Mediante la opción de envío de ficheros, el usuario de la aplicación podrá extraer de la base de datos de su unidad neonatal, la información pendiente de ser enviada al centro que se encarga de recoger dicha información, validarla y juntarla a la información enviada por el resto de unidades neonatales. La opción de tratamiento estadístico permite que el usuario de la aplicación extraiga de la base de datos de su unidad neonatal, la información almacenada, para que pueda ser tratada estadísticamente en su mismo centro por los agentes encargados de ello.

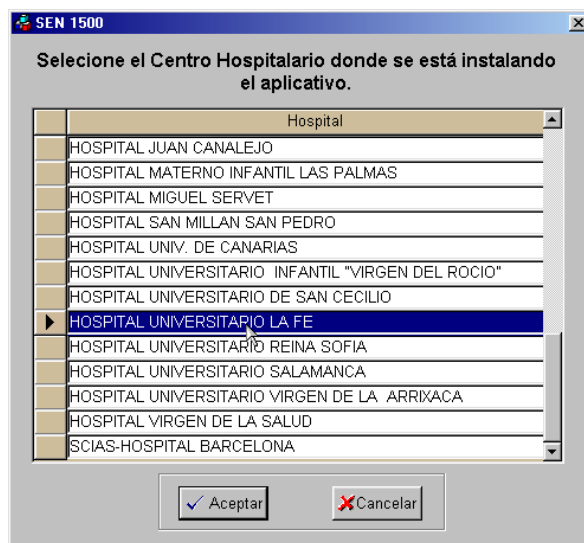
El módulo de [Importación](#) permite realizar operaciones de introducción de información externa a la base de datos de cada una de las unidades neonatales. Dicha introducción se puede realizar mediante cada una de las dos opciones disponibles, según sea el origen de dicha información: [Recepción de ficheros](#) y [Datos históricos](#). La opción de recepción de ficheros permite que se introduzca a la base de datos de cada unidad neonatal, la información que falta de algún paciente debido a que dicha información se introdujo en algún momento anterior en la base de datos de otro centro de los participantes en el estudio. Mediante la opción de datos históricos, el usuario puede introducir en la base de datos de su unidad neonatal toda la información recogida al respecto en su centro, antes de implantarse la actual aplicación.

Finalmente, el módulo de [Seguridad](#) proporciona un mecanismo de control para conseguir la seguridad de la aplicación informática. Mediante este mecanismo se pretende establecer entre los distintos usuarios de la aplicación, los permisos de acceso a las diferentes opciones de ésta, así como el acceso global a ésta. Además de este control de acceso, se incorpora una opción para realizar copias de seguridad de la base de datos.

CONFIGURACIÓN.

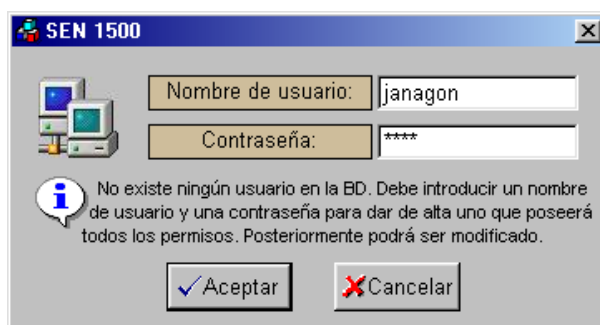
La primera vez que se ejecuta la aplicación es necesario realizar una operación de configuración de ésta. Dicha operación consiste en seleccionar de entre la lista de hospitales participantes, cuál es el hospital en

el que se está comenzando a ejecutar la aplicación. Se recomienda que el usuario sea muy cuidadoso al hacer dicha selección, y que no seleccione un hospital distinto del suyo. La pantalla de selección del hospital tiene el siguiente aspecto:

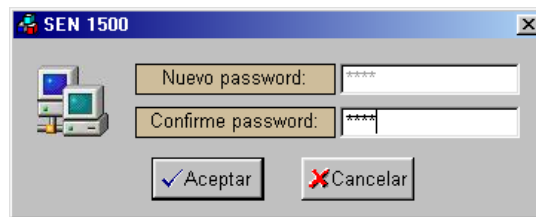


Una vez que el usuario ha seleccionado su hospital de entre la lista de hospitales, pulsando el botón de aceptar se le informará mediante una ventana de cuál es el código de hospital que se le ha asignado. El usuario deberá anotar dicho código y guardarlo, pues cada vez que desee introducir o modificar registros de pacientes de su unidad neonatal en la base de datos, deberá utilizar dicho código en aquellos puntos del programa donde se pida.

Tras realizar esta operación, el usuario debe introducir los datos del usuario inicial de la aplicación. Se necesita un nombre de usuario inicial y una contraseña inicial. La ventana que solicita dicha información tiene el siguiente aspecto:



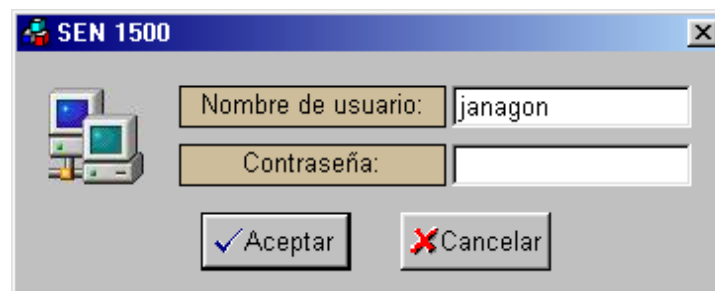
Una vez que el usuario introduce el nombre de usuario inicial y su contraseña, se le pide que confirme la contraseña que ha elegido para acceder a la aplicación:



Tras realizar estas operaciones, los datos del usuario inicial son almacenados en un lugar seguro de la base de datos, y se produce la entrada a la aplicación.

AUTORIZACIÓN.

Para poder utilizar la aplicación es necesario ser un usuario autorizado, es decir, tener un nombre de usuario y una contraseña registrados en el sistema. Al ejecutar la aplicación, aparecerá en primer lugar una ventana como ésta:

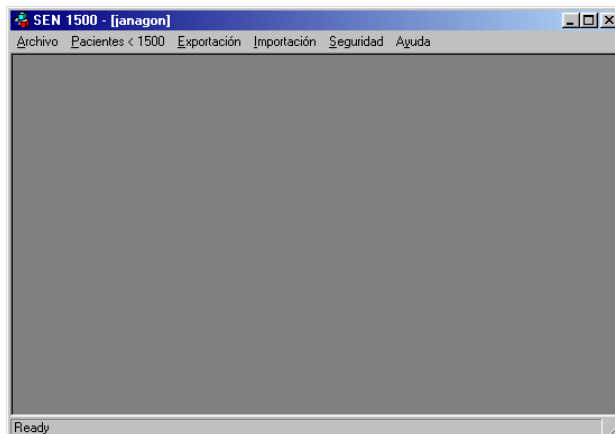


Por defecto, en el cuadro destinado a la introducción del nombre de usuario, aparece el nombre de usuario del último usuario que ha ejecutado la aplicación. El usuario ha de introducir su nombre de usuario y su contraseña. En caso de introducir un nombre de usuario que no ha sido dado de alta, el programa dará un mensaje de error y no permitirá la entrada al usuario. Si el nombre de usuario es correcto, pero se introduce una contraseña que no se corresponde con la que tiene asignado ese usuario, el programa dará también un mensaje de error y se denegará la entrada al usuario.

Entre el grupo de usuarios del sistema, habrá uno o varios que tendrán permisos para la administración de usuarios, es decir, serán los encargados de dar de alta, modificar y dar de baja usuarios autorizados a utilizar la aplicación. Estos administradores serán los únicos que al ejecutar la aplicación podrán acceder a las ventanas de seguridad, el resto de usuarios no tendrán disponible esta opción al ejecutar la aplicación. Así por ejemplo, el usuario cuyos datos se introducen la primera vez que se ejecuta la aplicación tiene todos los permisos asignados.

ENTRADA A LA APLICACIÓN.

Una vez que el usuario es validado satisfactoriamente por el sistema, se produce la entrada a la aplicación, y se abre la ventana principal de ésta, que tiene el siguiente aspecto:



El usuario tiene acceso a un menú principal, que contiene una serie de entradas de menú mediante las cuales se puede acceder a cada uno de los módulos de trabajo: [Pacientes < 1500](#), [Exportación](#), [Importación](#) y [Seguridad](#). Aparte de estos módulos principales existe una entrada de menú mediante la cual se puede acceder al presente manual de ayuda de la aplicación.

ESTUDIO PROSPECTIVO DE MORBIMORTALIDAD.

Mediante la ventana de mantenimiento del estudio prospectivo de morbilidad, el usuario puede buscar, introducir, modificar, o borrar los datos de los pacientes con los que éstos entran en el sistema. Al pulsar sobre la entrada de menú correspondiente se abre la ventana siguiente:

En la parte inferior de la ventana aparece la zona de especificación de códigos (cuatro casillas correspondientes a la clave utilizada para identificar a cada paciente: PP / HH / AA / N°) y de operaciones (cuatro botones para realizar las operaciones sobre los datos de cada paciente). Suponiendo que al ejecutar por primera vez la aplicación se haya seleccionado un hospital de la provincia de Valencia, que a éste hospital le hubiese correspondido el código de hospital 20, y que además el año de la fecha actual sea 2001, el código del paciente que se vaya a buscar o crear, posiblemente tendrá los tres valores indicados formando parte de su clave. El usuario sólo debe indicar el otro parámetro que falta de la clave del paciente (número de caso). Los valores que aparecen en la zona de especificación de códigos pueden ser modificados por el usuario si las circunstancias lo exigen (p.e. porque se desee buscar datos de un paciente registrado en un hospital distinto).

Como puede observarse en la ventana, existen cuatro posibles operaciones a realizar: búsqueda de los datos de un paciente, creación de un nuevo registro para insertar los datos de un nuevo paciente, grabación a la base de datos de los datos activos en la ventana y borrado del registro de un paciente.

Suponiendo que el usuario desea buscar los datos de morbilidad del caso número 1, del hospital cuyo código es el 20, cuya provincia es la 46 y registrado en el año 2001, deberá introducir en la casilla de número de caso (la cuarta casilla de la zona de especificación de códigos) el valor 1. Una vez hecho esto, el botón de búsqueda se habilita, y pulsando sobre él se ejecuta la consulta de datos del paciente correspondiente, sobre la base de datos de la unidad neonatal. En el caso de que el paciente con código 46/20/01/1 no hubiese sido registrado aún, la aplicación mostraría un mensaje informando de ello al usuario. Si el registro ya se hubiese hecho, los campos que se hubiesen rellenado en el momento en que se introdujeron, se mostrarán por pantalla de la forma siguiente:

The screenshot shows a software interface for a prospective study of morbidity. The window title is "SEN 1500 - Estudio prospectivo de morbilidad". The interface includes several tabs at the top labeled "Ficha 1 / 8" through "Ficha 8 / 8". Below the tabs, there are input fields for "Número de provincia" (46), "Número de hospital" (20), "Número de año" (01), and "Número de caso" (1). Other fields include "Fecha nacimiento" (17/12/2001), "Peso nacimiento" (1000 g), "Longitud" (32,5 cm), "P. craneal" (32,9 cm), "Edad gestacional" (28 semanas y 2 días), "Sexo" (Masculino), "Parto múltiple" (Sí), "Nº orden" (1), "FIV" (No), "Fallece en sala de partos" (No), "Lugar del nacimiento" (Externo), "Procedencia" (Hospital Dr. Peset de Valencia), "Fecha de ingreso en la unidad" (19/12/2001), "Edad al ingreso" (52 horas), "Cuidados prenatales" (Sí), "Visita pediátrica prenatal" (Sí), "Esteroides prenatales" (Completo), and "Antibióterapia materna parto" (No). At the bottom, there is a search bar with the code "PP / HH / AA / N°: 46 / 20 / 01 / 1" and buttons for "Buscar", "Nuevo", "Salvar", "Borrar", and "Salir".

Como puede observarse en la ventana anterior, de todos los datos posibles de morbilidad del paciente sólo son visibles de inicio un subconjunto de ellos. Si el usuario desea ver el resto de datos del paciente ha de situarse en pestañas de datos distintas de la actual. Así por ejemplo, si desea ver los datos

siguientes del paciente, deberá pulsar sobre la pestaña cuya etiqueta es 'Ficha 2 / 8' como puede observarse en la siguiente figura:

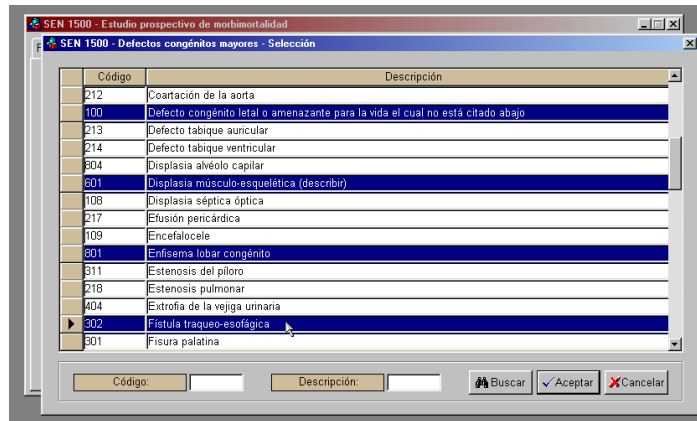
El usuario deberá moverse por el resto de pestañas de la ventana para ver el resto de datos recuperados del paciente. Puede observarse como tras realizar la búsqueda, en la parte superior derecha de la ventana aparece una lista desplegable que permite un acceso directo desde la ventana de morbilidad a las otras dos ventanas de mantenimiento de datos (factores y valoración). De este modo, si ya se han registrado los datos de factores y valoración del paciente con código 46/20/01/1, seleccionando el valor correspondiente del desplegable y pulsando sobre el botón anexo se muestran directamente dichos datos en su ventana correspondiente.

Suponiendo que el usuario desea introducir los datos de morbilidad de un nuevo paciente en la base de datos (paciente con código 46/20/01/2), en primer lugar debe introducir en las casillas de especificación de código el código asignado al paciente cuyos datos desea introducir. A continuación, al haberse habilitado el botón para crear un nuevo registro, pulsando sobre él se habilitan las pestañas para introducción de datos y se carga el código del paciente en las primeras casillas de la ficha 1:

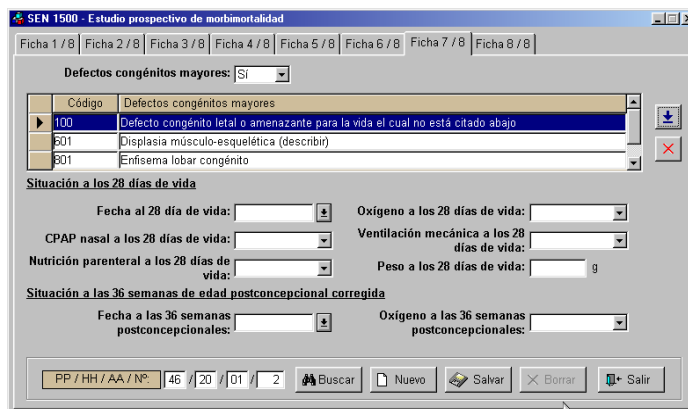
Una vez las pestañas de introducción de datos están habilitadas el usuario puede introducir los datos del paciente casilla por casilla. En casillas del tipo de peso al nacimiento, longitud, edad gestacional, edad al ingreso, procedencia, el usuario deberá especificar el valor del dato escribiendo directamente dicho valor sobre el campo. En casillas del tipo de sexo, parto múltiple, FIV, cuidados prenatales, el usuario deberá seleccionar el valor del dato pinchando sobre uno de los valores de la lista desplegable que aparece al situarse en la casilla correspondiente:

Otro tipo de casilla es aquella que tiene estructura de listado debido a que ese dato puede tener varios posibles valores simultáneos, es el caso de datos del tipo de patógenos bacterianos y anomalías congénitas. En este caso, a dichos listados se les asignan valores mediante una ventana auxiliar de la que se seleccionan los valores deseados. Así por ejemplo, la asignación de anomalías congénitas al registro con código 46/20/01/2 se haría del siguiente modo:

Como puede observarse, en primer lugar hay que indicar que sí existen defectos congénitos mayores asignables al paciente, de este modo se habilita el botón de selección de defectos congénitos (el indicado en la ventana anterior por el puntero del ratón). Una vez el usuario pulsa dicho botón se abre la ventana de selección que tiene el siguiente aspecto:



En la ventana anterior puede observarse como al pulsar sobre la fila correspondiente se han seleccionado tres defectos congénitos mayores para asignarse al paciente actual. Mediante la barra de desplazamiento vertical situada a la derecha se puede acceder al resto de defectos congénitos posibles. Una vez el usuario ha seleccionado todos los defectos congénitos del paciente, y pulsando sobre el botón de aceptar se vuelve a la ventana de estudio prospectivo de morbilidad con el listado de defectos del paciente ya rellenado:



La descripción de los defectos congénitos seleccionados puede ser modificada (como el caso del defecto con código 100, cuya descripción exacta hay que introducir) o ampliada (como el caso del defecto 601). Para ello el usuario se tiene que situar sobre el defecto a modificar y escribir en ese espacio la descripción requerida.

La asignación de patógenos bacterianos al paciente se hace de forma análoga a la de los defectos congénitos, teniendo en cuenta en este caso que la descripción de los patógenos bacterianos no puede ser modificada por el usuario.

Cada vez que se crea un registro nuevo o se modifica alguno buscado en la base de datos, y se modifican los valores en pantalla, el botón de salvar se habilita. De este modo el usuario puede guardar en la base de

datos los valores insertados o modificados. En caso de haber cambios sin salvar e intentar el usuario cerrar la ventana se avisará al usuario de que hay cambios sin salvar.

Finalmente, también es posible borrar el registro de un paciente que deba dejar de estar en la base de datos. Para ello, una vez los datos del paciente han sido cargados en pantalla, el botón de borrar se habilita. Pulsando sobre dicho botón se lleva a cabo el borrado del registro. Previamente a dicho borrado, se avisa al usuario de la operación que va a realizar para que confirme que realmente desea llevar a cabo dicha operación:

