

Influencia de la prematuridad sobre el sistema nervioso en la niñez y en la adultez

René Francisco Rodríguez Valdés¹, Liane Aguilar Fabrè¹, Hebert Luis Hernández Montiel², Josefina Ricardo Garcell³, Genaro Vega Malagón⁴, Kenia Aguilar Fabrè⁵

¹Especialista de segundo grado en Neurofisiología Clínica. Profesor e Investigador Auxiliar. Clínica del Sistema Nervioso. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Querétaro. Querétaro, México

²Doctor en Ciencias Biomédicas. Clínica del Sistema Nervioso. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Querétaro. México

³Doctora en Ciencias Médicas. Instituto de Neurobiología. Universidad Autónoma de México. México D.F., México

⁴Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor e Investigador. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Universidad Autónoma de Querétaro. Querétaro, México

⁵Especialista de segundo grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor e Investigador Agregado. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana. Cuba

Recibido: 14.05.2014. Aceptado: 24.5.2014. Publicado: 28.11.2014.

Correspondencia: Dra. Liane Aguilar Fabrè. Clínica del Sistema Nervioso. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Querétaro. Querétaro, México. Correo electrónico: lafrv@yahoo.com

Cómo citar este artículo (Estilo NLM): Rodríguez Valdés RF, Aguilar Fabrè L, Hernández Montiel HL, Ricardo Garcell J, Vega Malagón G, Aguilar Fabrè K. Influencia de la prematuridad sobre el sistema nervioso en la niñez y en la adultez. Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2015 [citado día, mes y año];5(1):40-8. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu>

© 2015 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

www.sld.cu/sitios/neurocuba – www.revneuro.sld.cu

Editor: Dr. P. L. Rodríguez García

RESUMEN

Objetivo: Revisar la influencia de la prematuridad sobre el sistema nervioso durante los primeros años de vida y posteriormente durante la adultez.

Desarrollo: Los recién nacidos pretérmino constituyen una población vulnerable. Tienen un elevado riesgo de sufrir problemas de salud, discapacidades neurológicas y trastornos de la conducta, pobre desempeño cognitivo. También cursan con un riesgo elevado de presentar parálisis cerebral y trastornos sensoriales. Por otra parte, es conocido que algunos eventos que ocurren tempranamente en la vida influyen en el desarrollo de enfermedades en la vida adulta. A largo plazo, los niños que nacieron prematuramente tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial y diabetes mellitus en la edad adulta y posiblemente, también presenten un riesgo mayor de padecer cáncer. El conocimiento de estos aspectos por parte de los profesionales permitiría una mejor comprensión de las morbilidades que presentan durante la vida los niños nacidos prematuramente.

Conclusiones: Los programas de atención, evaluación y seguimiento de niños pretérmino deben tener en cuenta el efecto de dicho evento en las diferentes etapas de la vida.

Palabras clave. Cognición. Morbilidad. Prematuro. Sistema nervioso. Trastornos psicomotores. Trastornos de la sensación.

Influence of prematurity on the nervous system in childhood and adulthood

ABSTRACT

Objective: To review the influence of prematurity on the nervous system during early life and later life.

Development: Preterm infants are a vulnerable population with high risk of health problems, neurological disabilities and behavioral disorders, poor cognitive performance, and high risk of cerebral palsy and sensory disorders. Moreover, some events that occur early in life influence in the development of diseases in adulthood. Regarding long term, preterm children have increased risk of cardiovascular disease, hypertension and diabetes mellitus in adulthood, and possibly also an increased risk of cancer. Knowledge of these aspects by professionals allows a better understanding of morbidities that occur during the life of preterm children.

Conclusions: Care programs, evaluation and monitoring of preterm infants should take into account the effect of the same in different stages of life.

Key words. Cognition. Morbidity. Nervous system. Preterm children. Psychomotor disorders. Sensation disorders.

INTRODUCCIÓN

El daño cerebral infantil se estima entre un 2-5 % de los nacidos vivos y ocurre frecuentemente como consecuencia de un insulto perinatal de origen

hipóxico-isquémico (1), el mecanismo que contribuye a este daño cerebral especialmente en los niños pre términos no es aún bien comprendido independientemente de la causa (1,2). La evolución progresiva del cerebro del niño involucra todos sus

componentes y ocurre desde la semana 6 hasta la semana 40 del embarazo. Consecuentemente, el daño cerebral perinatal ocurre de manera evolutiva e involucra componentes neuronales, fibrilares y gliales que puedan haber sobrevivido a la lesión original.

Tanto el cerebro normal como aquel que ha sufrido alguna alteración seguirán evolucionando después del nacimiento y los diferentes factores que participan en el mismo continuarán estableciendo contactos funcionales con las regiones próximas y distantes que irán transformando su organización estructural y funcional. Ambas alteraciones locales y distantes, pueden contribuir a la patogénesis de trastornos neurológicos y psicológicos (2).

Los daños que ocurren en el periodo perinatal causan entre el 55–75 % de los déficits neurológicos, predominando la prematuridad y la asfisia neonatal. Los recién nacidos pretérminos constituyen una población vulnerable, con un elevado riesgo de sufrir problemas médicos y discapacidades neuro–conductuales (3–4); incluyendo pobre desempeño cognitivo y mayores dificultades de aprendizaje, así como un riesgo elevado de presentar trastornos conductuales. Del total de niños prematuros hasta un 47 % de ellos presentan posteriormente una parálisis cerebral, 27 % muestran trastornos cognitivos importantes y los trastornos sensoriales se hallan en un 23–37 % (5–6). La mayoría de las investigaciones en infantes pretérminos se ha focalizado en la morbilidad y mortalidad de recién nacidos muy pretérminos a pesar que alrededor del 75 % de niños pretérminos nacen entre las 34–36 semanas de gestación (3–6).

Por otra parte, los eventos que ocurren tempranamente en la vida influyen en el desarrollo de enfermedades en la vida adulta. El incremento de la supervivencia a estos eventos significan un costo a largo plazo con el desarrollo de comorbilidades durante la vida adulta. Los orígenes del desarrollo de las enfermedades del adulto, también conocido como "programación", se refiere al concepto de que un insulto aplicado en un período crítico o sensible puede tener efectos a largo plazo sobre la estructura o función de un organismo (7). Esto es particularmente cierto en los niños nacidos prematuramente y que sobreviven a las múltiples complicaciones y eventos adversos a los que se enfrentan en las Unidades de Cuidados Intensivos neonatales. A largo plazo, los niños que nacieron prematuramente tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial y diabetes mellitus en la edad adulta y, posiblemente, también presenten un riesgo mayor de padecer cáncer (8–9). Las complicaciones médicas asociadas a la prematuridad también presagian discapacidades

educacionales y ocupacionales futuras, incluso más allá de la infancia tardía. Según un estudio sueco, el nacimiento prematuro guarda relación con una menor posibilidad de completar estudios universitarios y salarios más bajos (10).

La presente revisión tiene como objetivo profundizar en la influencia que tiene la prematuridad durante los primeros años de vida y posteriormente durante la vida adulta.

Estrategia de búsqueda y criterio de selección

Se realizó la búsqueda en PubMed/MEDLINE utilizando los siguientes términos y frases (combinando dos) y se utilizó el operador booleano "AND": *"prematurity, child, adolescence, cognitive, sensorial impairment, comorbidities, adults, risk factor, low weight"*. Se establecieron los siguientes límites: *"only items with links to free full text, Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Review, English, Spanish, published in the last 10 years"*.

En algunas oportunidades se incluyeron publicaciones citadas en los artículos seleccionados inicialmente, independientemente del año de publicación, siempre que presentaran información vigente y de importancia para el desarrollo de la revisión. Se utilizaron como referencias solamente aquellos artículos en que se pudo revisar el texto completo y se descartaron los que se consideraron con deficiencias metodológicas importantes, los que no fueron adecuados al tema específico, o que presentaran información ofrecida de manera suficiente en otros considerados de mayor calidad o actualización.

Aspectos generales de la prematuridad

El prematuro es definido como el recién nacido cuya edad gestacional (EG) es inferior a 37 semanas (pretérmino) y de peso inferior a 2500 g. En función de la EG se puede clasificar el prematuro en: prematuro moderado, que tiene una EG entre 36–31 semanas; prematuro extremo, con una EG entre 30–28 semanas y prematuro muy extremo, que nace antes de las 28 semanas. El peso del prematuro moderado, extremo y muy extremo suele ser inferior a 2500 g, 1500 g y 1000 g, respectivamente. Si bien es cierto que el parto y el nacimiento pretérmino pueden producirse en cualquier embarazo, también es cierto que algunas mujeres son más propensas que otras. Se han identificado diversas características demográficas asociadas a un mayor riesgo de nacimiento prematuro. El antecedente personal de nacimiento prematuro constituye el principal factor de riesgo del parto pretérmino espontáneo. Las mujeres con antecedentes de nacimiento prematuro presentan un riesgo considerablemente mayor de que esto se repita, la gestación multifetal (gemelos, trillizos o

más), el bajo nivel socioeconómico, la ascendencia afroamericana (aunque puede resultar difícil separar los factores étnicos de los socioeconómicos), el peso extremo (bajo peso u obesidad), la edad extrema (<16 años o >35 años), el tabaquismo, el estrés, la infección del tracto genital, la rotura prematura de las membranas, la hemorragia anteparto, la insuficiencia cervical, y las anomalías uterinas congénitas. Los mecanismos por los que las características demográficas de la madre están relacionados con el nacimiento prematuro se desconocen (11). Los motivos más comunes del parto pretérmino iatrogénico son la preeclampsia y otros trastornos médicos padecidos durante el embarazo, el retraso del crecimiento intrauterino, las anomalías congénitas y los traumatismos (12).

El nacimiento prematuro se da en 1 de cada 10 embarazos. En el mundo se producen anualmente alrededor de 13 millones de nacimientos prematuros. Las cifras aproximadas de incidencia son: 11 % en América del Norte, 5,6 % en Oceanía y 5,8 % en Europa. En Estados Unidos, como media, nace un bebé prematuro cada minuto. Desde el año 1990, por motivos que no acaban de comprenderse, la tasa mundial de nacimientos prematuros ha aumentado un 14 % aproximadamente. El incremento experimentado durante la última década puede explicarse, en parte, por el número cada vez mayor de nacimientos prematuros iatrogénicos, la resucitación cada vez más agresiva de recién nacidos muy prematuros, el aumento de la edad materna y el incremento de los índices de aplicación de tecnologías de reproducción asistida y de gestaciones múltiples relacionadas con el uso de estas tecnologías. Además, los embarazos simples de mujeres que recurren a la fertilización in vitro presentan un mayor riesgo de nacimiento prematuro (13).

La prematuridad es una condición compleja debido a la interacción de múltiples factores (genéticos, ambientales, maternos y fetales). La población de infantes pretérminos es muy heterogénea respecto a su etiología, complicaciones y pronóstico. Aunque ésta fue inicialmente definida por el peso al nacer (<2500 g) y ahora por la edad gestacional (<37 semanas), la característica que define la prematuridad es un desarrollo inmaduro para la vida extrauterina. Los niños pretérminos al nacer muestran un amplio rango de anomalías neuromotoras las cuales en ocasiones pueden persistir y acompañarse de un retardo y/o trastorno motor así como también un trastorno motor fino, déficit visuo-espacial, alteraciones en la función ejecutiva, visuo-perceptual y problemas con la ejecución motora. Los trastornos motores en estos

niños pueden ir desde una parálisis cerebral ligera-severa, hasta un trastorno motor funcional ligero denominado disfunción neuromotora (DN) o trastorno en el desarrollo de la coordinación. Para muchos de estos pacientes el trastorno motor es menos discapacitante que las alteraciones asociadas a ellos (esfera ejecutiva, trastornos cognitivos y motor fino) (4).

Prematuridad y anomalías anatomo-funcionales cerebrales

El sistema nervioso central, en general, durante el último trimestre de la gestación y el primer mes de vida neonatal cambia su forma macroscópica cada semana. Así, la valoración de la existencia de alteraciones debe realizarse siempre teniendo en cuenta lo esperado para una determinada edad, lo que recientemente se ha visto facilitado por estudios que han permitido obtener patrones de normalidad del desarrollo encefálico, en infantes vivos, prematuros y a término. Estas investigaciones han mostrado diferencias en los volúmenes encefálicos y en la mielinización, de acuerdo a la edad gestacional al momento del nacimiento (14).

Durante el segundo e inicios del tercer trimestre de gestación ocurren una serie de eventos complejos e interrelacionados, que posibilitan el correcto desarrollo cerebral. Estos eventos incluyen: la migración neuronal, la proliferación de células gliales, la formación de axones y espinas dendríticas, el establecimiento de sinapsis, la mielinización, la muerte celular programada y la estabilización de las conexiones corticales. La estabilización de dichas conexiones trae consigo una reducción en la densidad de sinapsis existentes, lo cual permitirá un manejo más eficiente de la información (14).

Este proceso madurativo es controlado genéticamente con interacciones precisas en el ambiente intrauterino normal. Sin embargo, en un ambiente extrauterino, con obvias diferencias fisiológicas (por ej.: mayores intensidades de estimulación), este proceso puede ser objeto de importantes modificaciones: la respuesta cerebral será regionalmente específica y dependerá del momento concreto del periodo gestacional en que actuó el agente causal, y de la naturaleza y la duración de los posibles agentes lesivos. Las anomalías cerebrales producidas podrían contribuir a explicar los problemas cognitivos, conductuales y emocionales que aparecen a largo plazo en los niños prematuros (15).

Diversas investigaciones cuantitativas utilizando estudios de neuroimagen cerebral, señalan al igual que Peterson et al (15) que los niños prematuros al

nacer muestran anomalías anatómicas cerebrales, las cuales consisten en una reducción de la sustancia gris cortical, esencialmente en regiones parieto-occipitales y en menor extensión, en ambas cortezas sensorio-motoras. Todas estas alteraciones estructurales se correlacionan significativamente con medidas de desarrollo cognitivo obtenidas a los 20 meses de edad corregida. Por tanto, al predecir las consecuencias adversas a largo plazo se permite de manera concomitante identificar los sujetos que podrían beneficiarse de las intervenciones terapéuticas tempranas. Se ha descrito la presencia en la sustancia blanca de una ligera asimetría en las regiones parieto-occipitales, las cuales fueron mayores en el hemisferio izquierdo y menores en el hemisferio derecho (5).

Las anomalías funcionales presentes en los niños prematuros sugieren que durante las primeras semanas de vida postnatal los mismos presentan un descenso del flujo sanguíneo cerebral dado por una disminución en el volumen de sangre que entra y sale del cerebro por unidad de tiempo. No obstante, al comparar la velocidad del flujo con respecto a fetos de la misma edad que permanecen en el útero la misma está aumentada, lo cual acompañado de la inmadurez y fragilidad de los vasos del cerebro prematuro, podría contribuir a la aparición de hemorragias en la matriz germinal que tapiza los ventrículos laterales (15). Otros estudios señalan que en los niños prematuros el flujo sanguíneo depende pasivamente de la presión sanguínea sistémica, con una notable variabilidad en función de las fluctuaciones de la tensión arterial sin capacidad de autorregulación, de esta forma la ocurrencia de descenso de la presión arterial (16) situarían al cerebro del prematuro en una situación de riesgo para sufrir un accidente hipóxico-isquémico.

Los avances dados en las neuroimágenes han contribuido a la identificación de diversas malformaciones congénitas permitiendo además establecer la correlación entre las alteraciones cognitivas con el substrato de la lesión (17). Concretamente la resonancia magnética (RM) estructural, es la mejor técnica actual para mostrar la anatomía de la sustancia blanca y gris, lo cual con el desarrollo del análisis volumétrico en los últimos años permite la detección de atrofias regionales muy sutiles. Al igual que en la etapa neonatal, a la edad de 8 años se han cuantificado reducciones de la sustancia gris cortical, especialmente en la región sensorio-motora, pero también se ha visto afectado la corteza premotora, parieto-occipital y temporal medial, así como el cerebelo (15,5).

La afectación de la sustancia blanca se observa más claramente en estas edades, relacionada con el más tardío desarrollo de los acúmulos de mielina (18). Concretamente existe una atrofia del cuerpo calloso de alrededor del 35 %, más notable en la parte media del cuerpo y en el istmo (5). En cuanto a las estructuras subcorticales existe una reducción del 30 % en el volumen de la amígdala y de un 12 % en los ganglios basales, predominantemente las partes motoras (15).

Prematuridad, crecimiento y composición corporal

Es sabido que los nacidos prematuramente experimentan un pobre crecimiento en los primeros meses de vida. Sin embargo, esto puede suceder durante los primeros 2 a 3 años de vida y aun hasta la adolescencia (19). A los 20 años de edad los varones nacidos extremadamente pretérmino son pequeños al compararlos con sus pares en edad. La rápida ganancia de peso en los primeros meses de vida ha sido asociada con incremento de la adiposidad y obesidad en la adultez (20).

Roggero et al (21) han demostrado que los bebés prematuros muestran un aumento del porcentaje de la masa de grasa al llegar a la edad corregida y han logrado recuperar las reservas de grasa y el retraso del crecimiento extrauterino durante el primer mes de edad corregida. Pero, este rápido aumento de peso podría conllevar el desarrollo de obesidad en la edad adulta. Pocos estudios han examinado el impacto de la prematuridad, la trayectoria de crecimiento y la nutrición temprana de estos niños en la sensibilidad a la insulina en niños mayores y adolescentes. Aunque se ha sugerido que los bebés prematuros pueden ser más propensos a desarrollar resistencia a la insulina en la adultez, se necesitan de estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos.

Prematuridad y trastornos cognitivos

Los niños pretérminos presentan un rango de inteligencia normal, pero con valores medios inferiores a los que presentan los niños a término aún después de ser ajustado por estado socioeconómico y el trastorno o daño neurológico (22-23). El trastorno cognitivo es la discapacidad más común en estos niños y su prevalencia se incrementa con la disminución de la edad gestacional y el peso al nacer (24-25). Los estudios realizados reportan que entre un 8-11% de los niños nacidos entre las 28-32 semanas de gestación y entre un 14-54 % de los niños que nacieron entre las 26-28 semanas de gestación tuvieron puntajes cognitivos por debajo de las dos desviaciones estándar en comparación con sólo 1-

2% de los sujetos controles nacidos a término (26–28).

Los test de inteligencia evalúan múltiples procesos cognitivos. Muchos niños pretérminos con coeficiente de inteligencia normal tienen problemas con la atención, memoria, procesamiento complejo del lenguaje, razonamiento no verbal, habilidades visoperceptuales y/o en las funciones ejecutivas que interfieren en el aprendizaje, la conducta y su rendimiento escolar (23,29,30).

La dificultad en el procesamiento complejo del lenguaje hace que el niño le sea más difícil comprender y seguir los contenidos en la escuela, las alteraciones tempranas del lenguaje elevan el riesgo de que posteriormente aparezcan dificultades en el aprendizaje principalmente en la lectura y la escritura. Estas alteraciones se ven incrementadas por las alteraciones visuoespaciales, visuperceptuales y las funciones motoras finas frecuentes en estos niños. Los niños nacidos antes de las 28 semanas de gestación muestran una velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, flexibilidad mental menor, mayores dificultades en la organización y planeamiento de secuencia de acciones en comparación con los nacidos después de las 28 semanas de gestación (31).

Entre el 25–40 % de los niños pretérminos con peso al nacer por debajo de 1000 g tienen dificultades en el aprendizaje especialmente de las matemáticas y la lectura y entre el 50–70 % de ellos requieren una educación especial (32).

Los problemas conductuales son más comunes en niños pretérminos que en controles a término, con una elevada prevalencia del déficit de atención e hiperactividad, conductas antisociales, ansiedad y depresión (33). Un metaanálisis reciente de 9 estudios sobre problemas conductuales en niños nacidos pretérmino encontró que los problemas de atención fueron más pronunciados en niños muy pretérminos y/o peso al nacer por debajo de 1500 g (31). De manera general los niños pretérminos en ocasiones tienen problemas de atención sin hiperactividad y sin disrupción de la conducta o trastorno de la misma (34).

La investigación de las funciones ejecutivas en niños prematuros es relativamente escasa, principalmente en las edades tempranas. Son la edad escolar y la adolescencia las etapas más frecuentemente estudiadas mediante tareas visuoespaciales, perceptivas, del desarrollo del lenguaje o aspectos conductuales; algunas de las cuales evalúan funciones ejecutivas como la inhibición, la memoria de trabajo, la atención selectiva y sostenida mostrando diferencias en su funcionamiento durante la edad escolar en niños

prematuros que no presentaron complicaciones graves.

Las diferencias entre niños nacidos a término y prematuros sin alteraciones neurológicas no son exclusivas de la puntuación intelectual sino también en su funcionamiento ejecutivo. Esto supone una mayor vulnerabilidad en el desarrollo neurobiológico del cerebro del prematuro, especialmente los circuitos prefrontales dorso laterales. Debido al papel de las funciones ejecutivas en el aprendizaje, las numerosas dificultades cognitivas se interpretan como dificultades cognitivas en términos de disfunción ejecutiva con repercusión en el mantenimiento de la atención, la hiperactividad y los problemas de aprendizaje (35–41).

El pronóstico sobre el desarrollo cognitivo de los recién nacidos prematuros es muy variable. En este sentido se ha demostrado que existe una clara relación entre la prematuridad y un bajo rendimiento cognitivo y escolar en la niñez (42,43,17). Algunos estudios han demostrado que los adolescentes nacidos prematuros, al ser comparados con niños controles, presentan un rendimiento menor en funciones cognitivas específicas, y que un 15–20 % de los adolescentes con este tipo de antecedentes necesitan refuerzo extraescolar y/o han repetido un curso académico (44–46).

Prematuridad y trastornos sensoriales

La retinopatía de la prematuridad continúa siendo la causa principal de trastorno visual severo (47). La miopía y el estrabismo son comunes en el niño pretérmino y generalmente necesitan terapias de intervención. La incidencia de trastornos auditivos en pretérminos varía entre 1–11 %. Dada la importancia de estas esferas sensoriales para el aprendizaje resulta importante su diagnóstico temprano. En la actualidad, con los programas de pesquisa auditiva universal, todos los niños que son investigados en el período neonatal que presenten algún factor de riesgo para el desarrollo de futuras pérdidas auditivas deben ser reevaluados ante la presencia de un retardo en el lenguaje. Los déficits visuales y auditivos son dos de las secuelas que más pueden afectar a la calidad de vida de los niños prematuros.

Prematuridad y trastornos de la audición

La audición debe valorarse en todo niño prematuro. Habitualmente se incluyen en protocolos de detección precoz de hipoacusia, ya que la prematuridad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de pérdidas auditivas. En algunos hospitales y países estos protocolos son universales, es decir, todos los niños al nacer son incluidos en el protocolo para hacer despistaje de la

hipoacusia, mediante las emisiones otoacústicas, si fallan esta prueban o tienen factores de riesgo, como es el caso de los niños prematuros, se realizan además Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC).

La hipoacusia se clasifica en 4 grados: leve (pérdidas de 21 a 40 dB); moderada (pérdidas entre 41–70 dB); grave (pérdidas de 71 a 90 dB), y profunda (pérdidas mayores a 90 dB). La presencia de hipoacusia es más frecuente a menor edad de gestación (28). Vohr et al encontraron en un estudio multicéntrico una tasa de hipoacusia de cualquier grado del 11 % a los 18–22 meses de edad corregida en niños prematuros de 24 a 28 semanas de gestación; el 3 % necesitaba algún tipo de ayuda para paliar el déficit auditivo (48). Cifras similares a las encontradas en el estudio EPICURE, realizado en niños extremadamente prematuros a los 6 años de edad: el 10 % de los niños presenta algún grado de déficit auditivo y el 3 % presentan hipoacusia profunda (49). Jiang et al realizaron PEATC a una cohorte de niños muy prematuros a las 37–42 semanas de edad corregida, obteniendo un resultado alterado en el 27 % de los niños (50).

Prematuridad y trastornos de la visión

En el estudio EPIPAGE presentaron déficits visuales de más de 3 dioptrías un 2,7 %, frente al 0,3 % en el grupo control de niños a término (28). En el estudio EPICURE, el 15 % de los niños prematuros (por debajo de 26 semanas de gestación) recibieron crioterapia o tratamiento con láser en el periodo neonatal, un 2 % estaban ciegos en el seguimiento a los 6 años, el 5 % tenían déficit visual severo y el 29 % presentan estrabismo o defectos de refracción (49). En el grupo del *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD), el 9 % presenta algún problema visual a los 18–22 meses de edad corregida y el 3 % están ciegos (51).

Los defectos de refracción (hipermetropía, miopía, astigmatismo y anisometropía) a los 10 años son 4 veces más frecuentes en prematuros que en niños a término y los niños que recibieron crioterapia por retinopatía de la prematuridad (ROP) son los que tienen más riesgo de presentarlos (52). O'Connor et al encuentran a los 11 años una prevalencia de enfermedad oftalmológica (estrabismo, miopía, defectos en la visión de los colores y defectos en el campo visual) del 50,8 % en prematuros de menos de 1700 g de peso al nacer frente al 19,5 % en niños a término. Esta enfermedad se asocia a la prematuridad *per se* y a la presencia de ROP estadios 3 y 4; pero la presencia de estadios iniciales de ROP con resolución favorable es factor de riesgo de desarrollar estrabismo (53). La agudeza visual de los prematuros es en conjunto bastante

buena, pero inferior a la de los niños a término. El 2 % de los prematuros está impedido porque su agudeza visual es muy baja (<20/60). Los niños tratados con crioterapia por ROP son los que tienen más probabilidad de presentar déficits visuales graves, pero no sólo ellos, ya que la prematuridad en sí misma está asociada con una reducción de la agudeza visual a los 10 años de vida (54).

También el estrabismo es más frecuente a los 10 años en niños prematuros que en los niños a término (16 % frente a 3 %). Los factores de riesgo descritos para desarrollar estrabismo son anisometropía a los 6 meses, defectos de refracción mayores de 3 dioptrías y alteraciones neurológicas (55).

Tal y como hemos descrito, los estudios reflejan que los prematuros tienen más probabilidades de desarrollar problemas visuales a largo plazo. Algunos de los factores de riesgo encontrados son: ROP que requiere crioterapia, complicaciones neurológicas y presentar anisometropía y/o astigmatismo a los 2,5 años. Los niños que presentan estos factores de riesgo deben tener un seguimiento oftalmológico estrecho. Pero los prematuros que no tienen estos factores de riesgo también deben ser evaluados, al menos una vez, por un oftalmólogo (55). Esta evaluación podría ser útil a los 2,5 años porque, según Larsson et al el hecho de presentar a esa edad astigmatismo de 1 o más dioptría y anisometropía de 2 o más dioptrías, es un factor predictivo de desarrollar a los 10 años un mayor grado de astigmatismo o anisometropía respectivamente e independiente del grado de retinopatía (54).

Hay una creciente evidencia de que las alteraciones visuales de los niños prematuros, sin secuelas neurológicas mayores, se asocian a déficits motores, déficits cognitivos (peores puntuaciones en test de inteligencia Wechsler) y a menor perímetro cefálico. El hecho de que dichas alteraciones no se relacionen con los hallazgos en las ecografías cerebrales neonatales hace que se especule con la posibilidad de que la causa sea una lesión difusa de la corteza cerebral y no una lesión focal. Los resultados de Hellgren et al apoyan esta teoría ya que han realizado una RM a prematuros a los 15 años de edad y encuentran que el 47 % de los niños con déficits visuales presentan disminución de la sustancia blanca periventricular y el 33 % además tienen dificultades de aprendizaje (56).

Prematuridad y comorbilidades en la edad adulta

El parto prematuro se acompaña de una interrupción de la organogénesis normal de múltiples sistemas de órganos, incluyendo los pulmones, el páncreas, el riñón y el árbol vascular (57–58). Esto es particularmente cierto para el bebé que nace antes de tiempo y que está expuesto a un ambiente no-fisiológico, como la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Una asociación inversa entre la edad gestacional y el riesgo de hipertensión en la adultez ha sido reportada en sujetos nacidos de forma prematura lo cual refleja una alteración en el desarrollo del árbol vascular debido a la interrupción de la angiogénesis (59–60). El compromiso de la función endotelial trae consigo una alteración en la relajación endotelial así como un déficit de elastina. Ambos factores son parcialmente responsables de las alteraciones en la estructura vascular lo cual representa un factor de riesgo temprano para el desarrollo de hipertensión en sujetos nacidos pretérmino. Un aumento de la rigidez arterial, demostrada por una dilatación mediada por flujo reducido, se puede encontrar más como una característica específica del fenotipo vascular de estos sujetos. El incremento del riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial es también mediado por una disminución de la densidad de las arteriolas y un incremento de la rarefacción capilar. El trastorno de la angiogénesis es reflejado también en el hallazgo de alteraciones en las arterias de la retina de manera independiente a la presencia de retinopatía de la prematuridad (59).

Se debe tener en cuenta además, que el bajo peso al nacer se asocia a una reducción en el diámetro arterial de los grandes vasos. Por este hecho, los sujetos nacidos pretérmino presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cerebrovasculares, enfermedad coronaria y gloméruloesclerosis.

Prematuridad y enfermedad renal

El riñón es otro órgano cuyo desarrollo se ve afectado por la prematuridad (62). La nefrogénesis se completa alrededor de las 34–36 semanas de gestación, por lo cual los niños pretérminos nacen con un número menor de nefronas. Se ha propuesto que la pérdida masiva temprana de nefronas puede causar una hiperfiltración glomerular temprana de nefronas residuales reconocido marcador temprano de enfermedad renal, proteinuria y daño renal progresivo (62).

Se ha observado la reducción de la vascularización del riñón del pretérmino. El conjunto de estos hallazgos sugiere que el niño pretérmino puede ser susceptible al daño renal agudo hipóxico y al daño causado por las drogas potencialmente tóxicas a

que son sometidos los mismos. Como consecuencia del daño permanente en los transportadores de sodio y urato se produce tardíamente una hipertensión arterial sensible al sodio y al ácido úrico en la relación con la disfunción endotelial. Mientras, la disfunción tubular puede incluir la aparición de proteinuria, hipercalciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria y finalmente la ocurrencia de litiasis renal temprana (62).

Prematuridad y enfermedad respiratoria

Las enfermedades respiratorias crónicas (63–64) son una de las secuelas del nacido prematuramente, particularmente aquellos niños que padecieron displasia broncopulmonar (DBP). La DBP fue definida inicialmente como una dependencia al oxígeno después de las 36 semanas de edad postconcepcional debido al modo de ventilación empleado (62).

Hoy en día la DBP se observa en niños que no presentaron dificultad respiratoria o la misma fue muy ligera. Por esto se plantea la hipótesis que la misma se debe a un trastorno en el desarrollo primario durante el cual el pulmón no alcanza su complejidad estructural derivando en una disminución en el área de superficie para el intercambio gaseoso (64).

Aunque la función pulmonar mejora con la edad, una limitación en el flujo persiste en los niños con DBP. En adolescentes nacidos prematuramente se ha encontrado una reducción del flujo espiratorio forzado entre un 25–75 % de la capacidad vital forzada. Dichos hallazgos sugieren la presencia de una obstrucción al flujo aéreo distal comparado con controles, reportándose además un empeoramiento en el flujo entre los 8–18 años de edad y una prevalencia elevada de asma bronquial (63).

CONCLUSIONES

La tasa de prematuridad se incrementa en casi todos los países, y el uso de las técnicas modernas ha permitido la supervivencia de muchos neonatos pretérminos. Estas condiciones pueden implicar cambios en las cifras de morbilidad, debido fundamentalmente a las alteraciones en la organogénesis normal de múltiples órganos.

Las alteraciones descritas hacen susceptibles a los niños pretérminos al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, renales, respiratorias, metabólicas, y por supuesto a un amplio rango de discapacidades del neurodesarrollo en diferentes etapas de la vida. Todo lo anterior conlleva a un incremento en los costos de los sistemas de salud para su atención, evaluación y seguimiento a largo plazo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ferriero D. Neonatal brain injury. *N Engl J Med*. 2005;351(19):1985–95.
- Gäddlin PO, Finnström O, Samuelsson S, Wadsby M, Wang C, Leijon I. Academic achievement, behavioural outcomes and MRI findings at 15 years of age in very low birthweight children. *Acta Paediatr*. 2008 Oct;97(10):1426–32.
- Clark C, Woodward L. Neonatal cerebral abnormalities and later verbal and visuospatial working memory abilities of children born very preterm. *Dev Neuropsychol*. 2010;35:622–42.
- Taylor HG, Klein N, Minich NM, Hack M. Middle-school-age outcomes in children with very low birth weight. *Child Dev*. 2000;71(6):1495–511.
- Peterson B, Anderson AW, Ehrenkranz R, Staib LH, Tageldin M, Colson E, et al. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlate in term and preterm infants. *Pediatrics*. 2003;111(5):939–48.
- Fraello D, Maller-Kesselman J, Vohr B, Katz KH, Kesler S, Schneider K, et al. Consequence of preterm birth in early adolescence: the role of language on auditory short-term memory. *J Child Neurol*. 2011;26:738–42.
- Saigal S. Functional outcomes of very premature infants into adulthood. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014 Apr;19(2):125–30.
- Kajantie E, Hovi P. Is very preterm birth a risk factor for adult cardiometabolic disease?. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014 Apr;19(2):112–7.
- Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007;110:405–15.
- Lindström K, Winbladh B, Haglund B, Hjern A. Preterm infants as Young adults: a Swedish national cohort study. *Pediatrics*. 2007;120(1):70–7.
- Stout MJ, Goentzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. First trimester serum analytes, maternal characteristics and ultrasound markers to predict pregnancies at risk for preterm birth. *Placenta*. 2013 Jan;34(1):14–9.
- Haas DM. Preterm birth. *Clin Evid*. 2006;15:1966–85.
- Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirievic Z, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ*. 2012;344:e896.
- Skiöld B, Vollmer B, Böhm B, Hallberg B, Horsch S, Mosskin M, et al. Neonatal magnetic resonance imaging and outcome at age 30 months in extremely preterm infants. *J Pediatr*. 2012 Apr;160(4):559–66.
- Peterson BS. Brain Imaging studies of the anatomical and functional consequences of preterm birth for human brain development. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Dec;1008:219–37.
- De Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2011;59:226–34.
- Peterson B, Vohr B, Staib L, Cannistrac CJ, Dolberg A, Schneider KC, et al. Regional Brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA*. 2000;284:1939–47.
- van Wezel-Meijler G, van der Knaap MS. [Diagnostic imaging of brain maturation in premature infants]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001 Mar 3;145(9):410–7.
- Hack M. Adult outcomes of preterm children. *J DevBehavPediatr*. 2009;30:460–70.
- Kerkhof GF, Hokke AC. Rate of neonatal weight gain and effects on adult metabolic health. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(11):689–92.
- Roggero P, Gianni ML, Liotto N, Taroni F, Orsi A, Amato O, et al. Rapid recovery of fat mass in small for gestational age preterm infants after term. *PLoS One*. 2011;5:e14489.
- Lund LK, Vik T, Lydersen S, Lohaugen GCC, Skranes J, Brubakk AM, et al. Mental health, quality of life and social relations in young adults born with low birth weight. *Health Qual Life Outcome*. 2012;10:145–56.
- ML Charkaluk, P. Truffert, A Fily, PY Ancel, V Pierrat and Epipage Study Group. Neurodevelopment of children born very preterm and free of severe disabilities: The Nord-Pas Calais Epipage cohort study. *Acta Paediatrica*. 2010;99(59):684–9.
- Stoinska B, Gadzinowski J. Neurological and developmental disabilities in ELBW and VLBW: follow-up at 2 years of age. *J Perinatol*. 2011 Feb;31(2):137–56.
- Ewisglas-Kupurus N, Hille ETM, Duivenvoorden HJ, Finken MJJ, Wit JM, Van Buuren S, Van Goudovere JB, Verloove-Vanhorick. Intelligence of very preterm or very low birthweight infants in young adulthood. *Arch Dis Child Fetal*. 2009;94(3):196–200.
- Bode MH, D'Eugenio DBD, Forsyth N, Coleman J, Gross SJ. Outcome of extreme Prematurity: A Prospective Comparison of 2 Regional Cohorts Born 20 years apart. *Pediatrics*. 2009;124(93):866–74.
- Doyle LW, Anderson PJ. Adult outcome of extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(2):342–51.
- Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, Andre M, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care for 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2008;371:813–20.
- Aarnoudse-Moens CSH, Smidts DP, Oosterlaa J, Duivenvoorden HJ, Weiglas KN. Executive Function in very preterm children at early School age. *J. Abnorm Child Psychol*. 2009;37:981–93.
- Mulder H, Pitchford NJ, Marlow N. Processing speed and working memory underlie academic attainment in very preterm children. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010 Jul;95(4):F267–72.
- Aarnoudse-Moens CSH, Weiglas-Kuperus N, Vangoudoever JB, Oosterlaan J. Meta-Analysis of Neurobehavioral Outcomes in very Preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009;124(2):717–28.
- McGowan JE, Alderdice FA, Valerie A. Johnston L. Early Childhood Development of Late-Preterm Infants: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2011;127(6):1111–24.
- Stahlmann N, Rapp M, Herting E, Thyen U. Outcome of extremely premature infants at early school age: health-related quality of life and neurosensory, cognitive, and behavioral outcomes in a population-based sample in northern Germany. *Neuropediatrics*. 2009 Jun;40(3):112–9.
- Aarnoudse-Moens CS, 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.
- Li J, Olsen J, Vestergaard M, Obel C. Low apgar scores and risk of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2011 May;158(5):775–9.
- Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the preterm infant. *PediatrClin North Am*. 2009;56(3):631–646.
- Espy KA, Stalets MM, McDiarmid MM, Senn E, Cwik MF, Hamby A, et al. Executive functions in preschool children born preterm: application of cognitive neuroscience paradigms. *Child Neuropsychol*. 2002;8:83–92.
- Bohm B, Smedler AC, Forsberg H. Impulse Control working memory deficits in children at ages 3–4 who were low birth weight preterm infants. *Neuropsychology*. 2004;18:673–8.
- Bayless S, Stevenson J. Executive function in school-age children born very prematurely. *Early Hum Dev*. 2007;83:247–54.
- Salt A, Redshaw M. Neurodevelopmental follow-up after preterm birth: follow up after two years. *Early Hum Dev*. 2006;82:185–97.

41. Sastre RS. Prematuridad: Análisis y seguimiento de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol.* 2009;48 (supl 2):S113–S118.
42. Burguet A, Monnet E, Roth P, Him F, Vovaillet C, Lecourt-Cucret M, et al. Neurodevelopmental outcome of premature infants born at less than 33 weeks of gestational age and not cerebral palsy at the age of 5 years. *Arch Pediatr.* 2000;7:357–68.
43. Ment LR, Vohr B, Allan W, Kotz KA, Scheneider KC, Westerveled M, et al. Change in cognitive function overtime in very low–birth weight infants. *JAMA.* 2003;289:705–11.
44. Gimenez M, Junqué C, Norberhaus A, Caldú X, Salgado P, Bargallo N, et al. Hippocampal greymatter reduction associated with memory deficits in adolescents with history of prematurity. *Neuroimage.* 2004;23:869–77.
45. Taylor HG, Minich N, Banger B, Filipek PA, Hack M. Long-term neuropsychological outcomes of very low birth weight: associations with early risk for periventricular brain insults. *JINS.* 2009;10:987–1004.
46. Gimenez M, Junqué C, Norberhaus A, Botet F, Borgallo N, Mercader JM. Correlatives of thalamic reductions with verbal fluency impairment in those born prematurely. *Neuroreport.* 2006;17:463–6.
47. Hellström A, Smith L, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013;382:1445–57.
48. Vohr BR, Widen JE, Cone-Wesson B, Sininger YS, Gorga MP, Folsom RC, et al. Identification of neonatal hearing impairment: characteristics of infants in the neonatal intensive care unit and well-baby nursery. *Ear Hear.* 2000 Oct;21(5):373–82.
49. Neil Marlow, DW Dieter Wolke, Melanie A Bracewell and Muthanna Samara Neurologic and Developmental Disability at six years of age extremely Preterm Birth. *N Eng J Med.* 2005;352:9–19.
50. ZD Jiang, Brosi DM, Wilkinson AR. Hearing Impairment in preterm very low birth weight babies detected at term by brainstem auditory evoked response. *Acta Paediatrica.* 2001;90(129):1411–5.
51. Vohr BR, Wright LL, Dusick AD, Mele I, Verter J, Steichen J, Simon NP, Wilson DC, et al. Neurodevelopmental and functional outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants in the NICHD Neonatal Network 1993–1994. *Pediatrics.* 2000;105(6):1216–26.
52. Larsson EK, Rydberg AC, Holmström GE. A population-based study on the visual outcome in 10 years–old Preterm and full–term children. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(6):825–32.
53. O'connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Moseley MJ, Ratib S, et al. Long term ophthalmic Outcome of low Birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2002;109(1):12–8.
54. Larsson EK, Holmström GE. Development of astigmatism and anisometropia in preterm children during the first 10 years of life. A population–based study. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(11):1608–14.
55. Holmström GE, Larsson EK. Long-term follow-up of visual functions in prematurely born children—a prospective population-based study up to 10 years of age. *J AAPOS.* 2008 Apr;12(2):157–62.
56. Hellgren K, Hellström A, Jacobson L, Flodmark O, Wadsby M, Martin L. Visual and cerebral sequelae of very low birth weight in adolescents. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007 Jul;92(4):F259–64.
57. Shah MM, Sampogna R, Sakurai H, Bush KT, Nigam SK. Branching morphogenesis and kidney disease. *Development.* 2004;131:1449–62.
58. Shi W, Bellusci S, Warburton D. Lung development and adult lung diseases. *Chest.* 2007;132:651–6.
59. Norman M. Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2008;97:1165–72.
60. Norman M. Preterm birth—an emerging risk factor for adult hypertension? *Semin Perinatol.* 2010 Jun;34(3):183–7.
61. Abitbol CL, Rodríguez MM. The long–term renal and cardiovascular consequences of prematurity. *Nat Rev Nephrol.* 2012;28:265–74.
62. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long–term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet.* 2013;382:273–83.
63. Ali K, Greenough A. Long–term respiratory outcome of babies born prematurely. *The Adv Respir Dis.* 2012;6:115–20.
64. Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, et al. Lung function and Respiratory Symptoms at 11 Years in Children Born Extremely Preterm. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(2): 237–45.