



Desarrollo neurológico del prematuro tardío.

Xavier Demestre Guasch.

Pediatra-Neonatólogo. Consultor Senior. Servicio de Pediatría-Neonatología.
SCIAS. Hospital de Barcelona.

Con la progresión de los cuidados intensivos neonatales a partir de la década de 1970, iniciados con la aplicación del CPAP, la atención fue dirigiéndose al reto de conseguir la supervivencia en recién nacidos cada vez más pequeños, y se han conseguido resultados sorprendentes en edades gestacionales muy cortas. Y poco a poco, aquellos que fueron los primeros en sobrevivir fueron los que ahora se denominan prematuros tardíos, aquellos con edad gestacional entre las 34 y 36 semanas, mal llamados anteriormente “casi a término”, olvidados por la creencia que no presentarían problemas ni a corto ni a largo plazo llegando incluso a banalizar la finalización de la gestación por causas poco claras o sin base de evidencia. Y nada menos cierto. Además del incremento de la morbilidad neonatal comparados con los nacidos a término, el neurodesarrollo de los prematuros tardíos puede mostrar importantes déficits que alcancen hasta la edad adulta.¹⁻⁵

En el desarrollo neurológico del prematuro tardío (PT) influyen diversos factores que, en ocasiones, pueden incluso asociarse. La genética, así como la epigenética (fenómenos ambientales, tóxicos o nutricionales maternos, nutrigenoma) afectan al feto *in útero*. Por otro lado, la causa de la prematuridad o la prematuridad en si misma asociada a la inmadurez que la caracteriza y que está directamente relacionada con la edad gestacional, el crecimiento intrauterino restringido, la vía de parto, la morbilidad neonatal, son factores que se han asociado a déficits en el neurodesarrollo, así como en edades posteriores, la edad materna, el nivel de formación de la madre y la ausencia de lactancia materna.^{2,4}

Es evidente que nacer antes de término comporta unos riesgos al considerar que la maduración del SNC deberá realizarse fuera del útero materno, lo

que condicionará su desarrollo. El cerebro del PT es 20-30% más pequeño que el del RN a término y con menor mielinización, como puede verse en las imágenes de RM craneal al llegar a la edad de término. También se aprecian amplias alteraciones microestructurales en la sustancia blanca.^{6,7} Todo ello hace pensar en que estas alteraciones podrían afectar al neurodesarrollo a largo plazo, así como a las capacidades de aprendizaje.

En 2009, Petrini y cols.⁸ pusieron de manifiesto que la incidencia de parálisis cerebral y déficits en el desarrollo neurológico eran superiores en el PT comparada con los nacidos a término. Después, han sido numerosas las publicaciones que atribuyen a esta población un riesgo mayor de alteraciones en el neurodesarrollo. La morbilidad asociada a la prematuridad tardía puede persistir en la infancia y la edad adulta. Aunque su incidencia es relativamente baja, es superior a la que manifiestan los nacidos a término y afecta a una población muy numerosa, superior en números absolutos a la de los prematuros extremos. La tasa de parálisis cerebral (PC) en PT en Noruega y EEUU hace que el número absoluto de niños con PC sea similar a la de los prematuros extremos.^{4,9}

Se ha descrito una hiperconectividad anormal en el área prefrontal y en el córtex de la parte anterior del cíngulo, característica de niños con autismo y con trastornos obsesivo-compulsivos, en PT a la edad de 10 años.¹⁰ El riesgo de autismo a los 2 años en los PT es del 2,4% vs al 0,5% en los a término.¹¹

A los 2 años, los PT experimentan mayor incidencia de alteraciones cognitivas que los nacidos a término (6,6% vs 2,4%) y en el neurodesarrollo (7,3% vs 2,5% respectivamente).¹² Y la incidencia de retraso



en el neurodesarrollo, trastornos cognitivos y parálisis cerebral a los 5 años está inversamente relacionada con la edad gestacional.^{8,13}

Se ha evaluado bajo rendimiento escolar en niños y adultos que fueron PT, precisando programas de apoyo, con una incidencia inversa a la edad gestacional: de 35% en los nacidos a las 34 semanas a 11-12% en los nacidos a las 39-41 semanas.¹⁴

Se atribuye un mayor riesgo de déficits en el desarrollo a aquellos PT con morbilidad neonatal asociada, especialmente patología respiratoria e hipoglucemia.¹⁵⁻¹⁶ Así mismo, se ha mostrado significativa la asociación entre la ausencia de lactancia materna¹⁷ y el nacimiento por cesárea electiva¹⁸ con repercusión negativa sobre la evolución en el neurodesarrollo. La educación materna inferior a escuela superior, el sexo masculino, las anomalías congénitas y la edad materna superior a los 40 años son factores de riesgo asociados a la necesidad de una intervención precoz.⁴

Sin embargo, en PT considerados sanos, dados de alta a los 3 días o menos de edad, comparados con nacidos a término, también se observa un mayor riesgo de tener problemas en el neurodesarrollo, necesidad de inclusión en programas de intervención precoz y problemas de escolarización. Este estudio sugiere que las características fetales (sexo, genética), los acontecimientos *in utero* y las causas de la prematuridad tienen un significativo impacto sobre la evolución a largo plazo, distinto del que pueda ejercer la morbilidad postnatal.^{19,20}

Estudios a muy largo plazo, en la séptima década de vida, destacan el menor nivel de vida y de formación de los adultos exPT, evidenciado por el mayor número de trabajadores manuales, de fracasos escolares, menores niveles neurocognitivos, menores ingresos y menor morbilidad comparados con los nacidos a término.¹⁴

La prematuridad tardía tiene impacto también sobre la conducta, problemas psiquiátricos y desarrollo emocional. Son más frecuentes (3-4 veces más) los problemas de ansiedad y psiquiátricos, esquizofrenia y trastornos psicológicos que entre los naci-

dos a término, así como un significativo aumento de riesgo de exclusión social a los 25-29 años, incluyendo menor nivel de formación, de empleo y mayor dependencia de vivir con los padres.^{20,21}

De todo ello se deduce la importancia de considerar a la población de PT como de riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo. La gran mayoría de ellos serán controlados por los pediatras de atención primaria o médicos de familia, y sin protocolos específicos que detallen los criterios de riesgo de esta población. La identificación precoz de los trastornos del desarrollo es imprescindible para salvaguardar el bienestar de los niños y sus familias, y es función y responsabilidad del pediatra.²² El gran número de PT hace necesaria la utilización de herramientas de cribado que ayuden al diagnóstico precoz de riesgo de déficit en su desarrollo. Sin ellas, tan solo con el criterio clínico, pueden pasar desapercibidos hasta un 40% de los niños que se beneficiarían de un programa de atención temprana.^{23,24} Entre el 2002 y 2009 los pediatras que las usaron sistemáticamente pasaron del 13% al 40%.²⁵ La herramienta de cribado más usada en todo el mundo, incluida en el protocolo de seguimiento del PT de la SENEo, SEN34-36/ACUNA, es el cuestionario ASQ-3²⁶ en versión española, a responder por los padres, de fácil comprensión y que les ocupa un tiempo máximo de 15 minutos. Se evalúan 5 dominios: comunicación, motor grueso, motor fino, resolución de problemas y socio-individual. Facilita la integración de la familia en el seguimiento y vigilancia del desarrollo de su hijo. Actualmente, en el proyecto SEN34-36/ACUNA constan 486 PT evaluados a los 2 años con este cuestionario, detectándose 74 de ellos (15%) con valores de riesgo de déficit en su desarrollo, 37 (50%) en el dominio de la comunicación. Ello conlleva su derivación a centros de diagnóstico y/o tratamiento.

Considerando los 420.290 nacidos vivos en España en 2015, con una tasa de prematuridad del 7% (29.420 prematuros), de los cuales el 70% serán PT (20.590), y que de ellos un 3,8% (722 anuales) a los 2 años son potencialmente de riesgo en su desarrollo neurológico y 4,6% (947) con riesgo de alteraciones en el área de comunicación), podemos deducir la importancia del seguimiento y detección precoz del riesgo de déficits en el neurodesarrollo para evitar,



en lo posible, su repercusión en la infancia y en la vida adulta.

Es el pediatra de atención primaria quien tiene uno de los papeles protagonistas en el seguimiento del prematuro tardío. Por ello la concienciación en la necesidad de mantener una atención especial en el prematuro tardío es fundamental para facilitar la posible intervención precoz en los problemas del neurodesarrollo que puedan aparecer en su evolución.

Bibliografía:

1. García-Reymundo M, Demestre X, Calvo MJ, Ginovart G, Jimenez A, Hurtado JA. Prematuro tardío en España: experiencia del Grupo SEN34-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.05.006>
2. Raju TNK. The "Late Preterm" birth-ten years later. *Pediatrics* 2017, e201163331.
3. Demestre Guasch X, Raspall Torrent F, Martínez-Nadal S, Vila Cerén C, Elizari Saco MJ, Sala Castellví P. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr (Barc)*.2009;71:291-8.
4. Rose R, Engle WA. Optimizing care outcomes for late preterm neonates, *Curr Treat Options Peds* 2017, <http://dx.doi.org/10.1007/s40746-017-0074-z>
5. Demestre X, Schonhaut L, Morillas J, Martínez-Nadal S, Vila C, Raspall F, Sala P. Development deficit risk in the late premature newborn: evaluation at 48 months using the Ages and Stages Auestionnaires. *An Pediatr (Barc)* 2016;84:39-45.
6. Walsh JM, Doyle LW, Anderson PJ, Lee KJ, Cheong JLY. Moderate and late preterm birth: Effect on brain size and maturation at term-equivalent age. *Radiology* 2014;273(1):232-40.
7. Kelly CE, Cheong JLY, Fam LG, et al. Moderate and late preterm infants exhibit wide-spread brain white matter microstructure alterations at term-equivalent age relative to term -born controls. *Brain Imaging Behav*. 2016;10(1):41-9.
8. Petrini JR, Dias T, McCormick, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological and development for late preterm infants. *J Pediatr* 2009;154:169-76.
9. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*. 2008;359:262-73.
10. Degan AJ, Visnowsky JL, Choi S, et al. Altered structural and finctional connectivity in late preterm preadolescent: an anatomic seed-based study of resting state networks related to the posteromedial and lateral parietal cortex. *PLoS One*. 2015;10(6):3130686.
11. Guy A, Seaton SE, Boyle EM, et al. Infants born late/moderately preterm are at increased risk for positive autism screen at 2 years of age. *J Pediatrics* 2015;166:269-75.
12. Johnson S, Evans TA, Draper ES, et al. Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100:F301-8.
13. Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, et al. Cerebral palsy among children born moderately and late preterm. *Pediatrics* 2014;134(6):e1584-93.
14. Heinonen K, Eriksson JG, Lahti J, et al. Late preterm birth and neurocognitive performance in late adulthood: a birth cohort study. *Pediatrics* 2015;135(4):e818-25.
15. Wachtel E., Zaccario M, Mally P. Impact of respiratory morbidities on neurodevelopmental outcome of late preterm infants. *Am J Perinatol* 2015;32:1164-8.
16. Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Win-



ter AF, Reijneveld SA, Bos AF. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatrics* 2012;130:e265-72.

17. Cleminson JS, Zalewski SP, Embleton ND. Nutrition in preterm infant: what's new? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19:220-5.

18. Moya-Pérez A, Luczynski P, Renes IB, Wang S, Borre Y, Ryan CA, Knol J, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Intervention strategies for caesarean section-induced alterations in the microbiota-gut-brain-axis. *Nutr Rev* 2017;75:225-40.

19. Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:e62-e69.

20. Rogers CE, Lenze SN, Luby JL. Late preterm birth, maternal depression, and risk of preschool psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(3):309-18.

21. Lindstrom K, Lindbladh B, Haglund B, Hjern A. Preterm infants as young adults: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2007;120:70-7.

22. Duby JC, Lipkin PH, Macias MM, Wegner LM, et al. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: An algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006;118:405-20

23. Hix-Small H, Marks K, Squires J, Nickel R. Impact of implementing developmental screening at 12 and 24 months in a pediatric practice. *Pediatrics*. 2007;120(2):381-389.

24. Marks KP, La Rosa AC. Understanding developmental-behavioral screening measures. *Pediatrics in Review* 2012;33:448-58.

25. Radecki L, Sand-Loud N, O'Connor KG,

Sharp S, Olson LM: Trends in the use of standardized tools for developmental screening in early childhood: 2002-2009. *Pediatrics* 2011; 128 (1): 14-9

26. Squires J, Bricker D. *Ages and Stages Questionnaires in Spanish: A parent completed child-monitoring system*. 3rd ed, Paul Brookes Publishing Company, Baltimore, 2009.