



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Facultad de Medicina

ESTUDIO DE LA MADURACIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS DE TEMPERATURA Y MOVIMIENTO EN PREMATUROS COMO MARCADORES PRECOCES DEL DESARROLLO NEUROLOGICO

Tesis doctoral para optar al grado de Doctor presentada por:

Silvia Fuentes Hernández

Directores:

Elvira Larqué Daza

Vicente Bosch Giménez

Juan Antonio Madrid Pérez

A mis padres

A mi hermana

A mi marido

A mis hijas

A mi tío Jorge...

AGRADECIMIENTOS

Si hay alguien responsable de que en algún momento de mi vida quisiera hacer una tesis doctoral son mis padres, que se ocuparon de inculcarnos a mi hermana y a mí el interés por el estudio desde bien pequeñas. Su ejemplo de esfuerzo y sacrificio y las inspiradoras palabras del profesor Sánchez del Campo en aquellas primeras clases de anatomía, hicieron que ese germen brotara en mí y fuera consciente de que mi vida académica no terminaría hasta que, por fin, consiguiera leer una tesis doctoral.

Y si hay alguien responsable de que haya podido realizar este deseo es Matilde Zornoza, compañera de residencia, de nuestro primer destino como pediatras en Alhama y “culpable” de iniciarme en la vida investigadora, confiando en mí para ayudarla con las revisiones de “sus niños”, a pesar de ser infinitamente más desorganizada que ella, y “culpable”, también, de ponerme en contacto con Elvira Larqué, la persona más involucrada y trabajadora que conozco. Si alguien merece un GRACIAS en esta página es ella. Por su infinita paciencia y comprensión, por ser la mejor directora de tesis que se puede tener y por confiar en mí, más incluso que yo misma. Muchas gracias, Elvira. Has sido consciente y te has hecho cargo de que mis circunstancias personales no han sido precisamente las más propicias para realizar un trabajo de esta envergadura y eso no se me olvidará nunca.

A mis otros directores de tesis, Juan Antonio Madrid y Vicente Bosch, fuente inagotable de sabiduría y experiencia. Siempre ha sido enriquecedor escuchar todas vuestras aportaciones y explicaciones. Es un honor que forméis parte de todo este trabajo.

Me gustaría tener un recuerdo especial para todos los niños, especialmente, los prematuros y sus padres, que accedieron a participar desinteresadamente en este estudio y gracias a ellos se ha hecho posible este trabajo. Espero que haber participado de este trabajo haya sido una experiencia gratificante y les vaya todo lo bien que se merecen.

Aprovecharé esta página para dar la bienvenida a mi vida a la última persona en incorporarse a ella. Sofía Galbis, espero que a estas alturas no te hayas arrepentido de haberte venido a trabajar conmigo a Cieza, convirtiéndote en la mitad del servicio de Pediatría más pequeño de toda la Región. Gracias por tu comprensión, lealtad, trabajo y forma de trabajar. Espero poder seguir compartiendo contigo mucho tiempo eso que tanto nos apasiona a las dos: ejercer como pediatras.

Han pasado varios años desde que recluté la primera niña para el estudio. En este tiempo, he visto crecer a todos estos niños, incluso he conocido a alguno de sus nuevos hermanos y también, a pesar de todo, he podido formar mi propia familia. Mi marido, a pesar de todo, sigue

ahí y me ha dado lo más valioso, mis hijas, Sara y Candela, que se han convertido en el motor de mi vida. Espero que algún día tengáis este libro en las manos y seáis conscientes de lo que significa y yo pueda ver que también vosotras alcanzáis vuestras metas.

Por fin he terminado, Marina, gracias por tu ordenador, tu ayuda y ser la mejor hermana para mí y tía para mis hijas.

A todos vosotros, simplemente, gracias.

ÍNDICE

ÍNDICE

I- INTRODUCCIÓN.....	1
1. IMPORTANCIA DE LA PREMATURIDAD EN LA SOCIEDAD ACTUAL.....	3
2. CONCEPTOS EN NEONATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LOS PREMATUROS.....	6
3. CAUSAS Y PREVENCIÓN DE LA PREMATURIDAD.....	10
4. COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES DE LOS PREMATUROS.....	11
4.1 Sistema endocrino-metabólico.....	12
4.2 Sistema nervioso.....	14
4.2.1 Retinopatía de la prematuridad.	
4.2.2 Déficit auditivo.	
4.3 Sistema respiratorio.....	17
4.4 Sistema circulatorio.....	18
4.5 Tracto gastrointestinal.....	19
4.6 Hematológicos.....	21
4.7 Sistema inmune.....	22
5. EVOLUCIÓN NEUROLÓGICA DE LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS.....	22
5.1 Parálisis cerebral.....	23
5.2 Otras alteraciones neurológicas.....	28
5.3 Estrategias para reducir secuelas en el neurodesarrollo.....	31
5.4 La ecografía cerebral en el seguimiento del recién nacido de riesgo.....	35
5.5 Limitaciones de la evaluación del desarrollo psicomotor en la primera infancia.....	39

6. RITMOS CIRCADIANOS.....	50
6.1 Definición, fisiología y análisis.....	50
6.2 Técnicas de medición de los ritmos biológicos.....	61
7. DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y MADURACIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS EN LOS NIÑOS.....	63
8. DESARROLLO DE LOS RITMOS CIRCADIANOS EN PREMATUROS....	68
9. ESTUDIO DE LOS RITMOS CIRCADIANOS EN EL PRIMER AÑO DE VIDA COMO POSIBLES MARCADORES DE NEURODESARROLLO EN PREMATUROS.....	74
10. HIPÓTESIS.....	77
II- OBJETIVOS.....	79
III- MATERIAL Y MÉTODOS.....	83
1. IMPLICACIONES ÉTICAS.....	85
2. SUJETOS.....	86
2.1 Análisis antropométrico.....	88
2.2 Ecografía cerebral.....	90
3. RITMOS CIRCADIANOS.....	91
3.1 Medidas de los ritmos circadianos de temperatura y actividad.....	91
3.2 Análisis de ritmos circadianos.....	93
4. MEDICIÓN DEL DESARROLLO PSICOMOTOR.....	96
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	97
IV- RESULTADOS.....	99
1. ANTECEDENTES FAMILIARES. ESTUDIOS PATERNOS.....	101

2. ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS. CARACTERÍSTICAS DE LAS GESTACIONES. TIPOS DE PARTO.....	102
3. CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS.....	103
3.1 Edad gestacional.....	103
3.2 Somatometría al nacimiento.....	104
3.3 Ecografías cerebrales.....	108
4. EVOLUCIÓN HOSPITALARIA. COMPLICACIONES MÉDICAS.....	109
5. EVOLUCIÓN TRAS EL ALTA HOSPITALARIA.....	111
6. EVOLUCIÓN DE ANTROPOMETRÍA DURANTE LOS PRIMEROS DIECIOCHO MESES	113
6.1 Antropometría al mes.....	114
6.2 Antropometría a los tres meses.....	117
6.3 Antropometría a los seis meses.....	119
6.4 Antropometría a los doce meses.....	122
6.5 Antropometría a los dieciocho meses.....	124
7. EFECTO DE LA PREMATURIDAD EN LA MADURACIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS.....	126
7.1 Resultados de temperatura, actividad y sueño a los tres meses de edad cronológica.....	126
7.2 Evolución de los ritmos de temperatura, actividad y sueño con edad corregida de los prematuros.....	130
7.2.1 Temperatura.....	130
7.2.2 Actividad.....	138
7.2.3 Probabilidad de Sueño.....	144
7.2.4 Velocidad de maduración de los ritmos.....	151

8. EVALUACIÓN DEL DESARROLLO PSICOMOTOR.....	152
9. RELACIÓN ENTRE RITMOS CIRCADIANOS Y RESULTADO DE LOS TESTS NEUROPSICOLÓGICOS.....	157
V- DISCUSIÓN.....	165
1. CARACTERÍSTICAS DE EVOLUCIÓN CLÍNICA, ALIMENTACIÓN Y SOMATOMETRÍA.....	167
2. EVOLUCIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS CON LA EDAD.....	170
2.1 Evolución de la temperatura.....	171
2.2 Evolución de la actividad.....	173
2.3 Evolución del sueño.....	175
3. DIFERENCIAS EN RITMOS ENTRE CONTROLES Y PREMATUROS DE SIMILAR EDAD CRONOLÓGICA.	177
3.1 Temperatura a edad cronológica.....	178
3.2 Actividad a edad cronológica.....	179
3.3 Sueño a edad cronológica.....	179
4. DIFERENCIAS DE RITMOS ENTRE PREMATUROS Y CONTROLES POR EDAD CORREGIDA.....	181
4.1 Temperatura.....	181
4.2 Actividad.....	182
4.3 Sueño.....	184
5. EVALUACIÓN DEL NEURODESARROLLO EN PREMATUROS.....	187
6. RELACIÓN ENTRE LA MADURACIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS Y EL NEURODESARROLLO.	191
VI- CONCLUSIONES.....	197
VII- BIBLIOGRAFÍA.....	201

VIII- ANEXOS.....	219
1. Producción científica resultante de la presente tesis doctoral.....	221

INTRODUCCIÓN

1. IMPORTANCIA DE LA PREMATURIDAD EN LA SOCIEDAD ACTUAL.

Uno de los mayores retos a los que se enfrenta la medicina hoy día dentro del ámbito de la salud perinatal es el nacimiento de niños pretérmino, ya que se trata de la segunda causa de mortalidad en niños menores de cinco años en todo el mundo, la primera en los países de más ingresos (Blencow et al., 2012) y las complicaciones de la prematuridad son la primera causa de fallecimiento en período neonatal (Liu et al., 2012). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de su informe “Nacer demasiado pronto”, cada año se producen en el mundo unos 15 millones de nacimientos prematuros. Más de un millón de estos niños mueren poco después del nacimiento, representando casi la mitad de todas las muertes de recién nacidos. El 75% de estos fallecimientos se podría evitar si estuvieran disponibles para ellos tratamientos simples, comprobados, económicos y medidas preventivas. Según las cifras de este informe, en los países en vías de desarrollo una media del 12% de los bebés nacen demasiado pronto (sobre todo en África), en comparación con el 9% de los países de mayores ingresos, tasas que han aumentado en los últimos 20 años en un 2-4% de media (March of Dimes, PMNCH, Save the Children & WHO, 2012).

Sin embargo, esta relación entre la riqueza de un país y sus cifras de nacimientos prematuros no es siempre directamente proporcional ya que, por ejemplo, Estados Unidos y Brasil se encuentran entre los países con mayor número de nacimientos prematuros. En el caso de España, el número de nacimientos prematuros se ha mantenido más o menos estable en los últimos 15 años (tras ocurrir un aumento desde los años 80-90) situándose en el 6.5-7% de todos los nacimientos, tal como se muestra en la figura 1 (**INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA, 2013**).

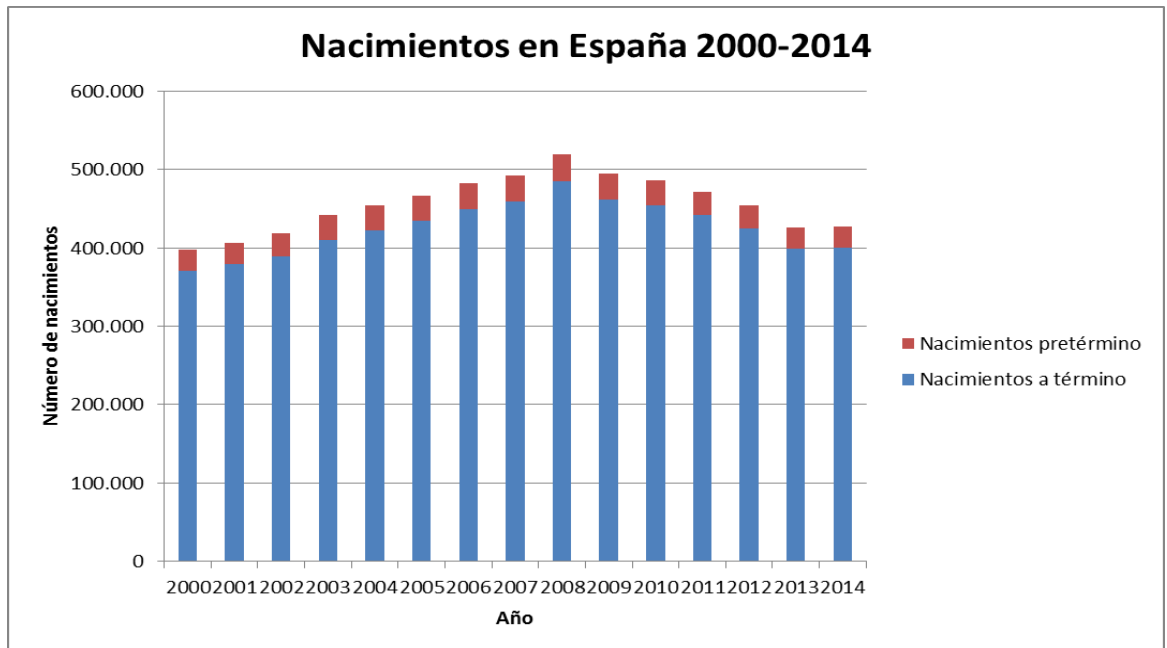


Figura 1. Número de nacimientos ocurridos en España entre los años 2000 y 2004 divididos entre los nacidos a término y los nacidos pretérmino (INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. 2013. [Consulta: junio 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/>).

A su vez, si subdividimos los nacimientos pretérmino de acuerdo a la edad gestacional, un 5% ocurren antes de las 28 semanas de edad gestacional, un 15% entre las 28-31 semanas, un 20% a las 32-33 semanas y la mayor parte (60-70%) entre las 34-36 semanas de edad gestacional (Goldenberg, Culhane, Iams & Romero, 2008).

La distribución de los grupos de prematuros por edad gestacional en España en los últimos años es la que se muestra en la figura 2:

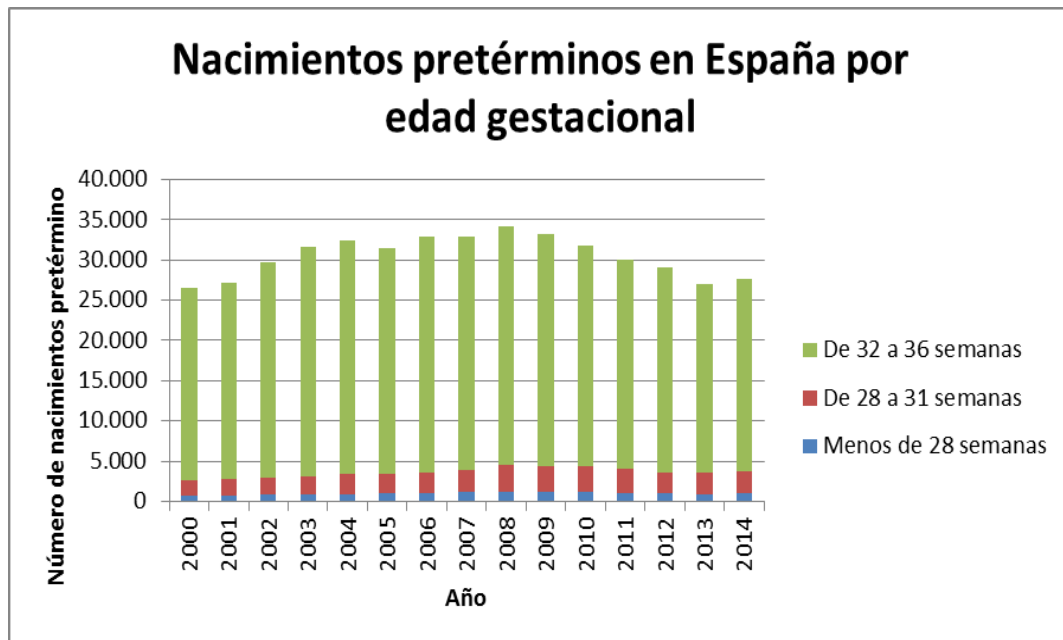


Figura 2. Número de nacimientos pretérmino ocurridos en España entre los años 2000 y 2004 divididos en tres grupos de edad gestacional (INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. 2013. [Consulta: junio 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/>).

Debido al gran avance en los cuidados obstétricos y neonatales en los últimos años, asistimos, no sólo a un leve aumento de los nacimientos pretérmino, sino a un aumento importante de la supervivencia de niños extremadamente inmaduros. Cualquier niño nacido pretérmino requiere un gran soporte asistencial, que es mayor cuanto menor es la edad gestacional. A nivel económico, Petrou (2005) cifra en más de 17000 libras esterlinas el gasto atribuible a los días de ingreso de los prematuros menores de 32 semanas desde el nacimiento hasta los 10 años, frente a 1600 libras de gasto medio de los niños nacidos a término en la misma época. Si bien el propio autor considera ésta una perspectiva muy reducida del problema, ya que los niños nacidos pretérmino precisan de atención sanitaria, tanto hospitalaria como en sus centros de atención primaria, acudiendo mucho más que niños no prematuros, y también realizan un gran consumo de recursos a nivel de servicios sociales y educación, precisando en muchas ocasiones que se les

proporcionen elementos como sillas de ruedas, férulas, a veces soporte a la familia para hacer frente a numerosos desplazamientos, clases de educación especial o, simplemente, apoyo escolar (Petrou & Davidson, 2000).

2. CONCEPTOS EN NEONATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LOS PREMATUROS.

Desde el año 1950 la OMS define a los recién nacidos pretérmino como aquellos que tuvieron menos de 37 semanas de gestación, contando desde el primer día después de la fecha de la última menstruación. Según la Sociedad Española de Neonatología, actualmente un recién nacido prematuro es aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación, siendo la gestación una variable fisiológica fijada en 280 días, más menos 15 días (Rellán S., García de la Ribera, C. & Aragón M.P., 2008).

A lo largo de los años, se ha revisado en varias ocasiones el concepto de pretérmino intentando tener en cuenta las distintas circunstancias, la evolución de estos niños para otorgarles los cuidados que requieren en cada momento según su grado de prematuridad y planificar un adecuado seguimiento para evitar o minimizar secuelas a largo plazo. Por ello, se han establecido tres grupos atendiendo a la edad gestacional de estos niños en el momento del nacimiento (March of Dimes et al. 2012; Romero-Maldonado, Arroyo-Cabrales & Reyna-Ríos, 2010).

- Prematuros tardíos: nacidos entre las 32 y las 36 semanas y seis días, que representan el 84% del total de nacimientos prematuros. La mayoría de estos niños sobrevive con cuidados y apoyo básicos.

- Muy prematuros: nacidos entre las 28 y las 31 semanas más seis días. Estos niños requieren técnicas y tratamientos más avanzados para su supervivencia, aunque la gran mayoría logran sobrevivir.

- Extremadamente prematuros: nacidos antes de las 28 semanas de edad gestacional. Éstos recién nacidos requieren atención más intensiva y costosa para sobrevivir. En los países desarrollados sobrevive un 90% de estos niños, aunque pueden sufrir discapacidades de distinto tipo y grado. En los países de bajos ingresos solo sobrevive el 10%.

Aunque es de uso común el término prematuro como sinónimo de pretérmino y se usan indistintamente, la prematuridad hace referencia, no sólo al momento del nacimiento, sino también a la inmadurez de estos niños y todos sus sistemas (respiratorio, digestivo, inmunológico y, especialmente, el nervioso) y conlleva, por tanto, una serie de cuidados específicos necesarios para realizar correctamente sus funciones fisiológicas en el momento del nacimiento. Por esto es importante manejar adecuadamente la definición de bebé pretérmino y toda la terminología relacionada, ya que las definiciones uniformes para describir la duración de la gestación y la edad en neonatos son necesarias para comparar y evaluar el neurodesarrollo, el crecimiento y otros sucesos o complicaciones médicas entre estos niños o con niños nacidos a término.

A este respecto, la Academia Americana de Pediatría (AAP) publicó en 2004 (American Academy of Pediatrics, 2004) un breve artículo estableciendo las definiciones de los conceptos de uso más común en Perinatología (figura 3):

- Edad gestacional (EG): es el tiempo transcurrido entre el primer día del último período menstrual y el día del parto. Es el período que se utiliza habitualmente para estimar la fecha probable de parto y todos los eventos durante el embarazo,

ya que las mujeres suelen recordar con bastante exactitud las fechas de su menstruación. La edad gestacional de suele expresar como semanas completas.

- Edad cronológica: es el tiempo transcurrido después del nacimiento y se describe en días, semanas, meses o años. Cuando hablamos de “la edad” en niños nacidos a término normalmente nos estamos refiriendo a la edad cronológica.
- Edad postmenstrual: es la suma del tiempo desde el primer día del último ciclo menstrual y el tiempo transcurrido desde el nacimiento. Se expresa en semanas y habitualmente se utiliza en el período perinatal. Por ejemplo, un recién nacido de 32 semanas de edad gestacional que actualmente tiene 10 semanas de vida (“edad cronológica”), tiene una edad postmenstrual de 42 semanas.
- Edad corregida: según la AAP es el término más apropiado para describir los niños nacidos prematuros hasta los 3 años de edad y representa la edad que tendría el niño desde la fecha esperada de parto, es decir, desde las 40 semanas de edad gestacional. Se calcula restando a la edad cronológica el número de semanas de adelanto del parto.
- Edad concepcional: es el tiempo entre el día de la concepción y el día del parto. En un embarazo conseguido de forma espontánea no puede calcularse con exactitud el día de la concepción debido a la variabilidad del momento de la ovulación; sin embargo, con el uso cada vez más extendido de las técnicas de reproducción asistida, este momento sí puede saberse con exactitud. No obstante, este término no se utiliza y para datar las revisiones, los eventos del embarazo y la fecha estimada de parto ha de “traducirse” a edad gestacional, sumándole a la edad concepcional dos semanas (que es el tiempo transcurrido habitualmente entre la menstruación y la ovulación).

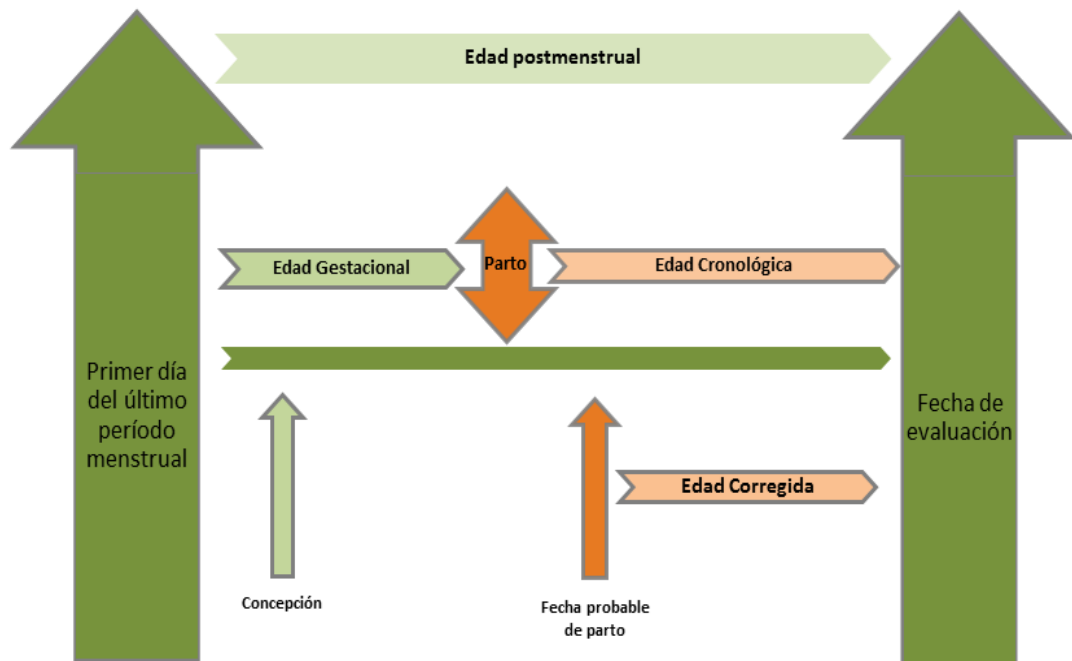


Figura 3. Conceptos de uso común en neonatología.

Ante la dificultad que nos encontramos a veces para conocer inequívocamente la EG, se justifica el uso del peso al nacimiento como parámetro de referencia, para clasificar al neonato en grupos con similar evolución clínica como (Tucker & McGuire, 2004):

- “bajo peso al nacimiento” el inferior a 2.500 g.
- “muy bajo peso al nacimiento” a los de peso entre 1000- 1500 g.
- “extremado bajo peso” al inferior a 1000 g.

Al igual que ocurre cuando los clasificamos según la edad gestacional, cuanto menor es el peso al nacimiento, mayor número de complicaciones pueden presentar a lo largo de su evolución, tanto en período neonatal como en épocas más tardías.

3. CAUSAS Y PREVENCIÓN DE LA PREMATURIDAD.

En los países de bajos ingresos, las principales causas de los nacimientos prematuros incluyen las infecciones (malaria y VIH, principalmente) y el elevado número de embarazos en adolescentes. Sin embargo, en los países de altos ingresos influyen, entre otros, una edad materna avanzada, uso cada vez mayor de técnicas de reproducción asistida y complicaciones maternas y fetales (Tucker & McGuire, 2004).

Si analizamos las causas de los nacimientos pretérmino en los países de mayores ingresos desde el punto de vista obstétrico (Goldenberg et al. 2008; 2005), de todos los nacimientos pretérmino aproximadamente entre un 30-35% se producen por indicaciones médicas, un 40-45% son el resultado de un trabajo de parto espontáneo y un 25-30% siguen a una rotura prematura de membranas.

La decisión médica de finalizar antes de tiempo un embarazo debe tener en cuenta tanto los riesgos como los beneficios para la madre y el feto de dejar que siga su curso o que se produzca el nacimiento antes de tiempo, ya que se sabe que el riesgo de muerte en los bebés nacidos entre las 37 y las 39 semanas de gestación es dos veces más alto que aquellos recién nacidos a las 39 semanas cumplidas o más (March of Dimes et al., 2012) y el sistema nervioso central se desarrolla espectacularmente las últimas cuatro semanas de la gestación (Darnall et al, 2006, Romero-Maldonado et al. 2010), por tanto, el principal objetivo en cuanto a la prevención del parto pretérmino es conseguir que éste se produzca más allá de la 39ª semana de edad gestacional.

En una visión global, para prevenir los nacimientos pretérmino podemos actuar a distintos niveles (Liams et al. 2008): prevención primaria con medidas aplicables a toda la población; secundaria, identificando las mujeres con factores de riesgo; o terciaria,

estableciendo actuaciones para retrasar el parto prematuro, en caso de que este ya haya comenzado, y otras para mejorar el pronóstico de esos niños.

Desde el punto de vista de los neonatólogos, algunas estas actuaciones (Barros et al. 2010) serían optimizar la técnica de ventilación utilizando una concentración de oxígeno del 21% (aire ambiente), uso de vitamina K, método madre-canguro, inicio precoz de la lactancia materna o aplicación de técnicas de ventilación de presión continua en la vía aérea (CPAP) en el síndrome de distrés respiratorio para reducir la enfermedad pulmonar crónica y la incidencia de neumotórax.

Según el informe de la OMS (2012), hasta el 75% de los bebés que fallecen en los países de bajos ingresos podrían sobrevivir si se realizaran solamente actuaciones relativamente económicas como la inyección de esteroides a la madre, el uso de antisépticos para curar el cordón umbilical o el cuidado “madre-canguro”.

4. COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES DE LOS PREMATUROS

Debido a su inmadurez en todas las funciones fisiológicas, los recién nacidos prematuros pueden presentar a lo largo de su estancia en el hospital y, una vez dados de alta, en edades posteriores, una serie de complicaciones médicas que se han estudiado profusamente desde que comenzó a aumentar la supervivencia de los niños extremadamente prematuros (Wang, Dorer, Fleming & Catlin, 2004; Raju, 2006; Saigal, & Doyle, 2008; Saigal, & Tyson, 2008). Además, en los últimos años han proliferado los estudios que revisan la evolución de los llamados “prematuros tardíos”, aquellos nacidos entre las 34 y 36 semanas de edad gestacional evidenciando una serie de problemas de adaptación al medio extrauterino en su evolución y otras secuelas fundamentalmente a nivel respiratorio, infeccioso y neurológico a medio y largo plazo que, si bien no alcanzan

la gravedad de las de los niños nacidos antes de las 28 semanas de edad gestacional han de tenerse en cuenta por tratarse de un grupo mucho más numeroso; según las estadísticas representan entre el 70-80% de todos los prematuros (Goldenberg, et al. 2008; Sepúlveda, 2012; Shapiro-Mendoza et al., 2006; 2008).

La mayoría de los problemas médicos que ocurren en los neonatos prematuros se derivan de la falta de madurez de sus órganos y sistemas. Como ya hemos comentado, cuanto menor es la edad gestacional, mayor es la probabilidad de padecer un efecto adverso en la evolución. Bastek et al. (2008) calcularon que hay una disminución de complicaciones agudas neonatales por cada semana que avanza la edad gestacional. Las complicaciones derivadas de la prematuridad más frecuentes por sistemas son:

4.1 Sistema endocrino-metabólico.

Todos los recién nacidos prematuros (RNP) se encuentran en riesgo de presentar hipotermia, hipoglucemia temprana e hipocalcemia como resultado de su inmadurez y del fallo en una transición adecuada entre los medios intra y extrauterino durante las primeras 12 horas de vida (Raju et al. 2006).

- **Hipotermia**

La termorregulación de los RNP está afectada en comparación con recién nacidos a término por un aumento de la superficie cutánea relativa, menor cantidad de grasa subcutánea y, por tanto, menor capacidad de aislamiento, deficiente control vasomotor e incapacidad para obtener energía suficiente para crecimiento y producción de calor a través de la ingesta (Chatson, 2005). Todo ello condiciona una tendencia a la hipotermia que puede prevenirse secando bien al recién nacido y manteniéndolo en cuna térmica mientras esté estabilizándose en sala de partos, o vistiéndolo con gorro si está estable o

transportándolo y manteniéndolo en incubadora previamente calentada si precisa ingreso para tratamiento (McGuire, McEwan & Fowlie, 2004).

- Hipoglucemia precoz

Al nacimiento, se interrumpen los aportes de glucosa que recibía el feto a través de la placenta y que suponía el 60-70% de sus necesidades energéticas (Wilker, 2005). Tras la sección del cordón umbilical el recién nacido (RN) precisa obtener glucosa a través de sus depósitos hepáticos mediante gluconeogénesis y de los aportes exógenos de la alimentación. En esas primeras horas de transición tras el nacimiento, es donde hay más riesgo de que los valores de glucemia disminuyan por debajo de los límites que se consideran aceptables a esa edad, normalmente 30-35 mg/dl de glucosa en sangre, 45mg/dl si presentan signos o síntomas anómalos. El RNP está en mayor riesgo de presentar hipoglucemia (McGuire, McEwan & Fowlie, 2004), por lo que será necesario realizar de forma sistemática medición de glucemia capilar en todos los recién nacidos de riesgo de hipoglucemia.

- Hipocalcemia.

La hipocalcemia se define como una concentración de calcio sérico total menor de 8 mg/dl en el recién nacido a término y menor de 7 mg/dl en el prematuro. El acúmulo total de calcio en el organismo se realiza fundamentalmente en el tercer trimestre del embarazo, sobretodo mediante el depósito del mismo en el esqueleto en formación (Huttner, 2005). Por este motivo y por la inmadurez de los sistemas de regulación, la hipocalcemia neonatal es frecuente en niños prematuros o con retraso del crecimiento intrauterino, pudiendo presentar complicaciones graves como convulsiones o arritmias cardíacas que pueden producir una parada cardiorrespiratoria.

- Restricción postnatal del crecimiento

El objetivo nutricional inmediato en las Unidades de Neonatología es obtener un crecimiento del bebé semejante al que se produce intraútero (McGuire, Henderson & Fowlie, 2004). Aun así, a pesar de los avances de la medicina perinatal, la restricción postnatal del crecimiento es un problema frecuente para los prematuros.

Existen muchos estudios que valoran el crecimiento de los prematuros los dos primeros años de vida y otros que evalúan la evolución del desarrollo ponderoestatural a lo largo de la infancia (Giuliani et al., 2016).

Los niños nacidos con muy bajo peso para la edad gestacional (RNMBP) tienen menor ganancia ponderoestatural durante su infancia. En la edad adulta alcanzan una talla en rango de la normalidad, aunque en desventaja en comparación con controles de peso adecuado. Sin embargo, si se miden las tallas paternas, la estatura final de estos RNMBP presentan z-scores dentro del rango que les corresponde por genética (Doyle, Faber, Callanan, Ford & Davis, 2004). Respecto al índice de masa corporal, se ha visto que hay un incremento sustancial del z-score desde los 3 años hasta la madurez. La restricción del crecimiento perinatal junto con la ganancia posterior del índice de masa corporal, hace que los recién nacidos de extremado bajo peso al nacimiento sean población de riesgo para problemas cardiovasculares y diabetes tipo 2 (Finken et al. 2006; Finken, Dekker, de Zegher, & Wit, 2006).

4.2 Sistema nervioso.

El sistema nervioso central es muy vulnerable a un nacimiento prematuro por tener escasa capacidad de adaptación postnatal y una cronología madurativa relativamente fija. A nivel estructural, predominan la escasa migración neuronal, la pobre mielinización de

la sustancia blanca y una sustancia gris con menos surcos y circunvoluciones que en edades posteriores.

Además, a nivel de la matriz germinal, la estructura vascular es más frágil; esto, junto con la susceptibilidad a la hipoxia, los cambios de la osmolaridad y tensionales, hacen que pueda producirse con cierta frecuencia (más del 50% en RNP con peso < 750g, 10% en RNP con peso >1250g) un sangrado a nivel subependimario con la producción de hemorragia intraventricular (HIV), que puede evolucionar a infarto hemorrágico en su forma más grave o a leucomalaciaperiventricular. La leucomalaciaperiventricular representa el daño hipoxico de la sustancia blanca y su incidencia es del 1-3 % en los pretérminos de muy bajo peso (Barría & Flández-J, 2008).

A medio y largo plazo, las secuelas neurológicas que más frecuentemente se diagnostican a niños nacidos prematuramente son parálisis cerebral, retraso mental, así como otras disfunciones a nivel neuromotor como pobre coordinación o dificultades en aprendizaje escolar (Vohr et al., 2000). A nivel comportamental también se ha observado disfunción en otras áreas cognitivas. La vulnerabilidad del sistema nervioso central y la importancia y gravedad de las posibles patologías que pueden afectarlo en relación con los nacimientos prematuros, hacen que dediquemos un capítulo específico a la evolución neurológica de los RNP.

Además, en los RNP se pueden presentar distintos déficits sensoriales:

- **Retinopatía de la prematuridad.**

La retinopatía de la prematuridad (ROP) es una vitreorretinopatía proliferativa periférica que acontece en niños prematuros y que tiene una etiología multifactorial (Zupancic & Stewart, 2005). El nacimiento prematuro condiciona que se interrumpa la normal vascularización de la retina, que se completará posteriormente de forma más o

menos anómala. Las formas moderadas de retinopatía regresan con poca o nula afectación de la función visual, pero las formas más graves pueden provocar pérdida de agudeza visual e incluso ceguera, que se puede prevenir realizando el tratamiento con láser en el momento adecuado.

Los recién nacidos pretérmino son una población de riesgo oftalmológico por el potencial daño de las áreas visuales centrales y por la prevalencia de alteraciones de la refracción (miopía, hipermetropía y astigmatismo), que es hasta cuatro veces más frecuentes que en niños nacido a término (Larsson, Rydberg & Holmström, 2003), por lo que deben de ser revisados periódicamente. Los factores más importantes para el desarrollo de la retinopatía son la prematuridad y el peso al nacimiento, y sobre ellos actúan otros factores, entre los cuales el oxígeno parece ser el más importante, pero no imprescindible. El seguimiento oftalmológico está protocolizado en las unidades neonatales, la incidencia de ROP es baja desde la introducción del cribado rutinario de la misma y el uso de la crioterapia para el tratamiento desde los años noventa (Saigal & Tyson, 2008).

- Déficit auditivo.

A nivel sensorial, además de defectos visuales, los prematuros tienen mayor riesgo de presentar pérdidas de audición. Por este motivo, además de realizar el cribado universal de hipoacusia como a todos los recién nacidos de nuestro hospital, mediante otoemisiones acústicas, se incluyen en la valoración de audición mediante potenciales evocados auditivos de tronco cerebral.

En el estudio EPIPAGE, realizado en niños de 24 a 32 semanas de EG, la incidencia de hipoacusia grave (<70dB) es del 0.4% a los 5 años, frente al 0% en el grupo control de niños a término. En otros estudios realizados con niños más prematuros (24-28 semanas

EG) se encuentra una tasa de hipoacusia de cualquier grado alrededor del 10% (Marlow, Wolke, Bracewell & Samara, 2005; Vohr et al. 2000).

4.3 Sistema respiratorio.

La patología respiratoria se considera la primera causa de morbi-mortalidad del pretérmino en el período neonatal. Las principales causas fisiopatológicas implicadas en la patología pulmonar del pretérmino son la inmadurez neurológica central, la debilidad de la musculatura respiratoria, un pulmón con escaso desarrollo del árbol bronquial distal y alveolar y déficit de síntesis de surfactante y aumento del grosor de la membrana alveolocapilar (Parad, 2005).

Los principales problemas respiratorios a los que se enfrentan los RNP son, por orden de aparición: el distrés respiratorio agudo neonatal, apneas de la prematuridad y la displasia broncopulmonar:

- **Distrés respiratorio.**

Es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los niños prematuros (Fraser, Walls & McGuire, 2004). Se debe al déficit de surfactante o enfermedad de Membrana Hialina, especialmente en los muy prematuros, mientras que en los prematuros tardíos es más frecuente la aparición de taquipnea transitoria, favorecida por un retraso en la evacuación del líquido amniótico de los pulmones al nacimiento (Honrubia & Stark, 2005).

- **Apneas del pretérmino.**

La apnea patológica es una pausa respiratoria de más de 20 segundos de duración. En la RNP pueden ser primaria, idiopáticas, por inmadurez de los mecanismos de regulación de la respiración, o secundarias o sintomáticas debidas a distintas

causas como infecciones, persistencia del ductus arterioso, alteraciones metabólicas o reflujo gastroesofágico. En las últimas décadas se ha generalizado el uso de cafeína para su tratamiento que ha demostrado eficacia para reducir la tasa de la broncodisplasia y la supervivencia libre de secuelas del desarrollo neurológico (Stark, 2005).

- **Displasia broncopulmonar.**

Se define como la necesidad de suplemento de oxígeno al menos 28 días después del nacimiento y su gravedad dependerá del grado de soporte respiratorio que requiera el RNP al llegar próximo al término (Pérez & Navarro, 2010). El diagnóstico de displasia broncopulmonar (DBP) identifica a una serie de niños que tienen aumento del riesgo de tener secuelas respiratorias. La DBP condiciona una gran morbilidad en los primeros tres años de vida con ingresos hospitalarios, agudizaciones respiratorias sobretodo por infecciones víricas y una afectación de la función pulmonar que puede persistir incluso en la edad adulta (Parad, 2005).

Otras complicaciones que pueden afectar al pulmón en la evolución del RNP son: el neumotórax, la hipertensión pulmonar, atelectasia, enfisema intersticial, edema de pulmón, neumonías infecciosas o por aspiración etc. Y cada una requerirá su tratamiento específico.

4.4 Sistema circulatorio

A nivel circulatorio, la primera complicación en aparecer es la hipotensión arterial precoz, bien por inmadurez del sistema nervioso autónomo o en relación con situaciones de hipovolemia, sepsis o cardiopatías (McGuire, McEwan & Fowlie, 2004). Habitualmente se trata con reposición de líquidos intravenosos y, en casos necesarios o

si conviene evitar sobrecarga de líquidos, se puede añadir al tratamiento perfusión de drogas vasoactivas.

- Ductus arterioso persistente.

El ductus arterioso es una estructura vascular que conecta la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar principal y soporta gran parte del gasto cardíaco durante la vida fetal. En el momento del nacimiento se producen unos cambios fisiopatológicos que favorecen su cierre definitivo. En el RNP es más probable que fracase el cierre fisiológico del ductus arterioso, hasta un 20- 60% de los casos, según el nivel de prematuridad (Ruiz , Gómez, Párraga, Tejero & Guzmán, 2008). La persistencia del ductus arterioso se caracteriza por aparecer un soplo sistólico de eyección y puede no tener más repercusiones o tratarse de un ductus arterioso sintomático con repercusión hemodinámica y asociar problemas respiratorios, acidosis metabólica, congestión pulmonar, hemorragia intraventricular, o enterocolitis necrotizante (McGuire, McEwan & Fowlie, 2004).

4.5 Tracto gastrointestinal.

Todas las funciones del tracto gastrointestinal maduran durante todo el embarazo hasta el momento del nacimiento. Cualquier RNP puede presentar problemas por inmadurez en la deglución, peristaltismo y control de esfínteres en esófago estómago e intestinos. Todo ello puede ocasionar dificultad en la alimentación vía oral o al pecho por incoordinación succión-deglución y resultar en un fallo de medro o deshidratación. Sin embargo, el tracto gastrointestinal se puede adaptar rápidamente para la digestión y absorción de los nutrientes, por ello, los primeros días o semanas se utilizan en ocasiones dispositivos como sondas nasogástricas que proporcionan el alimento depositándolo

directamente en el estómago con un fin nutricional, pero también trófico para el adecuado desarrollo de la mucosa intestinal.

- Enterocolitis necrosante.

La enterocolitis necrosante (ECN) es un síndrome de necrosis intestinal aguda cuya etiología todavía es desconocida. En el desarrollo de la enterocolitis intervienen la isquemia intestinal, el hipercrecimiento bacteriano y la respuesta inflamatoria sistémica, produciendo finalmente una necrosis intestinal. La prematuridad es el factor de riesgo individual más importante para la presentación de enterocolitis necrosante y su incidencia es mayor cuanto menor es la edad gestacional y más bajo el peso al nacer (hasta el 7%). El diagnóstico precoz es el factor más importante en el pronóstico de esta enfermedad que puede tener una mortalidad de hasta el 45% en RNP de menos de 1500g (Mc Almon, 2005). Para ello se requiere una observación clínica cuidadosa, pudiendo presentarse con signos sistémicos de afectación general como apneas, distrés, letargia o acidosis y signos específicos abdominales como distensión abdominal, enlentecimiento del tránsito con residuos alimentarios en estómago, o vómitos.

Los pilares básicos del tratamiento se basan en soporte a nivel general de las complicaciones asociadas, tratamiento médico conservador (interrupción de nutrición enteral y antibioterapia) de la ECN en estadios poco avanzados de la enfermedad y valoración por cirujano y tratamiento quirúrgico de posibles perforaciones y resección de intestino necrótico en los estadios más avanzados. Los casos de ECN que requieren cirugía presentan con mayor probabilidad secuelas a largo plazo en relación con la cirugía y fallo de medro en relación con síndrome de intestino corto entre otros factores asociados.

- Hiperbilirrubinemia

Todos los recién nacidos pueden presentar un aumento de la bilirrubina por encima de los 2mg/dl, que se manifestaría clínicamente como una ictericia. En los RNP concurren una serie de circunstancias que hacen más frecuente la aparición de hiperbilirrubinemia como: un sistema hepático más inmaduro, mayor frecuencia de policitemia, en especial en los recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) y las infecciones (Martin, 2005).

Cuando la bilirrubina aumenta por encima de determinadas concentraciones (>20-25 mg/dl) existe riesgo de toxicidad a nivel de sistema nervioso central (SNC), sobretodo por depósito en ganglios basales, pudiendo presentar una encefalopatía aguda o una encefalopatía crónica caracterizada por atetosis, sordera neurosensorial, displasia dental y déficit intelectual. En los RNP, existe mayor permeabilidad de su barrera hematoencefálica, que aumenta en situaciones patológicas, y mayor inmadurez de su cerebro por lo que tienen mayor riesgo de presentar daño en el sistema nervioso central a menores concentraciones de bilirrubina plasmática. Por todo ello, se aplican unas curvas de tasas de bilirrubina, edad y peso con el fin de realizar la indicación terapéutica de fototerapia con márgenes de seguridad (Ip, S. et al., 2004).

4.6 Hematológicos.

- Anemia.

A nivel hematológico la complicación más frecuente que presentan los prematuros es la anemia (McGuire, McEwan, Fowlie, 2004). Esta anemia se ve favorecida por unas cifras de partida menores de hematíes, a lo que sumamos la hemólisis fisiológica que se produce tras el nacimiento, la supervivencia menor de los hematíes y las extracciones hemáticas repetidas. Por ello, pueden requerir transfusiones de concentrado de hematíes durante su ingreso. Por otro lado, más allá de los 15 primeros días de vida pueden

presentar la “anemia tardía del prematuro” por escasa regeneración a nivel de la médula ósea. En este caso, comienzan a utilizarse la eritropoyetina y los suplementos férricos para prevenirla y evitar que aumente el número de transfusiones necesarias (Christou & Rowitch, 2005).

4.7 Sistema Inmune

A nivel del sistema inmunológico se sabe que los prematuros, incluso los RNP tardíos, tienen mayor riesgo de presentar infecciones bacterianas graves, como la sepsis, que los RNT (Clapp, 2006). Al igual que otros órganos y sistemas, el inmunológico continúa su maduración durante toda la gestación e incluso los primeros años después del nacimiento. Actualmente se sabe que en los RN la producción de interferón gamma y su respuesta por parte de los monocitos está disminuidos. La activación de los macrófagos está disminuida y el recuento total de PMN al nacimiento es menor en los RNP respecto a los término. A menor edad postmenstrual, el recuento total de linfocitos T helper es menor (Walker et al., 2011; Ma et al., 2014), así como los porcentajes de linfocitos B y células NK. Todo ello predispone a los prematuros a tener un riesgo incrementado de infecciones tanto en período neonatal precoz como tardío.

5. EVOLUCIÓN NEUROLÓGICA DE LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS

El sistema nervioso central es especialmente vulnerable a la prematuridad y su patología puede derivar en la posibilidad de dejar secuelas graves y permanentes en los RNP. El paradigma de secuela neurológica en la infancia secundaria a antecedentes perinatales patológicos es la parálisis cerebral, si bien, con la sistematización del seguimiento de los RNP de distintas edades gestacionales durante la infancia se asocian

cada vez más otros problemas neurológicos a la prematuridad como retraso mental, alteraciones del comportamiento, déficits de atención o, simplemente, necesidad de apoyo escolar (Póo, P., 2008; Saigal et al., 2008; Schieve et al., 2016). Como ya hemos comentado, la base neuropatológica de estas alteraciones se encuentra situada en la sustancia blanca cerebral, fundamentalmente en relación con la hemorragia periventricular y la leucomalacia periventricular. A nivel fisiopatológico en ambos tipos de lesión subyace un infarto del tejido, hemorrágico o no hemorrágico, entre cuyas causas podemos citar alteraciones en la regulación del flujo cerebral debidas a eventos patológicos (hipotensión, hipercapnia, ventilación mecánica con mala adaptación, etc.) así como una vulnerabilidad intrínseca de esta sustancia blanca cerebral en el neonato con propensión a la isquemia y falta de respuesta adecuada a los radicales libres por retraso en la formación de antioxidantes (Volpe, 1998). Todo ello se traduce en el desarrollo de secuelas a corto, medio y largo plazo a nivel neurológico cuya gravedad dependerá de la edad gestacional y el peso al nacimiento (Kerstjens et al., 2013), así como de la evolución particular de cada prematuro con factores de riesgo sobreañadidos: infecciones, hiperbilirrubinemia, hipoxia, hemorragias... (Colvin, McGuire & Fowlie, 2004).

5.1 Parálisis cerebral.

La definición de parálisis cerebral (PC) aceptada internacionalmente es “un grupo de trastornos del desarrollo del movimiento y la postura, causantes de limitación de la actividad, que son atribuibles a una agresión no progresiva sobre un cerebro en desarrollo, en la época fetal o primeros años de vida. Los problemas motores se acompañan a menudo de problemas en la sensibilidad, en la cognición, en la comunicación, en la percepción y/o en el comportamiento y por crisis epilépticas” (Armero, Pulido & Gómez, 2015).

Es la causa más común de discapacidad motora en la infancia, la prevalencia en Europa de PC se sitúa aproximadamente entre un 1 y 2.5 casos por cada 1000 nacidos vivos (Himmelman et al., 2013). De éstos, más de la mitad tienen como antecedente la prematuridad, aunque también puede producirse por otros problemas de origen prenatal como factores maternos (hipertensión arterial, trombopenia inmune..) perinatales (hipoglucemias graves mantenidas, encefalopatía hipoxico-isquémica) o postnatales (infecciones del SNC, traumatismos craneoencefálicos, estatus convulsivo...).

La incidencia de PC es inversamente proporcional a la edad gestacional. Así, en el metaanálisis realizado por Himpens se describe incidencia de PC de 14.6% en RNP de 22 a 27 semanas, 6.2% en el grupo de 28-31 semanas y 0.7% en RNP de 32-36 semanas (Himpens, Van den Broeck, Oostra, Calders & Van Haesebrouck, 2008).

Las cifras globales de PC en prematuros han descendido sobretodo en el grupo de 28-32 semanas de EG (Platt et al. 2007). En el estudio EPIPAGE, que estudia longitudinalmente a prematuros entre 22 y 32 semanas de edad gestacional se ha descrito una incidencia del 9% en una evaluación a los 5 años de edad.

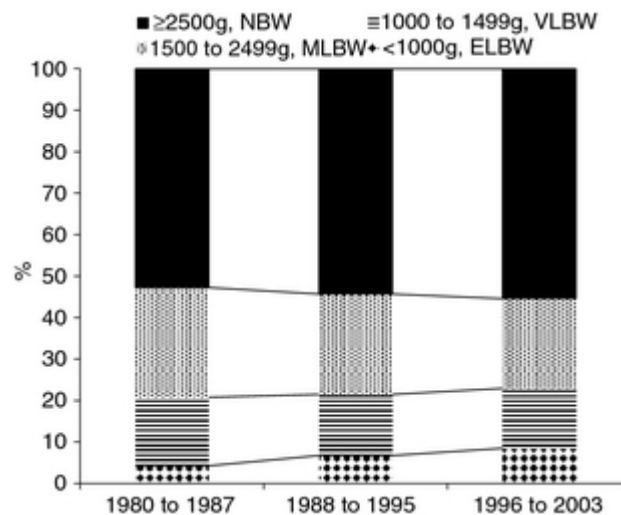


Figura 4. Evolución de la relación entre el peso al nacimiento y la parálisis cerebral en RNP. NBW: peso al nacimiento normal; VLBW: muy bajo peso al nacimiento; MLBE: moderado bajo peso al nacimiento; ELBW: extremado bajo peso al nacimiento. Tomada de: Decreasing Prevalence in Cerebral Palsy (Sellier et al., 2015)

Debido a la gran heterogeneidad clínica de esta entidad, es necesario establecer una clasificación que nos permita saber con mayor exactitud de lo que estamos hablando. Para ello el Surveillance of cerebral Palsy in Europe (SCPE) diseñó una clasificación que combinaba la semiología clínica principal del trastorno del movimiento (si hay espasticidad o hipotonía o discinesias) variable con la distribución topográfica de la lesión (uni o bilateral, afectación o no de miembros superiores; Armero et al., 2015). Además, hoy en día también se utilizan clasificaciones funcionales que informan sobre el grado de dependencia y sirven para predecir el tipo de complicaciones que presentará cada tipo de paciente (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación funcional de la parálisis cerebral.

Nive	GMFCS	MACS	CFCS
I	Dependencia gruesa	Dependencia motora fina	Comunicabilidad
I	Marcha sin restricciones pero limitada para actividades motoras más demandantes	Utiliza objetos con facilidad y de manera exitosa	Envía y recibe información eficazmente y eficientemente con personas conocidas y desconocidas

II	Marcha con restricciones	Utiliza la mayoría de los objetos, pero con una calidad del movimiento reducida o con menor velocidad	Envía y recibe información eficazmente y eficientemente con personas conocidas y desconocidas pero necesitan tiempo adicional
III	Marcha con una asistencia técnica que utiliza con las manos	Utiliza los objetos con dificultad, necesitando ayuda en la preparación o en la realización de las actividades	Envía y recibe información eficazmente solo con personas conocidas
IV	Limitaciones para la automovilidad; puede utilizar una asistencia técnica controlada por el paciente	Utiliza una selección limitada de objetos que son fácilmente manipulables en situaciones adaptadas	Envía y/o recibe información de manera inconsistente con personas conocidas
V	El paciente necesita ser transportado por otra persona en una silla de ruedas	No manipula objetos o tiene limitaciones muy importantes para realizar actividades simples	Casi nunca envía y/o recibe información.

GMFCS: Gross Motor Function Classification System; MACS: Manual Ability Classification System; CFCS: Communication Function Classification System. Tomado de Armero, P., Pulido, I. & Gómez, D. (2015).

Tal y como podemos ver en la clasificación de la tabla 1 el grado de discapacidad que presenta un paciente diagnosticado de parálisis cerebral infantil (PCI) es muy variable. Sin embargo, debemos tener en cuenta distintas consideraciones. A nivel del paciente, a menudo padecen dolor que está infradiagnosticado e infratratado. Se pone especial atención en mejorar la capacidad motora tanto por parte de las familias, como del sistema sanitario, y menos esfuerzos en mejorar las habilidades intelectuales, que son más importantes para determinar la calidad de vida. A nivel social y familiar, la PCI produce un considerable aumento del gasto sanitario y una pérdida de productividad tanto del enfermo como de su familia (Hodek, von der Schulenburg, & Mittendorf, 2011; Bherman, & Butler, 2006).

Dado que se trata de una enfermedad crónica con problemas a nivel motor, cognitivo o nutricional se requiere integrar los tratamientos por un equipo

multidisciplinar. La parálisis cerebral tiene tratamientos eficaces que, si bien no son curativos, pueden evitar complicaciones y mejorar los síntomas de estos pacientes.

Los principales tratamientos según las complicaciones que surgen en la evolución son (Armero et al. 2015):

- Tratamiento fisioterapéutico para mejorar las habilidades motoras y el autocuidado.
- Tratamiento de la espasticidad mediante toxina botulínica (si solo se afecta un grupo muscular concreto) o con diazepam o baclofeno si la espasticidad es generalizada.
- Tratamiento de las crisis epilépticas, que aparecen hasta en un 50% de los pacientes con PC (Colver, Fairhurst & Pharoah, 2014), con fármacos anticomiciales
- Tratamiento de alteraciones cognitivas, trastornos por déficits de atención e hiperactividad o autismo, cuyo tratamiento es similar a los niños con estos problemas sin PCI.
- Tratamiento de los problemas del sueño que se relacionan con dolor por espasticidad y epilepsia.
- Tratamiento de alteraciones nutricionales y del crecimiento, adecuando la ingesta calórica a sus necesidades y utilizando suplementos nutricionales, espesantes o dispositivos adicionales para la alimentación en caso de que lo necesiten (sonda nasogástrica, gastrostomía etc.).

5.2 Otras alteraciones neurológicas

Aunque clásicamente se ha asociado la PC como secuela principal de la prematuridad, los últimos años se están realizando numerosos estudios en los que se evidencian que los RNP pueden tener otras secuelas a medio y largo plazo a nivel de neurodesarrollo, incluso sin estar diagnosticados de un déficit motor severo como es la PC.

El estudio EPIPAGE nos ofrece una visión global de la evolución neurológica de los prematuros según su edad gestacional en una cohorte de más de 2000 niños prematuros entre las 24 y las 32 semanas de edad gestacional, realizando distintas evaluaciones a los 2,5 y 8 años de edad por evaluación médica o cuestionario a la familia así como datos obtenidos de servicios sociales de aquellos niños con necesidades especiales (Marret et al., 2013). Los principales resultados a nivel de seguimiento neurológico se muestran en la tabla 2, donde vemos que pueden existir alteraciones tanto a nivel motor como cognitivo, o ambas, siendo las alteraciones solo a nivel cognitivo mucho más frecuentes. Además, los niños RNPT también pueden presentar trastornos psiquiátricos hasta casi en el 6% de los casos. La incidencia de todas estas alteraciones disminuye según la edad gestacional aumenta, aunque la incidencia de epilepsia no difiere entre los grupos (Marret et al., 2013).

Tabla 2. Déficits neurológicos según edad gestacional

Edad gestacional	24-32 (n=2109)	29-30 (n=556)	31-32 (n=1054)	
	%	%	%	
Deficiencias motoras				
PC severa	3,1	3,4	2	<0,001

PC moderada	5,9	5	4,3	
Otro desorden motor	5,2	5,6	3,3	
Deficiencias cognitivas /trastornos del aprendizaje				
Severa	6,5	6,5	4,9	<0,001
Moderada	24,6	21,6	22,5	
Asociación de deficiencias motoras y cognitivas				
Solo motoras	6,5	8,5	4,8	<0,001
Solo cognitivas	23,4	22,5	22,7	
Ambas	7,7	5,6	4,7	
Trastornos psiquiátricos				
Severos	0,5	0,2	0,3	<0,001
Moderados	5,7	5,2	4,6	
Epilepsia				
Sí	2,1	1,8	1,9	0,47
No	97,9	98,2	98,1	
Déficit visual				
Sí	0,9	0,4	0,9	0,019
No	99,1	99,6	99,1	
Déficit auditivo				
Sí	0,8	0,4	0,8	0,012
No	99,2	99,6	99,2	
Todos los déficits				
Severos	10,9	10,8	8,2	<0,001
Moderados	29,2	27,9	26,3	
No identificados	59,9	61,3	65,6	

Adaptado de Marret et al. (2013) Brain injury in very preterm children and neurosensory and cognitive disabilities during childhood: the EPIPAGE cohort study.

En cuanto a los trastornos motores distintos de la parálisis cerebral, los RNP manifiestan más alteraciones en trastornos manipulativos a nivel de desarrollo motor fino e integración visomotora del movimiento, funciones ejecutivas así como pobre coordinación en relación con su prematuridad (Volpe, 1998).

Los trastornos cognitivos que se asocian a la prematuridad se relacionan fundamentalmente con mayor necesidad de apoyo escolar, coincidiendo la mayoría de los estudios en que los RNP obtienen un cociente de inteligencia menor que niños nacidos a término. En el estudio EPIPAGE (Larroque et al., 2011) se concluye que más de la mitad de los prematuros requieren apoyo adicional en el colegio a la edad de ocho años. También se ha visto que los sujetos nacidos prematuros presentan un rendimiento más bajo en funciones cognitivas específicas como aprendizaje, memoria verbal y visual; así como mayores problemas de conducta y trastornos psiquiátricos (Davis et al., 2007) como autismo, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, siendo el trastorno por déficit de atención e hiperactividad el problema que presentan más frecuentemente (Fevang, Hysing, Markestad & Sommerfelt, 2016).

En población española, Narberhaus et al. (2007) realizaron una evaluación con distinción del cociente intelectual (CI) verbal y el CI manipulativo a adolescentes entre 11 y 18 años con antecedentes de prematuridad. Este estudio demuestra que en la escala verbal y manipulativa los adolescentes entre 11 y 18 años nacidos prematuros presentan un rendimiento significativamente inferior a los nacidos a término en semejanzas, aritmética, vocabulario y comprensión, de la escala verbal; así como en los tests de cubos, rompecabezas y claves de la escala manipulativa. El peor rendimiento de los prematuros

se relacionó significativamente con una mayor necesidad de repetir curso (15% vs 3%) y de recibir refuerzo extraescolar (27% vs 14%).

Dada la especial plasticidad del cerebro en la infancia, son muy convenientes los estudios a largo plazo para realizar un seguimiento adecuado de estos niños y conocer con mayor detalle las posibles secuelas a nivel de desarrollo psicomotor que pueden presentar los RNP (Bracewell & Marlow, 2002; Moreira, Magalhães & Alves, 2014).

5.3 Estrategias para reducir secuelas en el neurodesarrollo.

El recién nacido de riesgo neurológico va a precisar un seguimiento desde el nacimiento hasta la edad escolar, con el fin de detectar precozmente alteraciones en su desarrollo e iniciar una atención precoz de los mismos. En este punto, cobran especial importancia los programas de Atención Temprana (AT).

Según el Libro Blanco de la AT (Federación estatal de Asociaciones de Profesionales de Atención Temprana, 2005), se define la AT como el “conjunto de intervenciones, dirigidas a la población infantil de 0 a 6 años, a la familia y al entorno, que tienen por objetivo dar respuesta lo más pronto posible a las necesidades transitorias o permanentes que presentan los niños con trastornos en su desarrollo o que tienen riesgo de padecerlos. Estas intervenciones, que deben considerar la globalidad del niño, han de ser planificadas por un equipo de profesionales de orientación interdisciplinar o transdisciplinar”. Aunque el Libro Blanco no establece cuáles deben ser estos profesionales, en la mayoría de equipos de AT participan psicólogos, psicopedagogos, logopedas, fisioterapeutas y neuropediatras. Los criterios de inclusión en los programas de seguimiento y atención temprana se han ido modificando, ampliando o reduciendo según las experiencias de los diferentes centros, comunidades autónomas o recursos

disponibles. Actualmente en nuestra comunidad, los pacientes pueden ser derivados por cualquier profesional (pediatras, educadores, neuropediatras) que sospeche un déficit en el desarrollo cognitivo, social o motor y atendiendo a los antecedentes personales de cada niño si se considera que tiene algún factor de riesgo.

La AT se basa en los períodos críticos para el aprendizaje y la plasticidad neuronal. Por ejemplo, se sabe que nacemos con unas capacidades (visión audición o reconocimiento de determinados fonemas), que se perderán o no se desarrollarán convenientemente si no se utilizan o no se estimulan de forma adecuada. Este potencial está basado en la evolución biológica del sistema nervioso. La experiencia a la que se someten los niños puede modificar las interconexiones neuronales o la mielinización de distintas áreas, además existe redundancia de neuronas que actúan como reserva ante un daño. De esta forma, cuando se lesiona una región concreta del SNC, otras áreas intactas pueden asumir su función. Sin embargo, esta capacidad está limitada, tanto porque no pueden generarse neuronas nuevas como porque ha de realizarse en estos períodos críticos del desarrollo neuronal para obtener una función óptima (Artigas-Pallarés, 2007). Además, en cuanto a los fenómenos de plasticidad en animales se ha demostrado ampliamente que un ambiente estimulante (“enrichment environment”) puede mejorar tareas en relación con algunas funciones cognitivas, incluso prevenir la progresión del daño neuronal (Cioni, G., D’Acunto, G. & Guzzetta, 2011). Por todo ello, es importante el desarrollo de la Atención Temprana y que los niños de riesgo tengan acceso a ella lo más precozmente posible (Roberts et al. 2008).

Con el fin de planificar los recursos necesarios y orientar a los profesionales y las familias se establece una clasificación de distintos grupos de riesgo, de forma que podemos hablar de riesgo biológico (prematuridad, pérdida de bienestar fetal o infecciones del sistema nervioso central), neurosensorial (ventilación mecánica,

hiperbilirrubinemia, asfixia), psicológico, social o asociación de riesgos con sus patologías, secuelas y necesidad de seguimiento propios (Robles, Poo & Poch, 2008).

En cuanto a las acciones que se realizan con estos niños varían según los problemas que presenten y la etapa del desarrollo en la que se encuentre. En los primeros dos años fundamentalmente se atiende al desarrollo motor grueso (la marcha autónoma), el perfeccionamiento de la motricidad fina y la coordinación manual, la consecución y comprensión del lenguaje y el desarrollo de habilidades sociales. En la etapa de 3 a 6 años, una vez conseguida la maduración motora, se atiende a problemas del lenguaje, dificultades en procesos cognitivos y alteraciones de la conducta.

Las exploraciones complementarias que se realizan a los niños de riesgo son (Robles et al, 2008):

- De 0 a 2 años:

- Examen neurológico y Desarrollo pondoestatural (peso, longitud, perímetro craneal)

- Neuroimagen y Electroencefalograma según riesgo y clínica

- Valoración audiométrica (OEA, PEAT) y oftalmológica (fondo de ojo, agudeza visual, refracción y movilidad)

- Desarrollo psicomotor: Test de Brunet-Lézine, Bayley, Escala Llevant, Denver...

- De 3-6 años:

- Examen neurológico (incluye valoración de funciones motrices)

- Desarrollo pondoestatural (peso, longitud, perímetro craneal)

- Revisión audiométrica

- Examen oftalmológico (agudeza visual, estudio de refracción y movilidad)

- Escalas de rendimiento intelectual (5-6 años)

La finalidad de la intervención temprana es proporcionar al niño en estas etapas de su desarrollo los estímulos globales ambientales que favorezcan su evolución a todos los niveles permitiéndole interrelacionar con su entorno de la forma más efectiva y gratificante para él y los que le rodean. Además, la asistencia precoz a este tipo de programas disminuye fuertemente el estrés que supone para sus padres la incertidumbre de la evolución futura del niño (Ramos & Márquez, 2000; Ramos, 2007).

La Academia Cochrane publicó una revisión en el 2015 en la que concluye que los programas de intervención temprana tienen un efecto positivo en la evolución cognitiva y motora durante la infancia cuyos beneficios persisten incluso en la edad preescolar (3-5 años), aunque se requiere mayor investigación para determinar cuáles son las intervenciones más efectivas a nivel motor o cognitivos y valorar cuáles son los efectos a más largo plazo de estos programas (Spittle, Orton, Anderson, Boyd & Doyle, 2015).

Para poder poner en marcha estas intervenciones se precisa de coordinación entre las diferentes instituciones (Salud, Educación, Asuntos Sociales) que asisten al niño poniendo a disposición de la familia los recursos necesarios para la atención integral del niño cerca de su zona de residencia y del entorno familiar. Está demostrado que los programas basados en la familia son más efectivos tanto para el paciente como para el bienestar psíquico y manejo de los padres, que las intervenciones exhaustivas y frecuentes que se realizan en condiciones “tradicionales” de acto clínico estructurado (Colditz et al., 2015).

Así, se debe plantear el cuidado de estos niños de riesgo desde una perspectiva global desde la atención en las Unidades de Neonatología donde inicialmente suelen ingresar, hasta el seguimiento por su pediatra de atención primaria y detección de

cualquier posible problema por parte de los profesionales que lo atienden en el ámbito sanitario y poder dar respuesta al seguimiento e intervención de estos niños de riesgo.

5.4 La ecografía cerebral en el seguimiento del recién nacido de riesgo

La sintomatología neurológica del neonato pretérmino normalmente es sutil, poco expresiva, más o menos generalizada, con escasos signos focales, por lo que el estudio del SNC con ecografía a través de las fontanelas craneales se realiza de forma rutinaria en la asistencia a estos pacientes. La ecografía es la técnica más utilizada actualmente para el diagnóstico gracias a la alta resolución de los actuales ecógrafos, al bajo coste, la posibilidad de transporte del aparato hasta la incubadora y la inocuidad de estudios repetidos para seguir la evolución de la hemorragia (Antoniuk & Da Silva, 2000).

Una de las complicaciones que se halla más frecuentemente en las ecografías derivadas de la prematuridad y que hay que tener en cuenta a la hora de valorar un posible pronóstico neurológico en los niños pretérmino son las hemorragias de la matriz germinal. Éstas se localizan en la zona de la sustancia blanca que se encuentra rodeando a los ventrículos laterales del cerebro, a veces extendiéndose al interior de los mismos por lo que su denominación más extendida es la de hemorragias intraventriculares (HIV). Entre las complicaciones asociadas a HIV encontramos la hidrocefalia posthemorrágica, el infarto venoso la leucomalacia periventricular y otras lesiones hipoxico-isquémicas. La lesión periventricular de la sustancia blanca está reconocida actualmente como la causa más común del daño cerebral en prematuros (Back et al. 2006).

Existe consenso acerca de que las tres cuartas partes de las HIV ocurren en las primeras 72 horas de vida y del 10 al 20% progresan en las 24-48 horas siguientes (Volpe et al. 1995; Antoniuk & Da Silva, 2000). Asimismo, el trabajo de Kiely & Susser (1992)

demuestra que las HIV pueden diagnosticarse hasta en el 32 % de los casos después de la primera semana de vida, por lo que la ecografía debe realizarse durante largos períodos y también en pacientes asintomáticos. El momento adecuado para llevar a cabo el estudio ecográfico se sitúa entre cuatro y siete días después del nacimiento. Lo ideal es un estudio en las primeras 24 horas de vida, semanalmente hasta el alta y seguir mensualmente si los primeros exámenes son anormales.

La clasificación actual de las HIV se basa en la presencia de sangre en la matriz germinal y en los ventrículos laterales y se establecen cuatro grados (Papile, Munsick-Bruno & Schaefer, 1983): I o subependimaria; II o intraventricular sin dilatación; III o intraventricular con dilatación ventricular y grado IV o con hemorragia intraparenquimatosa (figuras 5 y 6). Sin embargo, esta clasificación presenta el problema de que a veces cuesta diferenciar el grado II del III debido a que siempre existe algún grado de dilatación y la hemorragia intraparenquimatosa no siempre se relaciona con la HIV. Su tratamiento tiene tres fases: prevención (tanto prenatal intentando evitar partos prematuros, como postnatal en la atención inicial al recién nacido), inmediato o período agudo tras la hemorragia optimizando un control hemodinámico que garantice perfusión cerebral y tratamiento de la hidrocefalia posthemorrágica (Volpe, 1997).

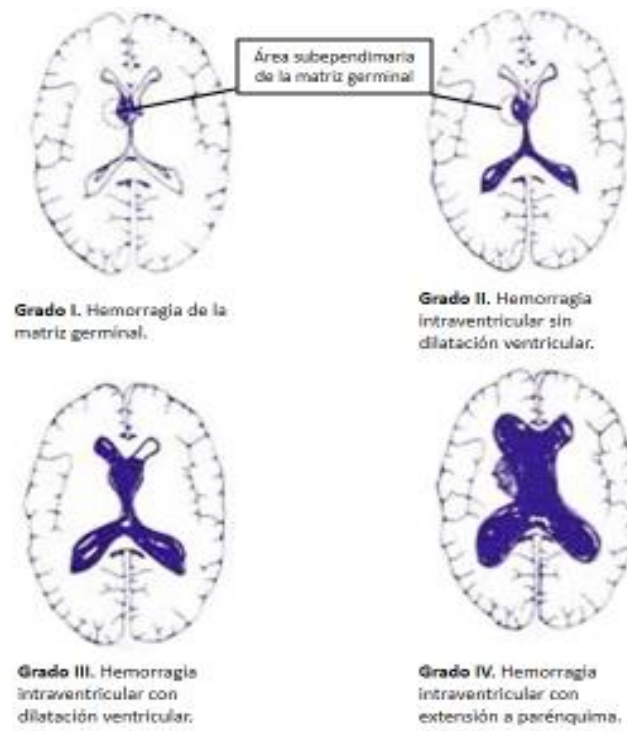


Figura 5. Grados de hemorragia intraventricular. Grado I: hemorragia subependimal. Grado II: hemorragia intraventricular sin dilatación. Grado III: intraventricular con dilatación de los ventrículos. Grado IV: intraventricular con dilatación y hemorragia del parénquima.

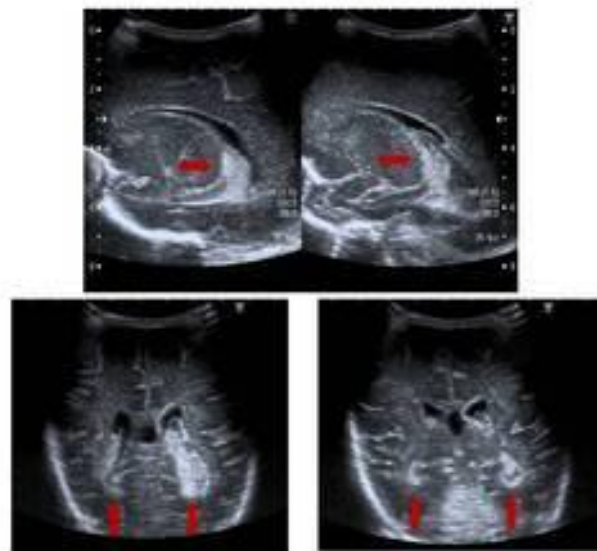


Figura 6. Imágenes por ecografía de distintos clases de hemorragia. A) grado I; b) grado II; c) grado III; d) grado IV (Sal de Rellán et al., 2012).

En cuanto al pronóstico depende del grado de hemorragia. A corto plazo, las HIV pueden propiciar el desarrollo de hidrocefalias y aumentar la mortalidad Grado I, la mortalidad y la hidrocefalia son raras (<5%). Grado II mortalidad 25% e hidrocefalia en más del 50%. Si asocia infarto periventricular la mortalidad alcanza el 50% y la hidrocefalia puede ocurrir hasta en el 80% de los casos (Antoniuk & Da Silva, 2000). A largo plazo, pueden aparecer secuelas neurológicas y han de tenerse en cuenta otros factores (hipoxia, anemia, acidosis) que pueden agravarla. Los estudios realizados que investigan la relación entre lesiones cerebrales detectadas en ecografía y alteraciones en el neurodesarrollo nos ofrecen resultados controvertidos. En el estudio EPIPAGE (Marret et al. 2013) se ha correlacionado fuertemente la existencia de lesiones severas en la sustancia blanca con déficits motores severos, no ocurriendo así con déficits cognitivos aislados en los que no se ha visto asociación. En la cohorte del mismo estudio el 17% de los niños con hemorragia intraventricular grado II y el 25% de los niños con alguna lesión en la sustancia blanca (leucomalaciaperiventricular, densidades...) fueron diagnosticados de parálisis cerebral, frente al 4% de los niños con este diagnóstico que no tenían ninguna lesión (Ancel et al., 2006) y, como en otros estudios, la incidencia de lesiones detectadas ecográficamente aumenta a menor edad gestacional. Por ejemplo la incidencia para las lesiones en sustancia blanca se sitúa entre un 30-40% en prematuros menores de 28 semanas y entre el 10 y el 20% la incidencia de hemorragia con ventriculomegalia, mientras que para los RNP mayores de 30 semanas de EG la incidencia de lesiones en sustancia blanca es de 12-17% y de HIV con ventriculomegalia 1-2% (Larroque et al., 2003). Mientras que en población española, se ha observado que hay diferencias significativas en adolescentes aprendizaje verbal y memoria verbal y memoria de la vida cotidiana con antecedentes de HIV respecto a controles incluso tras ajustar por CI (Narberhaus, Segarra-Castells, Pueyo-Benito, Botet-Mussons & Junqué, 2008). Los

sujetos con grado III-IV de HIV obtienen peor puntuación que los sujetos con HIV grados I-II en aprendizaje verbal y habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas. En comparación con otros prematuros sin hemorragia tienen rendimiento más bajo en aprendizaje verbal y memoria verbal.

Todo ello puede contribuir a explicar los problemas de rendimiento académico frecuentemente descritos en esta población (Larroque et al., 2008; 2011) además de las secuelas motoras graves como la parálisis cerebral.

5.5 Limitaciones de la evaluación del desarrollo psicomotor en la primera infancia

La evaluación del desarrollo es un proceso clave para entender la conducta de un niño cuando éste presenta signos de riesgo o alteraciones en su desarrollo. El sistema nervioso central del recién nacido pretérmino es especialmente vulnerable a las lesiones y patologías que pueden afectarlo en relación con la prematuridad y la importancia y gravedad de las posibles secuelas hacen que sea necesaria una identificación precoz de cualquier disfunción que presenten estos niños con el fin de llevar a cabo las intervenciones apropiadas. Por otro lado, un seguimiento prolongado permitirá enlazar signos mínimos o anomalías del aprendizaje con los acontecimientos en período perinatal.

En general se recomienda la duración del seguimiento hasta la edad escolar (5-7 años). La cronología de los problemas que pueden detectarse es la siguiente (Ramos & Márquez, 1999):

- Durante el primer año se van a poder diagnosticar los déficits más severos: malformaciones cerebrales, parálisis cerebral, déficits sensoriales.

- A lo largo del segundo año pueden detectarse retrasos leves del desarrollo psicomotor.
- Entre los 2 y los 4 años se ponen de manifiesto los trastornos y retrasos del lenguaje, trastornos motores finos y conductas anormales.
- Y, por último, a partir de los 5 años se pueden detectar torpezas motoras finas, dispraxias, trastornos del aprendizaje y la deficiencia mental leve.

No obstante, los mecanismos de los que se dispone actualmente para valorar el grado de desarrollo neurológico durante el primer año de vida son muy limitados (Hack et al. 2005), y la interpretación de muchos de los tests tradicionales de desarrollo neurológico en niños son muy controvertidos (Larque, Demmelmair & Koletzko, 2002) y es difícil correlacionar sus resultados con el cociente intelectual del niño mayor.

En primer lugar, la semiología neuropediátrica evolutiva es de gran importancia para el seguimiento neuropsicomotor del niño. Los parámetros de normalidad establecidos se utilizan en las investigaciones que estudian el desarrollo normal y patológico de los niños nacidos a término, aunque pueden aplicarse por extensión a los niños nacidos prematuros, siempre que la edad gestacional se corrija. Olhweiler, Silva & Rotta. (2002) realizaron el seguimiento del desarrollo neuropsicomotor de pacientes prematuros hasta 36 semanas mediante un examen neurológico evolutivo a los 3,6,9 y 12 meses de edad corregida. En la evaluación del desarrollo psicomotor consideraron motricidad (equilibrio estático y dinámico), sociabilidad y percepción y habla. Observaron que la mayoría de los ítem se consiguen entre el 90 y el 100% de los casos a la edad que corresponde en comparación con la literatura, salvo la sedestación sin apoyo a los 6 meses. Sin embargo, concluyen que el desarrollo del prematuro tiene peculiaridades para las que la corrección de la edad gestacional no siempre es suficiente y que el primer año de vida es el período más importante para el diagnóstico temprano de

las alteraciones del desarrollo y es el mejor momento para la indicación de estimulación psicomotora. En estudios realizados anteriormente, el seguimiento neurológico durante los primeros años de vida de los niños prematuros demuestra que, al corregir la edad gestacional su evolución no difiere de los RNT (Ungerer, Sigman, Beckwith, Cohen, & Parmelee, 1983; Matilainen, 1987; Stjernqvist & Svenningsen, 1995) y las alteraciones neurológicas encontradas se relacionan con la edad gestacional, peso al nacimiento y las interurrencias neonatales. Sin embargo, como ya hemos visto en estudios realizados posteriormente y a más largo plazo en niños prematuros, éstos tienen mayores problemas de motricidad fina y gruesa, coordinación, aprendizaje, comportamiento e, incluso, psiquiátricos para lo que la exploración neurológica en el primer año de vida no aporta suficiente información.

Además, los profesionales de la atención precoz disponen hoy en día de las escalas y los test psicométricos que facilitan la evaluación del desarrollo durante las primeras etapas de la vida. La evolución psicológica forma parte del proceso diagnóstico interdisciplinar (neurológico, psicológico y social). La metodología de la evaluación psicológica incluye una entrevista clínica a la familia, la observación de la actividad espontánea del niño y la evaluación mediante instrumentos estandarizados: escalas de desarrollo, tests de funciones específicas o cuestionarios de padres y maestros. El uso correcto de estos instrumentos facilita el diagnóstico funcional de la población de riesgo y la toma de decisiones respecto a su tratamiento y el seguimiento evolutivo. La selección de los tests de desarrollo debe realizarse en función de su actualización, materiales, valoración independiente de funciones o incorporación de grupos especiales o si tienen signos indicadores de riesgo. Para interpretar sus resultados han de tenerse en cuenta los siguientes requisitos: conocer el desarrollo normal, conocer y comprender al

niño que se está evaluando, estar familiarizado con la escala y sus propiedades psicométricas, posibilidades y limitaciones.

Las tablas 3^a y 3b nos muestran un resumen de las escalas estandarizadas más utilizadas para la evaluación cognitiva de los niños y el ámbito en el que se aplica, como podemos observar, la escala de Bayley es la más completa al abarcar casi todas las perspectivas del desarrollo cognitivo.

Tabla 3a. Resumen de las Escalas Psicométricas más utilizadas en la infancia para valoración del desarrollo psicomotor (adaptada de Ruiz- Cortina).

Escala	Evaluación Cognitiva	Evaluación funciones psicolingüísticas	Evaluación Comunicación y relación social	Evaluación funciones visoperceptivas	Evaluación socioemocional y de la conducta	Evaluación de las habilidades adaptativas
BSID III (0-42 meses)	x					
-Escala cognitiva de Bayley III						
-Escala de lenguaje de Bayley III		x				
-Escala motriz de Bayley III				x		
-Escala socioemocional y de conducta de Bayley III					x	
-Escala adaptativa de Bayley III						x
MSCA Escalas McCarthy de Aptitudes y psicomotricidad (30 meses-5 años)						
K.ABC Batería de evaluación de Kaufman para niños (30 meses-5 años)						
CMMS escala de Madure Mental de Columbia (3.5 -5 años)						
RDSL III (18 meses-5 años)						
Escalas Reynell de desarrollo del lenguaje						
ITPA (3-5 años)						
Test Illinois de aptitudes Psicolingüísticas						

Tabla 3b. Resumen de las Escalas Psicométricas más utilizadas en la infancia para valoración del desarrollo psicomotor (adaptada de Ruiz- Cortina).

ADOS (2-5 años) Autism Diagnostic Observation Schedule	
ADI-R (2-5 años) Entrevista diagnóstica para el autismo revisada	
CARS (2-5 años) Childhood autism rating scale	
SQC (4-5 años) Cuestionario de comunicación social	
IDEA (18 meses-5 años) Inventario del espectro autista	
FROSTIG (4-5 años) Test de la percepción visual de Frostig	
CBCL (18 meses- 5 años) Inventario del comportamiento de Achembach para padres	
C- TRF (18 meses-5 años) Inventario del comportamiento de Achembach para maestros	

La principal limitación de estas escalas es que son bastante subjetivas y aunque no pueden utilizarse como método diagnóstico de la etiología del trastorno, sí que pueden orientarnos. Debe tenerse precaución al utilizar las escalas en discapacidades motrices y sensoriales severos; algunas escalas no permiten la estimación de pacientes con niveles muy bajos de CI (<50) y que la gran mayoría no pueden aplicarse a niños menores de 18 meses, que es el momento en que deberían empezar su estimulación en caso de que la precisaran. Además, no existe consenso en la bibliografía de cuál es el test más apropiado para detectar deficiencias en el neurodesarrollo.

A nivel motor, los niños pretérmino han demostrado que poseen trayectorias diferentes de aquellos nacidos a término, por lo que muchas veces se clasifica su desarrollo motor como anormal si se realiza una evaluación aislada, por ello, un seguimiento longitudinal es más fiable y predictivo. En 2006 la Academia Americana de Pediatría publicó una guía para el seguimiento de los niños pretérmino y recomendó que todos los niños con un peso inferior a 1500 gramos al nacimiento debían tener un examen neuromotor estructurado y apropiado a la edad al menos dos veces en el primer año de vida. Por todas estas razones es importante asegurarse que disponemos de herramientas adecuadas y que se puedan utilizar durante todo el período de desarrollo del niño (Spittle, Doyle & Boyd, 2008).

La mayoría de los tests estandarizados son normo-referenciados o referidos a una población normativa, es decir se comparan los resultados obtenidos de una persona con una población específica; por lo que si se utiliza este tipo de test se han de conocer las características de la población de referencia. También existen tests basados en criterios donde se ha de alcanzar una competencia mínima para que se puntúe un ítem determinado o se pase el test. En la tabla 4 se resumen los tests más importantes que se utilizan para la evaluación neuropsicológica de los niños y sus características principales.

Tabla 4a. Principales tests para la evaluación del desarrollo motor en niños.

Test	Objetivo principal (secundarios)	Rango edad	Tipo de test	Habilidades evaluadas	Componentes del test
Escala motora para niños Alberta (AIMS)	Discriminativo (predictivo, evaluativo)	0-18 meses	Comparación con población de referencia	Sistema motor grueso	Carga de peso, postura, movimiento antigravitacional
Escalas de desarrollo de niño y lactante de Bayley-III (BSITD-III)	Discriminativo (predictivo, evaluativo)	1-42 meses	Comparación con población de referencia	Sistema motor grueso y fino	Tareas a nivel motor grueso y fino
Evaluación de movimientos generales (GMs)	Discriminativo, predictivo (evaluativo)	Nacimiento a 4 meses	De competencias mínimas	Sistema motor grueso	Movimiento espontáneo e integridad neurológica
Evaluación de movimiento de los niños (MAI)	Discriminativo, (predictivo, evaluativo)	0-12 meses	De competencias mínimas	Sistema motor grueso y fino	Tono muscular, reflejos, reacciones automáticas e intencionales
Evaluación de desarrollo neurosensoria I y motor (NSDMA)	Discriminativo, predictivo (evaluativo)	1 mes- 6 años	De competencias mínimas	Sistema motor grueso y fino	Sistema motor grueso, fino, reflejos primitivos, reacciones posturales y respuestas motoras
Escala de desarrollo motor Peabody (PDMS-2)	Discriminativo, predictivo, evaluativo	0-5 años	Comparación con población de referencia	Sistema motor grueso y fino	Reflejos, locomoción, manipulación de objetos, gateo e integración visuomotora
Evaluación de la postura y el desarrollo motor fino del niño (PFMAI)	Discriminativo (Evaluativo)	2-12 meses	De competencias mínimas	Sistema motor grueso y fino	Postura y control de la función motora fina
Test de actuación motora del niño (TIMP)	Discriminativo, evaluativo (predictivo)	32 semanas EG a 4 meses	Comparación con población de referencia	Sistema motor grueso	Observación de movimiento y provocación para evaluar control postural y función

Examen motor del lactante y niño (TIME)	Discriminativo, evaluativo	4-42 meses	Comparación con población de referencia	Sistema motor grueso y fino	Movilidad, estabilidad organización motora
--	----------------------------	------------	---	-----------------------------	--

Adaptada de Spittle et al. 2008.

Tabla 4b. Principales tests para la evaluación del desarrollo motor en niños.

Test	Tiempo de realización (min)	Procedimiento	Puntuación
Escala motora para niños Alberta (AIMS)	10-30	Observación en prono, supino, sedestación y bipedestación	4 subescalas (prono -21 ítem-, supino 9-, sedestación -12- y bipedestación -16-)
Escalas de desarrollo de niño y lactante de Bayley-III (BSITD-III)	20-60	El terapeuta administra unos ítem mediante procedimiento estandarizado	Escala motora gruesa (72 ítem) y escala motora fina (66 ítem)
Evaluación de movimientos generales (GMs)	10-30	Se graban los movimientos espontáneos del niño sin estimulación	Movimientos clasificados como normales, anormales o ausentes.
Evaluación de movimiento de los niños (MAI)	30-60	El terapeuta observa y administra ítems	Clasificación del desarrollo como normal, mínimos problemas o problemas específicos
Evaluación de desarrollo neurosensorial y motor (NSDMA)	10-30	El terapeuta observa y administra ítems	Seis subescalas: motora fina, motora gruesa, neurológica, control postural, patrones de movimiento primitivo y sensorio motor.
Escala de desarrollo motor Peabody (PDMS-2)	30-60	El terapeuta administra unos ítem mediante procedimiento estandarizado	Seis subescalas: reflejos, estacionaria, locomoción, manipulación de objetos, gateo, integración visuomotora.
Evaluación de la postura y el desarrollo motor fino del niño (PFMAI)	25-30	El terapeuta administra unos ítem estimuladores mediante procedimiento estandarizado	Postura y escala motora fina.
Test de actuación motora del niño (TIMP)	20-40	Observación y administración de ítems estimuladores mediante procedimiento estandarizado	Ítems observados se evalúan de forma dicotómica y los estimulados según un rango
Examen motor del lactante y niño (TIME)	15-55	Observación del niño y estimulación por parte de los padres/cuidadores	Subtests: movilidad, organización motora, estabilidad, comportamiento funcional y habilidades sociales-emocionales.

Adaptada de Spittle et al. 2008.

Spittle et al. (2008) realizaron una revisión sistemática de los tests enumerados en la tabla 4. Aunque se considera que todos ellos son apropiados para medir el desarrollo motor en niños prematuros, cada uno de ellos tiene sus ventajas y sus inconvenientes. En principio, el investigador debe decidir si precisa una herramienta discriminativa, evaluativa o predictiva. Aunque muchos de ellos pueden realizar varias de estas funciones, no siempre tienen estudios de validez que respalden esta función del test. Algunas herramientas como el GMs y el Bayley Scales for Infant and Toddler Development, segunda edición (BSITD II), requieren entrenamiento estandarizado y puede ser costoso, aunque esto puede mejorar la fiabilidad y validez de las evaluaciones. Otras de ellas como la Alberta Infant Motor Scale (AIMS) tienen la ventaja de que se realiza fácilmente durante la consulta, no requiere mucho tiempo y tiene bastante buena correlación con el BSID-II y el Peabody Developmental Motor Scale (PDMS). Algunas de ellas como la AIMS y la Movement Assessment for Infants (MAI) pueden mostrar hasta un 30% de niños nacido a término por debajo del punto de corte, aunque su desarrollo posterior sea normal, por eso es importante realizar evaluaciones longitudinales. También se recomiendan múltiples evaluaciones debido a que los niños con anomalías neuromotoras transitorias durante el primer año tienen más riesgo de presentar problemas de coordinación en edad escolar. Un desarrollo normal puede presentar variaciones durante el primer año de vida que podrían predecir una dificultad. La mayoría de evaluaciones mejoran su valor predictivo conforme el niño crece, debido a que el niño puede estar libre de signos neurológicos de disfunción a una edad temprana, pero aparecer déficits cuando la complejidad de las funciones neurológicas aumenta.

Aunque tradicionalmente se ha considerado que el desarrollo de las habilidades motoras depende únicamente del marco en el que se desarrolla el sistema nervioso central con una secuencia fija e invariable, recientemente se han intentado desarrollar nuevas

herramientas que consideran que el desarrollo psicomotor surge de la interacción de múltiples sistemas y es dependiente del contexto o ambiente en el que se produce. Problemas sutiles del desarrollo pueden ser difíciles de predecir en etapas precoces debido a la influencia de interacciones ambientales, sociales y biológicas. Éste sería el caso de un RNP que ha permanecido hospitalizado muchos meses y tiene un retraso motor por falta de estimulación más que por déficit neurológico.

En el estudio realizado por Van Haastert, de Vries, Helders & Jongmans, (2006) sobre la evaluación del desarrollo motor mediante la AIMS en una cohorte de 800 prematuros, se concluye que los prematuros tienen una trayectoria de desarrollo distinta por diferentes motivos (factores biológicos como crecimiento postnatal, maduración de cerebro y cerebelo, menor tamaño muscular con menos fibras rápidas, menor coordinación intermuscular y factores basados en prácticas de cuidado actuales, poco en decúbito prono y muchos utensilios que no favorecen el desarrollo motor), por lo que se deberían ajustar las escalas basadas en competencias a las peculiaridades de este grupo.

En resumen, los prematuros se desarrollan de forma diferente de los niños nacidos a término, pero esto no significa que todos los prematuros tendrán problemas motores, sino que se necesitan herramientas adecuadas para evaluarlos. No hay ninguna herramienta que tenga en cuenta las múltiples variables que influyen en el desarrollo motor como factores sociales, ambientales y de salud. La validez de muchas de estas herramientas de evaluación no se mide mediante un criterio estándar. Muchos estudios utilizan el juicio clínico de algunos médicos para establecer la validez. No está claro qué herramienta para evaluación motora debe ser considerada el criterio estándar y en la práctica se recomienda usar más de un test para la evaluación.

6. RITMOS CIRCADIANOS.

6.1 Definición, fisiología y análisis.

Los ritmos biológicos, que son procesos que se repiten cíclicamente con una periodicidad dada que nos permite su identificación y cuantificación. En nuestro planeta, todos los organismos, incluidos los seres humanos, adaptan su actividad a ciclos reproducibles de 24 horas regulados por la luz solar, es lo que denominamos ritmo circadiano (Serón- Ferré, Torres-Farfán, Forcelledo & Valenzuela, 2001). La actividad que presenta un ritmo circadiano más evidente es la que corresponde al ritmo sueño-vigilia, aunque son muchas las funciones fisiológicas que se manifiestan de esta forma: la temperatura corporal, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la secreción de determinadas hormonas como el cortisol o la melatonina son algunas de ellas. Además, también se han definido otras dos clases de ritmos biológicos: los ritmos ultradianos, con periodicidades entre 2-8 horas, es decir, pueden completarse varias veces en un mismo día; y los ritmos infradianos, que tienen una duración mayor a 24 horas, por lo que suceden con una frecuencia menor de una vez al día.

En general, se considera que los ritmos circadianos son endógenos, es decir, se generan espontáneamente mediante un marcapasos u oscilador en ausencia de señales ambientales. Sin embargo, en condiciones naturales estos ritmos son encarrilados o sincronizados por señales externas o *zeitgebers* de las que la más universal es el ciclo de

luz-oscuridad (Mirmiran & Lunshof, 1996). Disponemos de un marcapasos endógeno (oscilador) localizado en el sistema nervioso central (SNC), concretamente en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior; éste se “encarrila” o sincroniza con los ciclos de luz-oscuridad a través de las señales que le envían los fotorreceptores localizados en la retina (Peirano, Algarín & Uauy, 2003; figura 7).

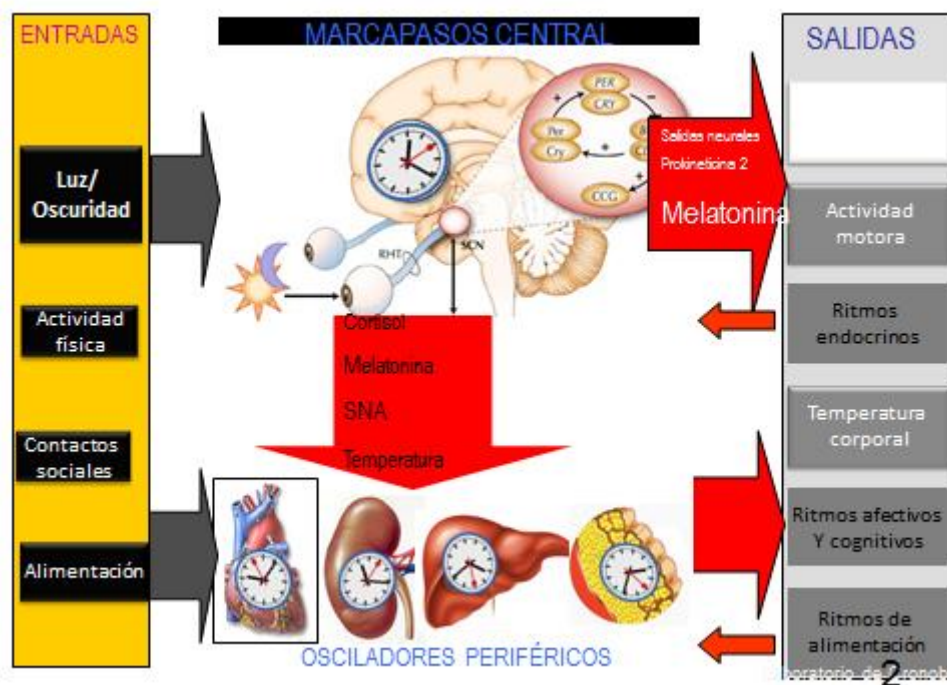


Figura 7. Representación gráfica de los principales factores endógenos y exógenos implicados en el establecimiento de los ritmos circadianos.

Además, por otro lado, interviene un sistema homeostático que, en el caso concreto del sueño, hace que la necesidad de dormir –manifestada por algún factor químico probablemente- se acumule durante la vigilia y, alcanzado determinado umbral se induzca la fase de sueño, disminuyendo de nuevo esa necesidad progresivamente hasta que, una vez satisfecha, se vuelve de nuevo a la fase de vigilia. Esta explicación corresponde al modelo de los dos procesos descrito por Daan, Beersma & Borbély (1984), que ha sido ampliamente aceptado para describir la alternancia de actividad-reposo (figura 8). Sin embargo, al existir funciones fisiológicas que no pueden explicarse completamente

mediante este modelo (regulación de la frecuencia cardíaca, presión arterial, secreción hormonal etc.), Díez- Noguera propuso en 1994 el “modelo Barcelona”, en el que se contempla la posibilidad de que haya más de un oscilador, que actúan de forma autónoma, y una serie de elementos neutros que siguen sus oscilaciones y pueden modificar las relaciones entre ellos de forma que pueden variar la respuesta del sistema como se muestra en la figura 9 (Díez-Noguera, A., 2006).

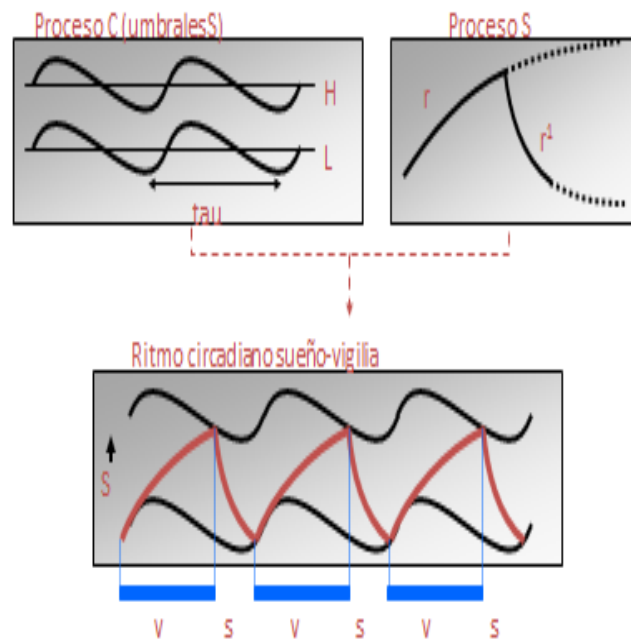


Figura 8. Representación del modelo de Daan, Beersma y Borbély (1984) en el que se muestran los dos procesos: homeostático (S) y circadiano (C). El proceso S consta de una fase ascendente y otra descendente, mientras que el proceso C muestra los umbrales alto y bajo del proceso S. Las letras v y s indican las fases de vigilia y sueño. Imagen tomada de Díez-Noguera (2006).

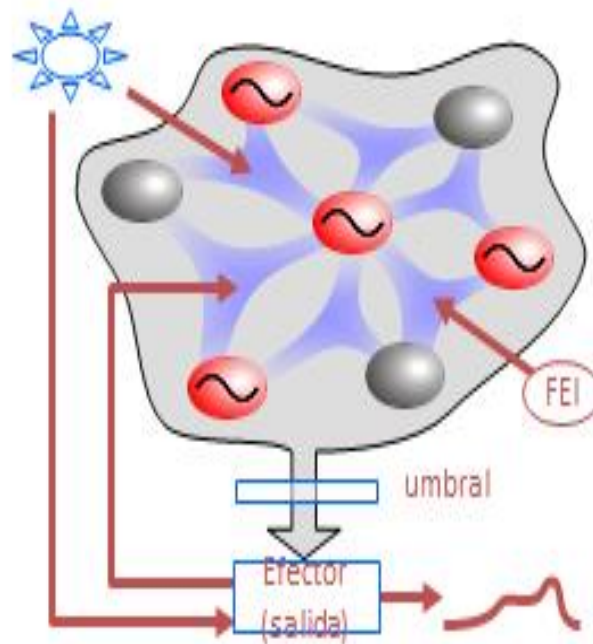


Figura 9. Representación gráfica de los principales elementos del modelo Barcelona (1994). Se trata de un sistema de cuatro osciladores y tres elementos neutros. Entre ellos hay una red que puede controlarse por la luz u otros factores externos o internos (FEI). Imagen tomada de Díez-Noguera (2006).

La Cronobiología es la disciplina que se encarga de detectar, estudiar y analizar estos ritmos utilizando distintos métodos que clásicamente dependen de si se trata de una situación en el contexto de un experimento de laboratorio, o en un contexto de una observación de tipo clínico o epidemiológico. En el primer caso, habitualmente se dispone de series de datos largas, con un intervalo de muestreo muy corto y condiciones muy controladas; son trabajos encaminados a averiguar los mecanismos y estructuras subyacentes al proceso que se estudia. En el segundo caso, no se suele disponer de series de datos tan numerosas, y, según el método empleado, pueden obtenerse a intervalos irregulares y en condiciones no controladas. El objetivo en este último caso es cuantificar con la máxima precisión las características del ritmo, para lo que se precisa unir disciplinas como la cronobiología, estadística y matemáticas. En cuanto a la recogida de los datos o muestreo, éste debe realizarse con una frecuencia como mínimo el doble de la

frecuencia más alta que se pretenda estudiar (teorema de Nyquist) con el fin de evitar el fenómeno de submuestreo en el que se pueden observar falsos ritmos con una frecuencia inferior a la del ritmo real (figura 10). Además, un muestreo recogido de forma uniforme o regular simplifica los métodos de análisis matemático y estadístico y, en caso de perderse algún dato, éste puede ser calculado mediante distintos métodos de interpolación de manera fiable.

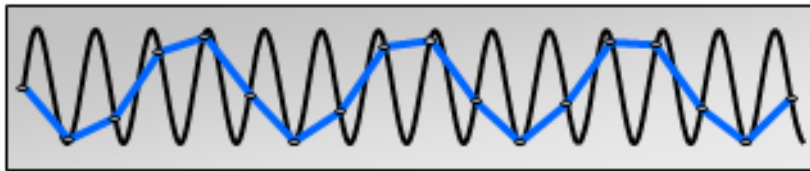


Figura 10. Ejemplo de fenómeno de submuestreo. El ritmo real está mostrado por la línea delgada y las muestras se obtienen con un período inferior al del ritmo del proceso. Imagen tomada de Díez-Noguera (2006).

En cuanto al análisis de los datos en cronobiología haremos una breve mención a los distintos métodos de representación de los mismos, ya que es bastante habitual encontrar varios de ellos en la literatura (Díez- Noguera, 2006).

Análisis en función del tiempo:

- **Análisis de la varianza:** dada una serie temporal, la varianza representa el valor medio de las desviaciones de cada medida respecto a la media, elevadas al cuadrado; cuanto mayor es la varianza indica una mayor dispersión y falta de homogeneidad. El análisis de una serie temporal mediante la varianza se puede hacer de dos formas:
 - a) mediante una recta de regresión, si se trata de una serie con una única tendencia (a aumentar, por ejemplo).

b) mediante un plexograma, que es la situación más habitual en el estudio de los ritmos. En esta representación se superponen los datos obtenidos durante un número de días en un cronograma de 24 horas. A continuación, se pueden establecer intervalos de una determinada duración para calcular los valores de medios de cada intervalo y después comparar las medias de cada intervalo entre sí. Si el análisis de la varianza de los valores medios es distinto entre dichos intervalos se puede considerar que hay un ritmo de 24 horas (figura 11).

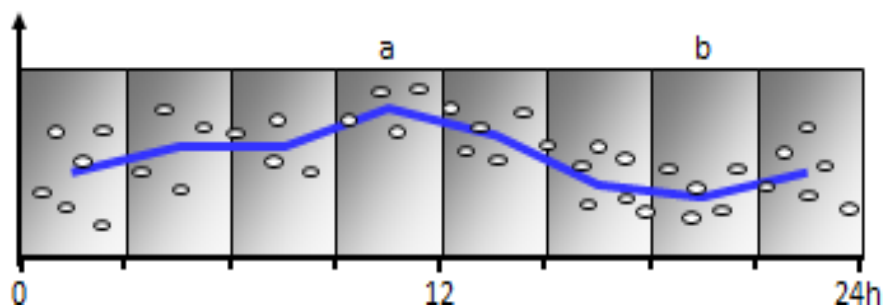


Figura 11. Plexograma en el que cada rectángulo corresponde a un intervalo de tres horas y en él se representa la media de todos los datos contenidos en ese intervalo de tiempo de todos los días analizados. En este caso los intervalos a y b muestran una diferencia estadísticamente significativa, por lo que existe un ritmo circadiano en el conjunto de los datos. Imagen tomada de Díez-Noguera (2006).

- **Análisis gráfico:** se utiliza fundamentalmente con series temporales cortas. El método más empleado es el de doble gráfica o actograma, en el que se colocan los intervalos sucesivos de 24 horas uno debajo del otro (figura 12). Por ejemplo, si representamos la existencia de actividad motora como una línea en el papel, las fases de actividad se verán como una mayor densidad de rayas que las fases de poca actividad (actograma). Si el sujeto presenta ritmos de 24 horas, cada día empezará y acabará de moverse a las mismas horas lo que se verá en la gráfica como una banda vertical más oscura. En estos gráficos también puede verse con facilidad un desplazamiento en la

franja de actividad si el ciclo es mayor de 24 horas (retraso) o si es menor de 24 horas (adelanto), tal como se muestra en la figura 12.

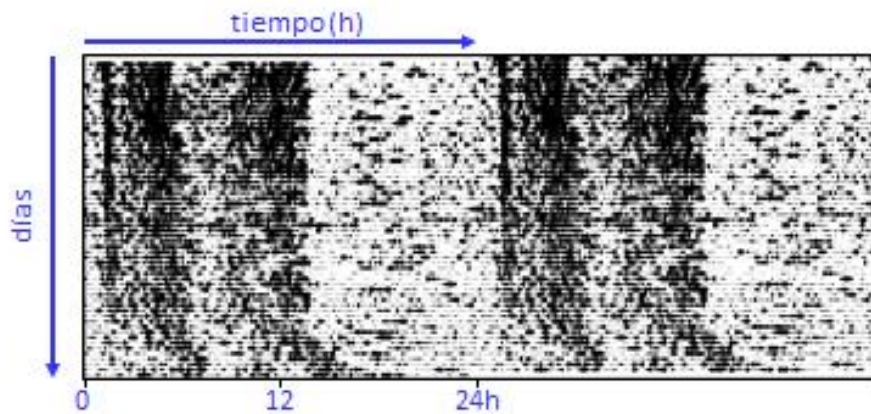


Figura 12. Representación gráfica de un registro de actividad motora en la que los sucesivos días se colocan uno debajo del otro. La parte superior de la gráfica corresponde a un ritmo circadiano de 24 horas y la inferior a un ritmo infradiano superior a 24 horas en el que se va retrasando la aparición de la actividad (cuando se somete a un animal a condiciones de oscuridad continua). Imagen tomada de Díez-Noguera (2006).

- Análisis de la forma de onda: esta técnica se utiliza cuando se dispone de un muestreo uniforme con un número elevado de ciclos completos. Se trata de realizar un plexograma de forma que cada punto de la gráfica representa el valor medio de todos los datos correspondientes a ese momento del ciclo. La gráfica resultante es un onda promedio de la serie de datos para un período determinado (figura 13).

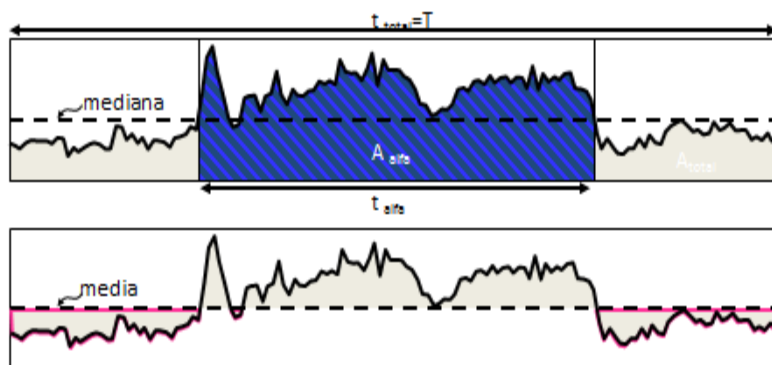


Figura 13. Análisis de la forma de onda promedio. Podemos diferenciar la fase de actividad (alfa) de la de reposo. Para establecer el cambio de fase, se traza la mediana sobre la onda y donde corta la curva se considera que cambia de actividad a reposo. Imagen tomada de Díez-Noguera (2006).

- Análisis en el dominio de la frecuencia.

Basándonos en la naturaleza circular del tiempo y en la periodicidad del proceso objeto de estudio, podemos analizar los ritmos biológicos en función de la frecuencia con la que ocurren. Además, cuando tratamos de estudiar los ritmos en una población es necesario definir los valores de referencia, es decir, el rango de valores en el que se encuentra el 95% de la población de estudio. En este caso, podemos encontrarnos con el problema de la igualdad de fases. Por ejemplo, si tenemos dos individuos cuyas acrofases son a las 6 y a las 18 horas, al hacer un promedio, éstas se anularían. Para solucionar este problema, es necesario establecer una referencia temporal común para todos los individuos para lo que en cronobiología se utilizan dos metodologías diferentes basadas en el dominio de la frecuencia: los análisis paramétricos y los no paramétricos.

Análisis paramétricos:

- Método del cosinor. Lo utilizamos cuando queremos analizar un ritmo cuya naturaleza desconocemos. Realizamos la suposición de que las fluctuaciones que experimenta se repiten con una periodicidad de 24 horas y el modelo matemático más sencillo capaz de explicar este proceso es una función sinusoidal (coseno) que permite cuantificar las características del ritmo y hacer una representación gráfica del mismo. La expresión matemática de la función empleada es la siguiente:

$$y = M + A \cos(\omega t - \varphi)$$

donde M es el mesor (mean estimated overrhythm), A es la amplitud, φ representa la acrofase, t el tiempo y ω es la velocidad angular que es igual a $2\pi/T$, donde T es el período del ritmo, habitualmente 24 horas (figura 14).

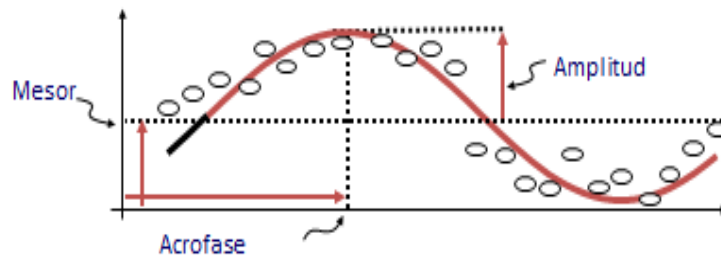


Figura 14. Representación gráfica de los parámetros característicos del cosinor: mesor, amplitud y acrofase. Imagen tomada de Díez-Noguera (2006).

- **Análisis de Fourier.** Al aplicar el método del cosinor en muchas series temporales, nos encontramos que hay una variación residual del ritmo de hasta el 60% que no podemos explicar. En estos casos, aplicamos en análisis de Fourier, que consiste en ajustar los valores residuales resultantes tras el análisis del cosinor a una función cosenoidal cuyo período sea la mitad que el anterior. Es decir, tras realizar el cosinor de 24 horas, aplicaríamos un cosinor con un período de 12 horas a sus valores residuales, posteriormente uno de un tercio del período inicial (8 horas) a los valores residuales de este segundo cosinor y así sucesivamente hasta que la suma de los cuadrados de los valores residuales fuera prácticamente nula. Cada uno de los componentes cosenoidales obtenidos se denomina armónico y se suele necesitar de seis a ocho armónico para describir bien un proceso. La representación gráfica de las potencias de los armónicos es el espectro de potencias y su observación nos permite identificar la importancia del ritmo

circadiano (primer armónico) respecto a otros ritmos de 12 u 8 horas (segundo y tercer armónicos) (figura 15).

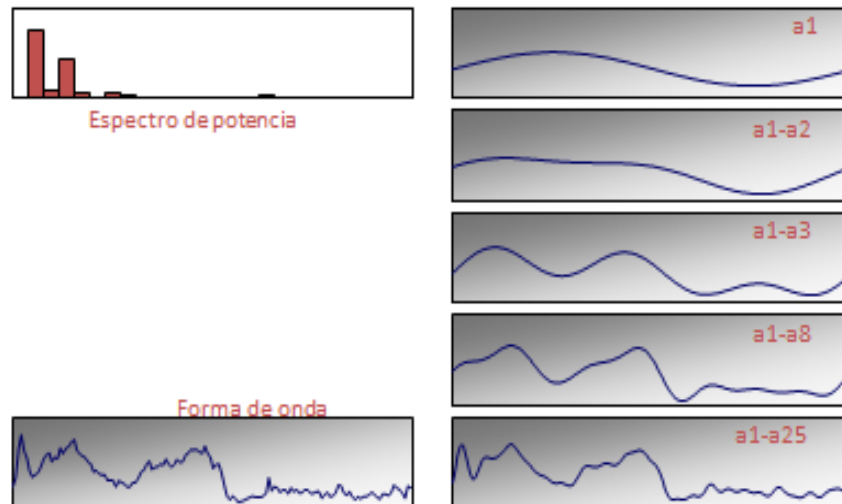


Figura 15. En la parte superior izquierda se muestra el espectro de potencia de una serie cuya onda se muestra debajo. A la derecha se muestra el resultado de ir sumando diferentes armónicos hasta obtener una buena aproximación a la onda original. Imagen tomada de Díez-Noguera (2006).

- Índice de estabilidad interdiaria (IS). Cuantifica la similitud entre los diferentes ciclos de 24 horas, es decir, la regularidad del patrón circadiano día a día. Es el valor del chi cuadrado del periodograma de 24 horas normalizado según el número de datos, que puede calcularse como la proporción entre la varianza de la media de un patrón de 24 horas y la varianza global.
- Variabilidad intradiaria (IV). Cuantifica la fragmentación del ritmo, es decir, la frecuencia y extensión de las transiciones entre períodos de valores altos y bajos de la variable dentro de cada día. Se calcula como el ratio entre los cuadrados medios de la diferencia entre las sucesivas muestras horarias

(primera derivada) y los cuadrados medios de la media global (varianza global).

- El valor de M5 es el valor medio de las cinco horas consecutivas en la que se producen valores máximos de una variable (ej. Temperatura de la piel o probabilidad de sueño), el valor central horario de M5 es el equivalente no paramétrico de la acrofase. En cuanto a la actividad el cálculo del parámetro cambia y se determina el valor de M10, que es el valor medio de las diez horas consecutivas en las que se producen los valores máximos de la variable. También es posible calcular la hora central a la que se producen esos valores.
- El valor de L10 es el valor medio de las diez horas consecutivas en las que se producen los valores mínimos una variable (ej. Temperatura o probabilidad de sueño). Al igual que ocurre con el valor máximo, en cuanto a la actividad, el cálculo del parámetro cambia y se determina el valor de L5, que es el valor medio de las cinco horas consecutivas en las que se producen los valores mínimos del parámetro. También se puede calcular el tiempo de L10 y L5, es decir, la hora a la que se producen esos valores.
- Amplitud relativa (RA), es la diferencia entre M5 y L10 en la temperatura y probabilidad de sueño, y M10 y L5 en la actividad (similar a la amplitud en los test paramétricos).
- Índice dicotómico I<O. Se ha utilizado para determinar la concordancia del período de sueño nocturno de los niños con el período de sueño estándar. El valor de este índice puede variar desde 0% a 100%, considerándose el 100% cuando el período del sueño nocturno del niño coincide de manera completa

con el período estándar de sueño que, en nuestro caso, lo hemos definido entre las 23.00 y las 7.00 horas.

- Variable integrada TA (temperatura-actividad). Se calcula para minimizar los artefactos asociados a las mediciones de temperatura y actividad por separado. Para su obtención se normalizan las medidas de temperatura y actividad. Considerando que la máxima temperatura periférica ocurre de noche, cuando el sujeto se encuentra dormido y los valores mínimos durante el día, cuando el sujeto se encuentra despierto y que en la actividad motora ocurre al contrario, se invierten los valores normalizados de temperatura. Finalmente se calcula la media de las dos variables normalizadas. La probabilidad de sueño se estima a partir de la variable TA invertida, de modo de que un valor de 1 indica máxima probabilidad de estar dormido.
- Índice de función circadiana (CFI). Este índice se utiliza para poder clasificar a los individuos de acuerdo a su estado de función circadiana, según describieron Ortiz-Tudela et al. (2010). Este índice incorpora los parámetros IV, IS, y RA, calculados de la variable TA. Sus valores oscilan entre 0, que indica ausencia de ritmo circadiano, y 1, un ritmo circadiano maduro.

6.2 Técnicas de medición de los ritmos biológicos.

La medición de los ritmos biológicos es un reto en sí mismo, debido a varias circunstancias. Por un lado, debemos medir de forma indirecta el funcionamiento de los relojes biológicos, puesto que éstos no se encuentran accesibles midiendo distintas variables durante varios ciclos. Además, es difícil observar a un sujeto o realizarle determinadas pruebas sin alterar su comportamiento e influir así, involuntariamente, en

el resultado del experimento. Por todo ello, han de buscarse distintas variables de comportamiento o biológicas que sean una manifestación evidente del funcionamiento del reloj biológico interno y hallar la forma de medirlas que suponga menos alteración en la actividad habitual del individuo más cercana a la realidad (Deboer, 2007). Algunas de las más utilizadas hoy día son las siguientes (Rol de Lama, Sánchez-Férez & Ordóñez, 2006):

Entre las variables que serán analizadas en este estudio se encuentran la actividad motora y la temperatura corporal.

La actividad motora se puede registrar de diversas formas.

- Actividad motora general: se puede registrar la actividad motora general mediante telemetría, con un transmisor implantado en el animal, o mediante sensores fotoeléctricos instalados en sus jaulas.
- Actividad motora voluntaria: también se puede registrar la actividad motora voluntaria en rueda giratoria mediante un dispositivo mecánico instalado en la misma capaz de medir la distancia recorrida.
- Actimetría. Aplicada fundamentalmente a los seres humanos. Consiste en realizar un registro prolongado de la actividad motora de un individuo mediante unos dispositivos similares a un reloj de pulsera que se denominan actímetros que registran movimientos en los tres ejes del espacio de forma automática según el intervalo definido por el usuario. Permite obtener muchos datos de manera sencilla y no invasiva.

La medición de la temperatura corporal se ha realizado tradicionalmente con medidas periódicas de temperatura con un termómetro por el personal de asistencia en los

hospitales o por el propio paciente. Esto puede producir discomfort en el sujeto durante el período de estudio debido a las interrupciones de su actividad y sueño.

La temperatura puede medirse actualmente mediante telemetría con sensores instalados como parches en diferentes partes del cuerpo o mediante chips encapsulados como los iButton que pueden acoplarse sobre la piel para el registro de temperatura periférica en humanos. Tienen un lector específico que se acopla mediante USB al ordenador y permite tanto programarlos como descargar los datos obtenidos.

El gran desarrollo de la informática las últimas décadas ha permitido hacer un estudio cada vez más fiable y exhaustivo de los ritmos biológicos, con la recogida de una ingente cantidad de datos aplicando diversas tecnologías y realizar su posterior análisis de forma relativamente sencilla y estandarizada (Sung, Adamson & Horne, 2009).

7. MADURACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y ADAPTACIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS EN LOS NIÑOS.

El estudio de los ritmos circadianos en niños tiene especial interés tanto por conocer la distinta organización de los patrones de sueño y alimentación que observamos respecto a los adultos, como por investigar cuándo y cómo se produce el proceso de maduración de estos ritmos desde el nacimiento hasta los primeros meses o años de vida, momento en que los niños ya presentan un patrón muy similar al de los adultos.

El estudio comportamental para caracterizar los ritmos se ha llevado a cabo incluso desde la etapa fetal en el ser humano. El desarrollo de la ecografía prenatal permitió la observación de movimientos espontáneos fetales a partir de las 8-12 semanas de EG. Éste fue el punto de partida de los trabajos encaminados a describir la actividad fetal intraútero. De Vries et al. describieron ecográficamente hasta 16 patrones de movimiento distinto

intraútero, algunos de los cuales empiezan a detectarse a la siete semanas y media y a las 15 semanas ya observan los 16 tipos de movimiento fetal (De Vries, Visser & Prechtl, 1982). Estudios de la actividad fetal llevados a cabo mediante electrodos que registran actividad muscular alojados en el abdomen materno registran ciclos de actividad – descanso cortos, de 40-80 minutos según análisis espectral desde las 23 semanas de gestación (Granat, Lavie, Adar & Sharf, 1979), si bien en este caso se registran solo períodos de 2 a 3 horas al día. Dierker et al. examinaron los ciclos de actividad fetal en embarazadas y describieron un aumento significativo de la duración de los mismos conforme avanzaba la gestación (Dierker, Rosen, Pillay & Sorokin, 1982).

Lunshof et al. (1998) realizaron un registro computerizado en embarazadas de 26 a 38 semanas de la frecuencia cardíaca fetal y materna simultáneamente durante 24 horas, así como la monitorización en plasma materno de diversas hormonas. Aplicando el método del cosinor describieron un ritmo circadiano de la frecuencia cardíaca tanto en la madre como en el feto que casi podía superponerse. En este caso, podríamos considerar que la madre actuaría como un *zeitgeber* o señal externa para la sincronización del ritmo. En este sentido, hay otros trabajos que describen esta sincronización de los ritmos de frecuencia cardíaca o actividad fetal con los ritmos de frecuencia cardíaca y ciclos de actividad-descanso de la madre (Darnall, Ariagno & Kinney, 2006; Mirmiran et al. 1996), aunque ninguno de los realizados en seres humano aporta un registro completo de actimetría materna y con las limitaciones que supone el análisis del comportamiento fetal intraútero.

A pesar de las evidencias del inicio del funcionamiento del marcapasos endógeno en etapas del desarrollo intraútero y la posible sincronización a ritmos de 24 horas mediante la actividad materna, la mayoría de los estudios realizados en recién nacidos y

lactantes de corta edad no muestran evidencia de que haya un ritmo circadiano al nacimiento (Serón- Ferré et al., 2001).

Una de las variables más estudiadas para intentar describir la evolución de los ritmos circadianos en niños es la temperatura, por la sencillez de su medida y porque se ha considerado clásicamente un buen indicador de su maduración (van Someren, 2000). Lodemore, Petersen & Wailoo (1991) describieron un descenso de la temperatura central nocturna, medida mediante sonda rectal, entre las 10 y las 12 semanas de edad en recién nacidos sanos a término que se mantiene en medidas realizadas hasta los seis meses. Este patrón es similar al que se había descrito ya en los adultos. En estudios posteriores, analizaron distintos factores que podrían influir en el control de la temperatura (Lodemore, Petersen & Wailoo, 1992), describiendo un control más temprano en los niños que tomaban pecho respecto a lactancia artificial, niñas o madres de mayor edad, aunque las niñas tomaron más lactancia materna, no sabemos el índice de lactancia materna según la edad de las madres y no se realizó un análisis multivariante de estos factores. Por otro lado, estos autores indicaron un retraso en la maduración de la temperatura en los niños que dormían en decúbito prono, pero esto no se pudo confirmar en un trabajo diseñado para ello con más de 130 niños. En este trabajo se confirmaba la aparición de un ritmo de temperatura entre las 10 y las 12 semanas de edad, pero la postura en la que dormía el niño no influía significativamente salvo en el caso de aquellos niños que habían nacido con menor peso para su edad gestacional (Petersen, Anderson, Lodemore, Rawson & Wailoo, 1991).

En cuanto a los ritmos de sueño y actividad, que suelen estudiarse en conjunto, Sadeh (1996) analizó los patrones de sueño-vigilia de recién nacidos a término sano mediante un actígrafo colocado durante 24 horas en bebés las primeras 48 horas de vida, mientras aún se encontraban en maternidad. En este caso, describen un mayor porcentaje

de horas de sueño durante la noche. La ventaja de este estudio es que nos puede aportar algo de información de lo que pasaba intraútero, dado el poco tiempo desde el nacimiento en el que se realiza. La principal limitación, es que no hay otro dato como un diario de sueño o un electroencefalograma (EEG) que muestren que las horas de menor actividad se corresponden efectivamente con períodos de sueño, además de que no definen el período nocturno. Teniendo en cuenta que los recién nacidos duermen hasta 20 horas al día, cualquier período de mayor actividad por la mañana, coincidiendo, por ejemplo, con los cuidados de enfermería mientras se encuentran en el hospital, puede arrojar resultados estadísticamente significativos.

Otros estudios realizados en bebés durante las primeras semanas de vida, apuntan a que tras el nacimiento predominan los ritmos ultradianos. Uno de los primeros trabajos en los que se describen es el de Menna- Barreto et al. (1993) donde realizan la observación de cinco niños durante 5 días consecutivos a las edades de 3, 4, 9 y 13 meses anotando cada hora los minutos que estaba durmiendo el niño. Aunque las limitaciones técnicas de este estudio son evidentes, un tamaño muestral bajo, método de recogida de datos laborioso y subjetivo... aplican un periodograma a los resultados obtenidos poniendo de manifiesto la existencia de ritmos ultradianos por una parte y, por otra parte, que a los 3 meses no hay predominio aún en el sueño del armónico que se corresponde con un ritmo de 24 horas. Korte, Wulff, Oppe & Siegmund (2001) también describieron la existencia de ritmos ultradianos en recién nacidos a término y en prematuros medidos mediante actigrafía continua a partir del cuarto día de vida, durante 8 días consecutivos. En este caso, había un predominio de los ritmos ultradianos en ambos grupos y, aunque no se compara estadísticamente, el grupo de nacidos a término manifiesta un ritmo circadiano en más ocasiones que los prematuros. Además, también registran los intervalos

de alimentación, con una frecuencia entre 1 y 4 horas, aunque no muestran una relación clara entre ambos eventos.

Aunque en todos los trabajos consultados hay una amplia variabilidad interindividual, la mayoría de ellos coinciden en que de forma paralela al desarrollo del sistema nervioso central, los ritmos de actividad y descanso se modifican a lo largo de los primeros meses de vida. Löhr & Siegmund (1999) realizaron un registro mediante actigrafía entre las 13 y las 27 semanas de vida y describen como según avanzan las semanas, el sueño se va concentrando en las horas nocturnas y la actividad en las diurnas.

Glotzbach, Edgar, Boeddiker & Ariagno (1994) analizaron los ritmos de diez recién nacidos sanos al mes y los tres meses. En este caso, mediante un sistema de telemetría con distintos sensores registraban temperatura rectal y cutánea abdominal, frecuencia cardíaca y actividad mediante un sensor acoplado en el pie del niño. Los registros se tomaron durante tres días consecutivos. En este caso, describieron una diferencia significativa entre los patrones diurnos y nocturnos en todas las variables analizadas excepto para la temperatura cutánea. Comparando los datos entre el mes y los tres meses, tanto la frecuencia cardíaca como la temperatura cutánea son significativamente más altas durante todo el día al mes de edad. En cuanto a la temperatura, los valores máximos y mínimos sí que difieren significativamente entre el mes y los tres meses (mostrando mayor amplitud), pero la actividad solo es distinta en las horas diurnas a los 3 meses, donde los niños muestran significativamente más actividad. Al correlacionar distintas variables entre sí, observan una correlación entre la frecuencia cardíaca y la temperatura rectal con la actividad que aumenta con la edad. En este caso, aunque no es un número alto de sujetos, se han tomado mediciones muy frecuentes medidas de forma objetiva, aunque quizá los electrodos del electrocardiograma y la sonda rectal de temperatura podría ocasionar alguna molestia al niño.

Zornoza-Moreno et al. (2011) evaluaron los ritmos de temperatura y actividad de niños sanos a los 15 días, al mes, a los tres y seis meses mediante actímetros y sensores de temperatura tipo iButton® acoplados en los calcetines de los niños. Mediante estos sensores se registraba la actividad cada 2 minutos y la temperatura cada 10, durante tres días consecutivos. Tras un análisis detallado de los datos, describieron la aparición de un ritmo circadiano de temperatura y actividad a los 3 meses en comparación con edades más tempranas encontrando mayores diferencias cuando se aplicaban tests no paramétricos para el estudio de los ritmos como la acrofase, la variabilidad intradiaria o la estabilidad interdiaria. En este caso se medía la temperatura periférica basándose en que representa la imagen especular de la temperatura central tal como se ha descrito en otros trabajos (Ortiz-Tudela, Martínez-Nicolás, Campos, Rol & Madrid, 2010).

En resumen, podemos decir que la mayoría de los estudios coinciden en que el desarrollo de los ritmo de sueño-vigilia y temperatura de 24 horas se alcanzan aproximadamente a la edad de tres meses, tras producirse una alteración interna en la estructura del ritmo al nacimiento, disminuyendo los ritmos ultradianos y aumentando paulatinamente los componentes circadianos. Esto ocurre de forma paralela a la maduración del sistema nervioso central, pero aún está por dilucidar si hay algún elemento neurológico o neuropsicológico concreto que afecte más a este proceso y qué papel pueden tener y en qué medida factores externos como la exposición a la luz en horas nocturnas, la alimentación o la influencia de los patrones paternos.

8. DESARROLLO DE LOS RITMOS CIRCADIANOS EN PREMATUROS

Dentro del estudio de los ritmos circadianos, el análisis de los mismos en prematuros resulta muy interesante puesto que podría suponer una ventana al

conocimiento del desarrollo del sistema nervioso central y el papel que juegan los factores externos como sincronizadores o disruptores del ritmo.

Desde el inicio del estudio de los ritmos circadianos en prematuros se han publicado trabajos con resultados contradictorios y difíciles de comparar por la distinta metodología. Uno de los estudios que más sujetos analiza es el realizado por Ardura, Andrés, Aldana & Revilla (1995). En este estudio se reclutaron 60 prematuros sanos y 63 nacidos a término sanos divididos en grupos de 1,7, 14 y 28 días de vida, en el caso de los prematuros no se realizó por edad corregida. Se monitorizaron los niños en el hospital durante 24 horas, en este tiempo, una enfermera entrenada registraba cada media hora si el niño estaba dormido o despierto a distintas edades (a uno, siete, catorce y veintiocho días de vida) y se compararon los ritmos entre prematuros y término y en las distintas edades mediante un plexograma. La media de horas de sueño es más alta en los prematuros y se mantiene más o menos estable en los distintos momentos analizados (antes de las 37 semanas de edad postconcepcional), mientras que los recién nacidos a término duermen menos progresivamente durante el día en función de la edad que tengan. Los resultados que obtienen son similares a los apuntados por Lohr et al. (1999) y Korte et al. (2001) utilizando otras metodologías.

Shimada et al. (1999) analizaron los patrones de sueño de unos cuarenta RNT y otros tantos prematuros entre las 24 y 36 semanas de edad gestacional. La información fue recogida por las madres en unos diarios de sueño en los que se recogía la información a intervalos de 30 minutos cada día durante un número variable de días (de 16 a 52 semanas). Además del estado de sueño o vigilia, en estos diarios también se recogía información sobre la alimentación, adquisición de hitos del desarrollo o enfermedades. En este caso, describen una consecución de un ritmo de sueño-vigilia cercano a las 24 h en torno al mes de vida para los RNT y de edad corregida para los prematuros,

expresándolo como actograma y los patrones del ritmo no presentan diferencias entre prematuros y niños nacidos a término si se mantiene la corrección por la edad. Las principales limitaciones de este estudio son el método observacional de recogida de datos, el análisis no cuantitativo de los ritmos y un grupo de prematuros con un rango de edad muy amplio que puede dar lugar a características muy heterogéneas y no aportan información en el artículo sobre su evolución clínica o si tuvieron complicaciones relevantes para este estudio.

En un trabajo más reciente, Gössel-Symank, Grimmer, Korte & Siegmund (2004) describieron mediante actigrafía en domicilio las características del sueño de recién nacidos a término y prematuros a la edad de 20 meses de edad cronológica. A esta edad, todos los niños mostraron un ritmo circadiano predominante, sin embargo aquellos con antecedentes de prematuridad mostraron un mayor espectro de períodos ultradianos (entre 3 y 12 horas) respecto a los término (de 8 a 12 horas) en el análisis de Fourier. Además, la comparación con un diario de sueño entregado por los padres, permite observar que los prematuros tienen mayor actividad motora durante el sueño lo que los autores interpretan como un sueño menos reparador, de forma similar a como se describe en los niños con trastorno por déficit de atención.

Holditch-Davis, Scher, Schwartz & Hudson-Barr (2004) analizan la evolución de las fases de sueño en RNP considerados de alto riesgo para tener problemas del desarrollo por ser menores de 1500g al nacimiento o haber precisado ventilación mecánica. Realizaron un registro observacional de los estados de sueño-vigilia clasificándolos como despierto activo o tranquilo, transición sueño-vigilia, sueño activo, sueño tranquilo o sueño activo sin REM, y les asignaron porcentajes. En este caso solo los observaron durante el período diurno y dos horas entre comidas y el tiempo que duró este registro iba desde el momento de la inclusión en el estudio (cuando la situación clínica del niño lo

permitía) hasta el alta o las 44 semanas de edad gestacional (un mes de edad corregida). Describieron los cambios que se producían en dichas variables en relación con la edad gestacional de forma que el sueño activo y el porcentaje de sueño activo no REM disminuían significativamente con la edad y el tiempo de estar despierto tanto activo como tranquilo y el sueño tranquilo aumentaban también significativamente con la edad. En este caso el registro se ve limitado a las horas diurnas.

Respecto al estudio de las fases del sueño, Ingerson & Thoman (1999) también observaron su evolución en etapas tempranas del desarrollo. Reclutaron prematuros menores de 1500 gramos nacidos entre las 26 y las 30 semanas de edad gestacional e hicieron un registro de vídeo durante tres días a las 33 semanas y otro a las 35 semanas de edad gestacional. En este trabajo no encontraron diferencias significativas entre el día y la noche, pero sí cambios con la edad gestacional disminuyendo el porcentaje del sueño activo y aumentando el porcentaje del sueño tranquilo. Lo más interesante es que relacionaron algunas fases del sueño con los momentos en que se realizaban los cuidados a los recién nacidos.

Las condiciones de luz a las que se exponen los prematuros también han sido estudiadas, ya que podrían actuar como disruptores o sincronizadores del ritmo. Uno de los primeros trabajos realizados en el que se tuvo en cuenta la exposición a la luz fue el de McMillen, Kok, Adamson, Deayton, & Nowak (1991). Utilizaron diarios observacionales para registrar los períodos de actividad- sueño y describieron que el grupo de prematuros alcanzaba el ritmo circadiano a edades post-concepcionales más tempranas estando expuestos a intensidades lumínicas diferentes entre el día y la noche.

Rivkees (2004) sugiere que la exposición a luz ciclada durante 2 o más semanas durante el ingreso de los RNP induce distintos patrones de descanso-actividad que se

sincronizan con el ciclo luz-oscuridad y recomiendan que se haga antes del alta de los niños con el fin de “encarrilar” sus ritmos, si bien, no se sabe la evolución de estos ritmos una vez se encuentre en sus hogares. En este caso, expusieron a dos grupos de prematuros a diferentes condiciones de luz ambiental y midieron los ritmos mediante actimetría. El número total de movimientos diarios en ambos grupos era similar, sin embargo, los prematuros que habían estado expuestos a luz intensa durante el día (grupo de luz ciclada) tenían un ratio de mayor actividad diurna respecto a la noche y sus ritmos se aproximaban con mayor exactitud a un período de 24 horas respecto a aquellos que habían estado expuestos de forma constante a una luz tenue. En el grupo de prematuros expuestos a luz constante, comenzaban a presentar un ritmo circadiano de actividad a partir de los 20 días tras el alta. Sin embargo, no había correlación significativa entre el número de días que los niños habían estado expuestos a luz ciclada y la relación de actividad día/noche ni se realizó una comparación con niños nacidos a término.

En contraposición a estos resultados, Mirmiran, Baldwin & Ariagno (2003) también compararon dos grupos de prematuros expuestos a diferentes intensidades de luz pero con metodología observacional. No observaron diferencias en cuanto al *Score for Neonatal Acute Physiology* ni en la amplitud del ritmo de temperatura, ni en las fases de sueño tranquilo activo, aunque si describieron diferencias significativas en cuanto a la temperatura central y el sueño tranquilo de los niños a distintas edades (36 semanas de edad postconcepcional y al mes y tres meses de edad corregida), aumentando en ambos casos.

Brandon, Holditch-Davis & Belyea (2002) sugieren que el crecimiento postnatal de los prematuros mejora cuando se exponen a luz ciclada a partir de las 32 semanas de edad post-concepcional.

Prematuros e ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.

Una circunstancia especial en cuanto al estudio del desarrollo de los ritmos circadianos en prematuros es su estancia hospitalaria. Por un lado, se encuentran expuestos a diversas señales externas en un momento más temprano de su desarrollo que los nacidos a término y, por otro lado, estas señales externas no son las que se dan de forma natural en la vida diaria de cualquier individuo, ya que su ingreso hace que estén expuestos a una serie de rutinas y señales luminosas que en muchas ocasiones no respetan el período de descanso nocturno. Hay estudios que apuntan que el desarrollo de los ritmos de los prematuros que se encuentran ingresados en el hospital, está íntimamente ligado a la organización de sus cuidados (Tenreiro et al., 1991; Korte et al., 2001).

En el estudio realizado por Glotzbach, Edgar & Ariagno (1995), donde se analiza tanto el ritmo de temperatura como la actividad mediante actigrafía cada 2 minutos, se objetiva un fuerte componente ultradiano, aproximadamente cada tres horas, coincidente con los momentos de alimentación u otras intervenciones. En este caso se trata de prematuros de más de 29 semanas de edad gestacional, no aportan edad máxima, y el registro se hace durante tres días consecutivos en la primera semana después del alta hospitalaria, coincidiendo con una edad postconcepcional de 34 semanas. Bueno & Menna- Barreto (2016) realizan un registro de actividad y temperatura en prematuros ingresados en la UCI, comparándolos con controles nacidos a término que también se encontraban ingresados en la misma unidad. Describen una periodicidad cada 3 horas en los ciclos de descanso-actividad y alimentación desde la semana 35 postconcepcional, con un ritmo mucho más robusto en los recién nacidos a término, si bien ellos consideran esta actividad programada que se realiza en los servicios de neonatología más como un enmascarador del ritmo que como un *zeitgeber*. Además, evidencian un ritmo circadiano de la temperatura a partir de la segunda semana de vida que se superpone al registro de

temperatura rectal obtenido por otros autores previamente (Mirmiran et al. 1990; Mirmiran & Kok, 1991).

Shimada, Segawa, Higurashi & Akamatsu (1993), con unos 60 sujetos por grupo, sugieren que el desarrollo del ritmo sueño-vigilia en prematuros no se ve influido por la exposición a luz constante en una unidad de cuidados intensivos, en este caso, sino que depende de su estado de madurez, ya que las diferencias desaparecen al corregir por edad postconcepcional.

9. ESTUDIO DE LOS RITMOS CIRCADIANOS EN EL PRIMER AÑO DE VIDA COMO POSIBLES MARCADORES DE NEURODESARROLLO EN PREMATUROS.

Además del conocimiento del propio proceso de maduración de los ritmos, se sabe que la organización del sueño es un índice central de neuromaduración en recién nacidos prematuros y puede tener consecuencias a corto y a largo plazo.

Se ha publicado en diversos trabajos que la organización del sueño/vigilia en prematuros y niños nacidos a término podría ser un predictor del posterior desarrollo cognitivo. Borghese et al. (1995) registraron el sueño de 49 prematuros a las 36 semanas de edad concepcional durante tres días consecutivos durante su ingreso en el hospital y durante dos días a los 6 meses de edad corregida; además, en este momento, evaluaron el desarrollo psicomotor mediante el test de Bayley. Para medir las fases de sueño utilizaron un sistema de monitorización de motilidad no invasivo. En este caso analizan las diferencias en el patrón de sueño de los mismos sujetos, describiendo un menor número de horas de sueño a la edad de 6 meses que en las primeras semanas de vida, aumentando el tiempo despierto. Realizaron las correlaciones entre los patrones del sueño analizados

y los resultados del Bayley a los 6 meses encontrando correlación significativa con el componente activo del sueño medido a las dos edades. Éste es uno de los primeros estudios que apunta que puede haber relación entre los ritmos de sueño y el neurodesarrollo aunque las limitaciones son evidentes: la primera medida se tomó en ambiente hospitalario y la segunda en domicilio, no hay comparación con recién nacidos a término y posteriormente han surgido nuevas técnicas para medir los ritmos más objetivas y precisas.

Gertner et al. (2002) también analizaron la relación entre el desarrollo de los patrones del sueño temprano y el neurodesarrollo a los 6 meses de edad. Evaluaron el sueño de prematuros en dos momentos: sobre las 32 semanas de edad gestacional (rango 30-36 semanas) y cuatro semanas más tarde (rango 34-38 semanas), monitorizando la actividad mediante actímetros. En el transcurso de las dos medidas observaron una disminución del porcentaje de sueño, tanto diurno como nocturno y, en cambio, un aumento del sueño tranquilo y del nivel de actividad total. Al correlacionar mediante el test de Pearson los resultados de las medias y porcentajes obtenidos de sueño total y sus distintas fases con el test de Bayley a los seis meses (solo la parte mental). Describen una correlación significativa con la media de actividad nocturna y significativas pero inversas con el porcentaje de sueño nocturno (a menor sueño nocturno mayor puntuación).

Weisman, Magori-Cohen, Louzoun, Eidelman & Feldman (2011) observan una relación entre los tipos y números de transiciones entre el despertar y el sueño en prematuros a las 37 semanas de edad gestacional y el desarrollo motor y cognitivo a los 6, 12 y 24 meses y las capacidades ejecutivas, verbales y simbólicas a los 5 años de edad, medidas con distintas escalas del desarrollo.

El análisis de estos estudios, al igual que los de los ritmos es complicado puesto que por un lado, tenemos dificultad de la elección de la muestra por edades gestacionales, ingreso en cuidados intensivos, edades de registro de los ritmos; por otro lado, las diferentes metodologías para el estudio de los mismos, con las diferentes formas de expresar el resultado, cada uno con unos parámetros distintos hace difícil comparar unos estudios con otros. Por último, en el caso de la valoración del desarrollo psicomotor ya hemos comentado anteriormente las limitaciones que nos ofrecen los tests que se manejan actualmente, aunque en la mayoría de los estudios revisados coinciden en utilizar el de Bayley, suponemos que es por ser de los pocos que puede aplicarse a edades más tempranas, además la mayoría de éstos estudios no registran el nivel educativo de los padres, dato importante a la hora de evaluar unos índices de desarrollo mental.

Consideramos que el estudio de la adaptación de los ritmos circadianos podría utilizarse como posible marcador del desarrollo neurológico y ser comparado con los test tradicionales de habilidades motoras de los niños durante el primer año de vida. Sin embargo, necesitamos encontrar la metodología adecuada para registrar y analizar estos ritmos y la forma de medir el neurodesarrollo a edades tempranas o posteriores que nos permita relacionar ambos procesos y utilizar los ritmos como marcadores precoces del desarrollo neurológico en los neonatos, en comparación con los test de desarrollo que se utilizan en la práctica clínica. El desarrollo de las técnicas de actimetría y temperatura a distancia ofrece nuevas posibilidades para registrar estas funciones a nivel domiciliario. Debido a que los niños prematuros presentan potencialmente mayores problemas de desarrollo neurológico que los recién nacidos a término (Petrini et al. 2009), pueden ser una población adecuada para demostrar la validez de esta hipótesis.

10. HIPÓTESIS.

Los prematuros maduran más tarde sus ritmos circadianos y de forma más desorganizada.

Los prematuros obtienen peor puntuación en el test de Bayley que los controles. Una alteración temprana en los ritmos circadianos predice una peor puntuación en el test de Bayleys a medio plazo y, por tanto, peor desarrollo psicomotor.

OBJETIVOS

Los métodos tradicionales tanto de estudio del sueño (la electroencefalografía) como de la medición de la temperatura y los patrones de actividad-descanso, solían requerir la estancia hospitalaria del individuo o, como mínimo, condiciones de laboratorio y personal encargado de su estudio. Los avances tecnológicos de las últimas décadas hacen posible que actualmente se puedan evaluar los ritmos de sueño/vigila del niño a lo largo del día mediante el uso de sensores de actividad (actimetría) y de temperatura, permitiendo la monitorización del movimiento de los individuos y su temperatura corporal a nivel domiciliario, sin intervenciones externas. Igualmente la medición de temperatura ha evolucionado del registro invasivo vía rectal o mixto (rectal y superficie abdominal) al registro con sensores cutáneos portátiles como TermochroniButton. Éstos sensores se han mostrado como un método válido para la valoración de los ritmos de temperatura cutánea de las personas, tanto en condiciones experimentales de laboratorio como en condiciones naturales de vida diaria de los sujetos (Gertner et al. 2002; Sarabia, Rol, Mendiola & Madrid, 2008) y, posteriormente, se ha validado su uso para el registro de temperatura en niños pequeños mediante su colocación en el tobillo (Zornoza-Moreno et al. 2011). La utilización de forma combinada de los datos obtenidos de ambos sensores, tanto de temperatura como de actividad, permite calcular una variable integrada que posibilita la detección del sueño como índice de mayor predicción del patrón circadiano y madurez del ritmo de sueño. En el presente trabajo se analizará el estudio de los ritmos de temperatura y actividad en prematuros como potenciales marcadores del neurodesarrollo de los mismos.

El objetivo principal es, por tanto, comparar los parámetros identificadores del ritmo de temperatura y actividad entre niños prematuros de 30-34 semanas y niños nacidos a término con los resultados obtenidos mediante test psico-motores y de

comportamiento a 6, 12 y 18 meses de vida, para su validación como marcadores del desarrollo neurológico en niños.

Los objetivos secundarios serían:

- Valoración de los sensores de temperatura iButton como método para el registro de la temperatura periférica en niños recién nacidos pretérmino de 30-34 semanas y nacidos a término.
- Valoración de la técnica de actimetría como método para estimar los ciclos de sueño/vigilia en niños recién nacidos pretérmino de 30-34 semanas y nacidos a término.
- Estudio del proceso de regulación del ritmo circadiano durante los seis primeros meses de vida en niños prematuros evaluada por funciones corporales como la temperatura periférica, la actividad y un índice integrado de sueño.
- Comparación de los parámetros marcadores de los distintos ritmos entre niños prematuros y a término tanto por edad gestacional como por edad corregida.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. IMPLICACIONES ÉTICAS.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, teniendo en cuenta que sigue las normas éticas y legales nacional e internacionalmente aceptadas, que se cumplen los requisitos y están justificados los posibles riesgos o molestias para el individuo según los objetivos del estudio y que el procedimiento para obtener el consentimiento informado es adecuado.

Los padres o tutores del niño firmarán un consentimiento informado en el que acceden a que sus hijos participen en el estudio. Estos niños serán reclutados durante la primera semana de vida, sin interferir en modo alguno en los cuidados necesarios para su recuperación en caso de los niños ingresados por prematuridad.

Debido a la propia metodología del estudio la recogida de los datos se realiza sin alterar las actividades habituales ni la vida cotidiana de los niños participantes. Tanto la recogida de los datos mediante los sensores de temperatura y actividad, como la realización de la ecografía transfontanelar mediante ultrasonidos, son métodos no invasivos, sin posibilidad de efectos secundarios para los pacientes a corto y a largo plazo.

A los padres de los participantes en el estudio se les informó puntualmente de los resultados obtenidos tanto en la ecografía, como en las escalas de desarrollo (test de Bayley) que se llevaron a cabo durante el seguimiento. Así como, en el caso de detectarse alguna alteración, se realizaron las derivaciones pertinentes para su evaluación y seguimiento (Atención Temprana, Pediatra de zona, etc).

2. SUJETOS.

Para realizar este estudio se reclutó un grupo de niños nacidos entre los años 2010 y 2011 en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Este se trata de un hospital de tercer nivel que es hospital pediátrico de referencia para una población que tiene una Unidad de Neonatología de Cuidados Intermedios con 57 puestos y una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) con capacidad para veinte niños ingresados. En este hospital se producen aproximadamente unos 7000 nacimientos al año, precisando ingresar en la Unidad de Neonatología o la UCIN unos 800 niños al año.

Los criterios de inclusión para el grupo experimental de recién nacidos prematuros fueron:

Niños prematuros ingresados en la Unidad Neonatal de Cuidados Intensivos o Unidad Neonatal de Cuidados Intermedios, con una edad gestacional comprendida entre las 30 y 33 semanas más 6 días al nacimiento.

No presentar malformaciones mayores ni síndromes conocidos, así como cualquier tipo de anomalía congénita que pueda influir de forma añadida en el desarrollo neurológico.

En este grupo hubo 7 abandonos y se ha excluido del análisis a un niño por patología neurológica grave diagnosticada durante su seguimiento. Completaron el seguimiento hasta los dieciocho meses 24 niños.

Para el grupo control, se reclutó a 37 niños recién nacidos a término en la maternidad de nuestro hospital. Éstos eran niños sanos, fruto de embarazos simples, sin complicaciones obstétricas añadidas como preeclampsia o diabetes gestacional, sin

síndromes ni malformaciones, de los que abandonaron 5 y uno se excluyó del análisis por aparición de patología neurológica a posteriori.

El primer reconocimiento al recién nacido a término se realizó dentro de las primeras 48 horas después del nacimiento y previo al alta hospitalaria. En éste, se evalúa edad gestacional, tipo de parto, presentación y puntuación del test de Apgar, peso, longitud, perímetro cefálico, perímetros de cintura y cadera.

Los recién nacidos pretérmino se incluyeron en el estudio durante la primera semana de vida, mientras estaban ingresados en la unidad de neonatología, tras informar a los padres del estudio y recoger su consentimiento informado. Cuando su situación clínica lo permitía, se realizaba somatometría y, al alta, se registraron todas las variables que podían influir en el resultado del estudio: ingreso o no en unidad de cuidados intensivos y durante cuánto tiempo, si han precisado ventilación mecánica, si han padecido sepsis, hipoglucemias o han precisado fototerapia por hiperbilirrubinemia.

Posteriormente, se realizó a los niños cinco revisiones al mes, a los tres, seis, doce y dieciocho meses de edad y de edad corregida para los prematuros. En todas estas revisiones se realizaba a los niños la somatometría completa que incluía: peso, longitud, perímetro cefálico, perímetro de cintura, perímetro de cadera, pliegues bicipital, tricipital, suprailíaco y subescapular. Además, al mes, los tres y seis meses se realizaba se entregaba a los padres los sensores para el registro de los ritmos de actividad y temperatura en su casa. En las revisiones de los seis, doce y dieciocho meses se pasaba el test de Bayley para el desarrollo mental escala motora y mental por parte de las psicólogas (figura 16).

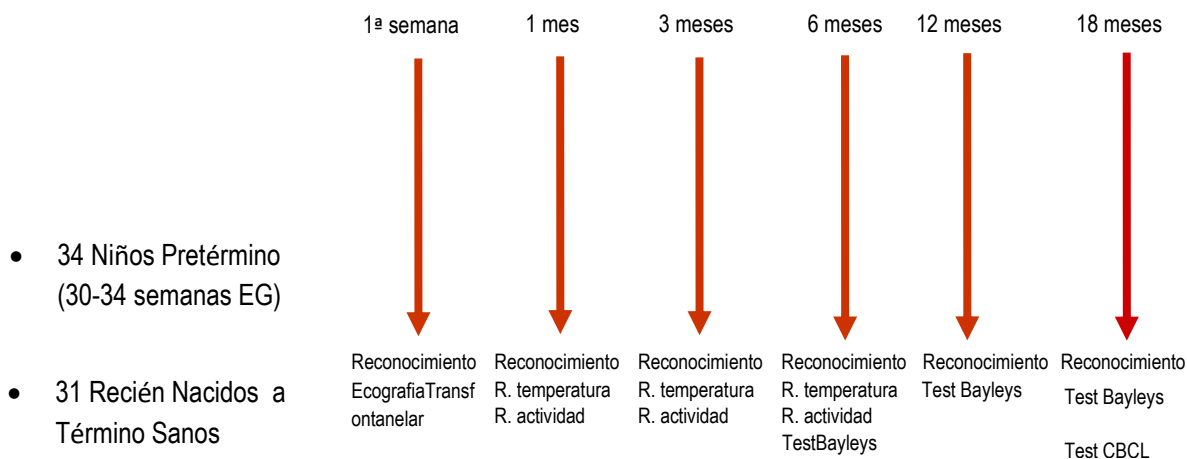


Figura 16. Cronograma de las revisiones realizadas a los niños incluidos en el estudio.

2.1 Análisis antropométrico

La somatometría al nacimiento se realizó con un peso Seca®, con una aproximación de 10 gramos y las medidas de longitud, perímetro cefálico y abdominal se realizaron con una cinta métrica no elástica que mide con exactitud de 1 mm, tal como se realiza en las secciones de maternidad y neonatología de nuestro hospital. En las sucesivas revisiones se utilizó un tallímetro rígido para medir la longitud en todos los casos y el mismo tipo de cinta métrica para medir el perímetro braquial.

El perímetro cefálico fue medido en su mayor diámetro pasando la cinta métrica por el occipucio y la frente, sobre las cejas.

El perímetro abdominal medido en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca, con el niño en posición de decúbito supino

El contorno de la cadera al nacimiento medido pasando la cinta métrica a nivel del trocánter mayor del fémur.

La medición de los pliegues subcutáneos, tanto el suprailíaco al nacimiento como el resto en las revisiones, se realizó con un plicómetro tipo Slimguide con una aproximación de 1 mm.

Tanto el perímetro braquial como los pliegues bicipital y tricipital se miden en el punto medio del brazo no dominante, en los lactantes pequeños todavía no existe esta asimetría pero habitualmente se escoge en brazo izquierdo, este punto medio se sitúa entre el acromion y el olecranon por la cara posterior del brazo. El pliegue subescapular se midió justo por debajo del ángulo inferior de la escápula, el pliegue suprailíaco en la zona medial a la espina suprailíaca anterior.

El cálculo exacto de las medidas de los percentiles y z-score de los datos al nacimiento se ha realizado según la aplicación de la web [www. Endocrinoped.com](http://www.Endocrinoped.com) para calcular antropometría que se basa en el estudio español de crecimiento del año 2010 de Carrascosa et al.

Para analizar los datos recogidos en las revisiones sucesivas se ha utilizado el programa Who Anthro for PC versión 3.2.2 (Geneva, WHO; 2010) basado en las curvas de crecimiento de la OMS, para poder obtener el z-score de los pliegues.

Asimismo, se ha estimado la masa grasa neonatal como medida indirecta de composición corporal siguiendo la fórmula descrita por Catalano, Thomas, Avallone & Amini (1995). para calcular la masa grasa en población neonatal utilizando el pliegue suprailíaco

En todos los casos posibles se recogió según su historial clínico si se había producido alguna otra incidencia que pudiera afectar a los resultados del estudio como si había padecido hipoglucemia o preeclampsia materna.

2.2 Ecografía cerebral

Dado que era necesario descartar malformaciones cerebrales graves para la inclusión en el estudio, así como identificar el desarrollo de una posible hemorragia de la matriz germinal o intraventricular (HIV), se realizó una ecografía cerebral transfontanelar a todos los niños del estudio en la primera semana de vida para detectar anomalías groseras del sistema nervioso y, además, a los ingresados por prematuridad se repitió al mes de vida o antes del alta.

Las ecografías se realizaron con un ecógrafo Philips IU22 con un transductor sectorial C8-5 MHz y, en algunos casos se completó el estudio con transductor lineal 12-5 MHz. Se realizaron 8 cortes axiales y 8 longitudinales, obteniendo imágenes coronales y sagitales del cerebro a través de fontanela anterior y, en algunos casos, también de fontanela posterior.

En todo caso, las ecografías se han realizado por un radiólogo infantil experimentado, siguiendo la misma sistemática en la realización de todas las pruebas anotando si existía alguno de los siguientes: 1. Malformaciones cerebrales y tipo. 2. Hemorragia y grado (del 1 al 4). 3. Leucomalacia y grado (del 1 al 4). 4. Hidrocefalia y localización (supratentorial, tetraventricular y asta frontal derecha o izquierda y cm). 5. Infarto, localización.

En caso de detectarse hemorragia, se clasificaba según las guías actuales atendiendo a la presencia de sangre en la matriz germinal y en los ventrículos laterales y se establecen cuatro grados: I o subependimaria; II o intraventricular sin dilatación; III o intraventricular con dilatación ventricular y grado IV con hemorragia intraparenquimatosa.

3. RITMOS CIRCADIANOS

3.1 Medidas de los ritmos circadianos de temperatura y actividad.

Para el estudio de los ritmos biológicos se proporcionará a los padres unos calcetines con los sensores de temperatura (iButtons) y los sensores de actividad para que se los coloquen a los niños explicando el funcionamiento de los mismos (figuras 17 y 18). Estos calcetines tendrán que ser utilizados, durante tres días consecutivos, a 1 mes de edad corregida, 3 meses de edad corregida y 6 meses de edad corregida, manteniendo su actividad habitual.

El TermochroniButton DS1922L (Dallas, Maxim) usado para la medición de temperatura cutánea está compuesto por un sensor semiconductor de temperatura, a tiempo real, con memoria y batería de litio. Mide un rango de temperatura de -40 a 85°C, junto con una precisión de 0.0625°C.

En nuestro experimento, los iButtons se programan para registrar cada 10 minutos y sujetos con un aro de goma dentro de unos calcetines usados al efecto, siendo colocados sobre la cara interna del tobillo, en contacto con la arteria tibial posterior.

Después de tres días de medición de temperatura, la información almacenada fue transferida a través de un adaptador (DS1402D) a un ordenador usando el software iButtonViewer v. 3.22© 1992-2005 Dallas Semiconductor Maxim.



Figura 17. Calcetines entregados a los padres. Se muestra la ubicación de los sensores de actividad (arriba a la izquierda) y de temperatura (arriba a la derecha).

Los sensores de actividad usados fueron los actímetros fabricados por Hobo (Barcelona, España). Estos sensores permiten registrar el movimiento en las 3 direcciones del espacio cada 2 minutos. La información quedará grabada en el sensor y se descargará mediante el software “HOBO Pro”. Estos sensores se colocaron en la otra pareja del calcetín suministrado a los padres, ocultos en la parte superior con un muñeco que haga atractivo la colocación de estos calcetines en los niños.



Figura 18. Detalle del sensor de actividad debajo del muñeco del calcetín.

Los datos se filtraron para eliminar medidas erróneas. Para facilitar esta tarea, se aplicó un procedimiento automático de rechazo, eliminando aquellas caídas o elevaciones

de temperatura que se desviaban más de tres veces la desviación estándar de la media. Se calculará la onda media de temperatura y actividad de los datos obtenidos durante los tres días en los registros de cada uno de los niños.

3.2 Análisis de los ritmos circadianos.

Para caracterizar el ritmo de temperatura y de actividad se realizaron los siguientes análisis mediante el software “Circadianware” v7.1.1. (PhysiologyDepartment, Murcia University, 2009):

3.2.1. Tests paramétricos: análisis de Fourier

Es un procedimiento matemático basado en la factorización de una serie de datos en componentes periódicos descritos por una función cosenoidal. Cada componente del coseno, submúltiplo de 24 horas cuando trabajamos con ritmos circadianos, se denomina armónico. En el estudio de ritmos circadianos en humanos se trabaja con 12 armónicos, con períodos entre 24 y 2 horas. Esto último debido a que el ritmo de los recién nacidos y lactantes pequeños es ultradiano, con períodos de alimentación a veces tan cortos como dos horas. Para conocer el grado de maduración del sistema circadiano, hemos utilizado el cociente entre la potencia del armónico 1 (24 h) y la suma de potencias de los armónicos 2 al 12.

3.2.2 Análisis no paramétricos.

Dado que muchos ritmos circadianos en humanos no son estrictamente sinusoidales, se han propuesto otros procedimientos, basados en técnicas no paramétricas, demostrándose una mayor sensibilidad de estos con respecto a los análisis paramétricos para definir los ritmos circadianos en niños pequeños. De este tipo de análisis se obtienen los siguientes parámetros:

- Índice de estabilidad interdiaria (IS). Cuantifica la similitud entre los diferentes ciclos de 24 horas, es decir, la regularidad del patrón circadiano día a día. Es el valor de la chi cuadrado del periodograma de 24 horas normalizado según el número de datos, que puede calcularse como la proporción entre la varianza de la media de un patrón de 24 horas y la varianza global.
- Variabilidad intradiaria (IV). Cuantifica la fragmentación del ritmo, es decir, la frecuencia y extensión de las transiciones entre períodos de valores altos y bajos de la variable dentro de cada día. Se calcula como el ratio entre los cuadrados medios de la diferencia entre las sucesivas horas (primera derivada) y los cuadrados medios de la media global (varianza global).
- Valor de M5. Es el valor medio de las cinco horas consecutivas en la que se producen valores máximos de temperatura o de probabilidad de sueño, su punto central horario es el equivalente no paramétrico de la acrofase. En cuanto a la actividad, el cálculo del parámetro cambia y se determina el valor de M10, que es el valor medio de las diez horas consecutivas en las que se producen los valores máximos del parámetro. También es posible calcular la hora a la que se producen esos valores.
- El valor de L10 es el valor medio de las diez horas consecutivas en las que se producen los valores mínimos de temperatura o de probabilidad de sueño. Al igual que ocurre con el valor máximo, en cuanto a la actividad, el cálculo del parámetro cambia y se determina el valor de L5, que es el valor medio de las cinco horas consecutivas en las que se producen los

valores mínimos del parámetro. También se puede calcular el tiempo de L10 y L5, es decir, la hora a la que se producen esos valores.

- Amplitud relativa (RA), es la diferencia entre M5 y L10 en la temperatura y probabilidad de sueño, y M10 y L5 en la actividad (similar a la amplitud en los test paramétricos).
- Índice dicotómico I<O (*In bed- Out of bed*). Se ha utilizado para determinar la concordancia del período de sueño nocturno de los niños con el período de sueño estándar. El valor de este índice puede variar desde 0% a 100%, considerándose el 100% cuando el período del sueño nocturno del niño coincide de manera completa con el período estándar de sueño de los padres, definido entre las 23.00 y las 7.00 horas.
- Variable integrada TA (temperatura-actividad). Se calcula para minimizar los artefactos asociados a las mediciones de temperatura y actividad por separado. Para su obtención se normalizan las medidas de temperatura y actividad, utilizando los percentiles 95 y 5 como referencias normalizadoras. Considerando que la máxima temperatura periférica ocurre de noche, cuando el sujeto se encuentra dormido y los valores mínimos durante el día, cuando el sujeto se encuentra despierto y que en la actividad motora ocurre al contrario, se invierten los valores de temperatura. Finalmente se calcula la media de las dos variables normalizadas.
- Índice de función circadiana (CFI). Este índice se utiliza para poder clasificar a los individuos de acuerdo a su estado de función circadiana, según describieron Ortiz-Tudela et al. (2010). Este índice incorpora los parámetros IV, IS, y RA, calculados de la variable integrada TA. Sus

valores oscilan entre 0, que indica ausencia de ritmo circadiano, y 1, un ritmo circadiano robusto (estable, de elevada amplitud y baja fragmentación).

- **Análisis de Ondas Medias.** Para tener una mejor visión de la evolución del ritmo de temperatura, actividad y sueño, se realizaron las ondas medias de los datos de todos los niños en cada momento en que se registraron (al mes, los tres y los seis meses). Para ello se calculó la media de cada uno de los datos obtenidos en los tres días.

A los 6, 12 y 18 meses de edad corregida se les realizó un reconocimiento del desarrollo mental y motor mediante el test de Bayley, que consta de una serie de items que el niño ha de superar para valorar su estado del desarrollo neurológico. El test de Bayley evalúa el desarrollo infantil desde el nacimiento hasta los dos años y medio. Aporta un índice de desarrollo mental y se compone de tres subescalas: mental, psicomotricidad o comportamental.

4. MEDICIÓN DEL DESARROLLO PSICOMOTOR.

Para evaluar el desarrollo psicomotor de la población de nuestro estudio se ha escogido el **test de Bayley** en su tercera versión (Bayley, N. 2006, Bayley Scale of Infant and Toddler development). Este es un test cuyo objetivo principal es discriminativo de aparición de dificultades en el desarrollo psicomotor, y, en menor medida se utiliza como herramienta predictiva o evaluativa y es de aplicación individual. Se puede realizar en edades comprendidas entre el mes y los 42 meses. Precisa de un examinador entrenado que evalúa la realización de tareas, que se puntúan de manera dicotómica. El test consta de dos subescalas, una de evaluación mental, de la que deriva el índice de desarrollo mental o MDI, y otra de evaluación motora de la que deriva el índice de desarrollo motor.

Cada una de las dos escalas tiene una puntuación media de 100 con una desviación estándar de 15, por lo que los niños con una puntuación menor de 70 se considerarán con retraso respecto a la media, ya que se comparan los resultados con una población de referencia específica y se pueden dar en percentiles, puntuaciones típicas, así como calcular una edad de desarrollo equivalente.

La escala mental consta de 178 ítems de dificultad creciente y evalúa distintos tipos de habilidades, como habilidades sensoriales y perceptivas, adquisición de constancia de objetos, memoria de aprendizaje y resolución de problemas, vocalización e inicio de comunicación verbal, habituación o habilidades sociales, entre otras. Las tareas motoras a su vez, se subdividen en finas y gruesas y constan de 66 y 72 ítems respectivamente. La escala motora evalúa el grado de control corporal, coordinación gruesa a través de pruebas como gatear, trepar, sentarse, ponerse de pie, caminar... o habilidades de manipulación fina como coordinación ojo-mano, imitación postural o reconocimiento de objetos por el tacto. La duración del test es variable entre 20 y 60 minutos, dependiendo de la experiencia del examinador y la situación y desarrollo del niño.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS versión 15.0 para Windows (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, EEUU).

Se ha aplicado el test de normalidad de Shapiro-Wilk a todas las variables descriptivas obteniéndose que son variables con una distribución normal.

Se ha aplicado el test de chi-cuadrado en las variables que comparan ambos grupos.

Para evaluar tanto los datos antropométricos como los ritmos circadianos se ha utilizado la pruebas t de Student para comparación de medias de muestras independientes en las variables de distribución continua.

Para analizar los resultados del test de desarrollo se han utilizado las escalas propias del test de Bayley que comparan los sujetos con una población de referencia otorgando valores que se dividen en puntuación típica y edad de desarrollo correspondiente, tanto a nivel motor como a nivel cognitivo en ambos casos. Los resultados obtenidos mediante el test de Bayley se han analizado utilizando el análisis de pruebas no paramétricas para dos muestras independientes con la U-Mann Whitney, así como la correlación de Pearson entre las variables a distintas edades.

La relación entre los datos de actimetría, temperatura y probabilidad de sueño y los datos obtenidos en el test de Bayley se ha realizado mediante la correlación de Pearson.

Para analizar la evolución en el tiempo de una misma variable, por ejemplo en los datos de actimetría o temperatura, se ha realizado un test de Bonferroni con pruebas de homogeneidad.

Las diferencias se consideraron significativas para un valor de $p < 0.05$ en todos los casos.

Mediante el test de normalidad de Shapiro-Wilk que se ha aplicado a todas las variables descriptivas se ha obtenido que son variables con una distribución normal.

RESULTADOS

1. ANTECEDENTES FAMILIARES. ESTUDIOS PTERNOS.

El nivel de estudios básicos, medios o superiores fue similar entre las madres y padres de los prematuros. Sin embargo, tanto las madres como padres de los controles presentaron un nivel de estudios superiores significativamente mayor (figuras 19 y 20), 72% de las madres y 69% de los padres de los nacidos a término frente al 32% de las madres y 25% de los padres de los prematuros . Esto es así probablemente, porque un padre con estudios superiores comprenderá mejor el sentido de participar en un estudio de estas características como control, mientras que los padres de los niños prematuros pueden estar motivados por otras causas (preocupación por la salud y el porvenir de sus hijos nacidos antes de tiempo, expectativa de obtener atención médica extra, etc.).

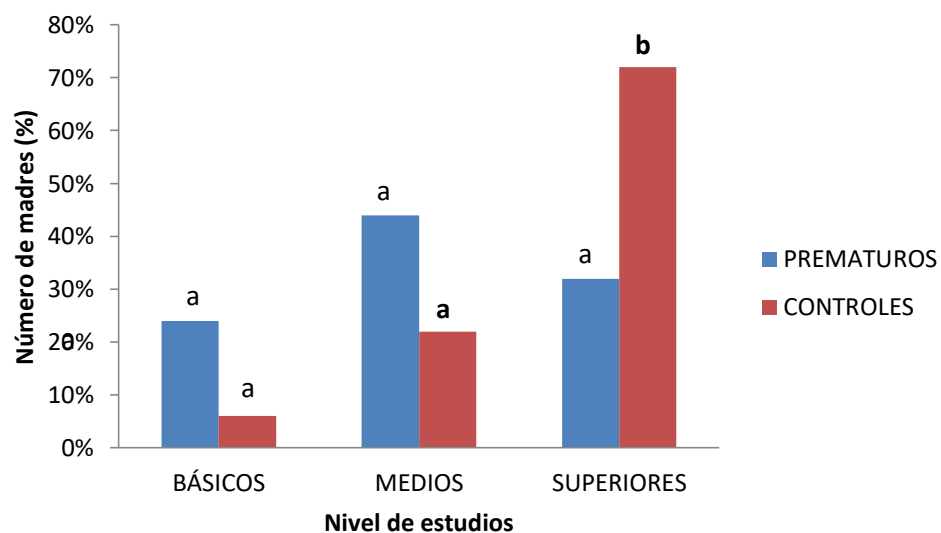


Figura 19. Nivel de estudios de las madres de prematuros y controles.

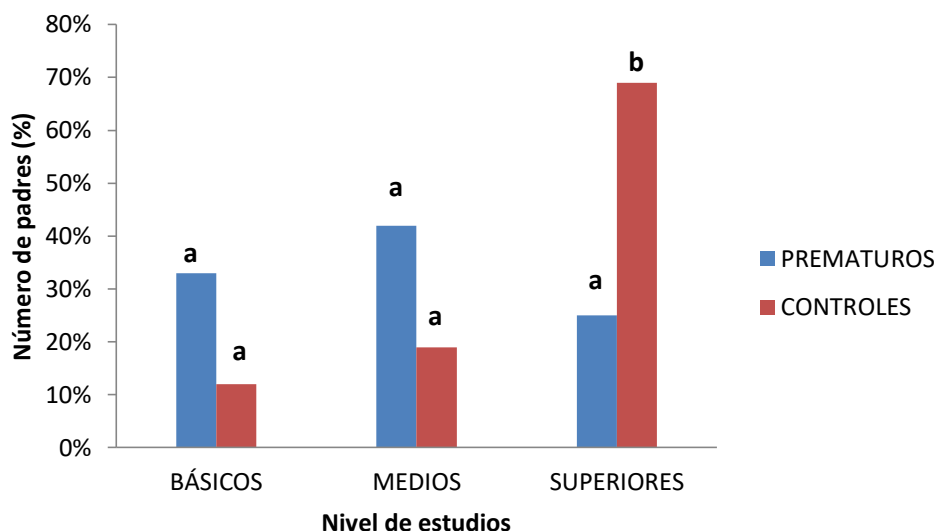


Figura 20. Nivel de estudios de los padres de prematuros y controles.

2. ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS. CARACTERÍSTICAS DE LAS GESTACIONES. TIPOS DE PARTO.

En cuanto al tipo de fecundación, gestación y tipo de parto, también hubo diferencias significativas entre ambos grupos, debidas también a las características propias de los partos pretérmino. Los embarazos gemelares y partos prematuros tienden a mostrar distintas presentaciones y también, por ello y por los factores propios desencadenantes del parto prematuro, más frecuencia de instrumentación en los partos y mayor número de cesáreas.

Entre las gestaciones del grupo de prematuros un tercio aproximadamente de los embarazos (cuatro gemelares y dos simples) fueron conseguidos mediante técnicas de reproducción asistida (fecundación *in vitro* todas menos una inseminación artificial), mientras que en el grupo de controles no había ninguno. La mitad de las gestaciones del grupo de prematuros fueron gemelares, de tipo bicorialbiamniótico seis y de tipo

monocorialbiamniótico, tres. En el grupo de los controles todas las gestaciones fueron simples (tabla 5).

Los partos fueron eutócicos, es decir, vía vaginal, sin instrumentación, ocurrieron en una cuarta parte de los prematuros y en la mitad de los controles. En cambio, la tasa de partos instrumentados (utilizando fórceps o ventosa) y cesáreas, fue claramente mayor en el grupo de los prematuros por los motivos expuestos.

La mayoría de las presentaciones de los fetos en el momento del parto eran cefálicas en ambos grupos. Mientras que la presentación podálica o de nalgas fue mayor en el grupo de prematuros, en parte influido por el mayor número de embarazos gemelares.

Tabla 5. Características de las gestaciones y tipo de parto.

	Prematuros (n=32)	Controles (n=32)	Significación
Gestación Simple	43.3%	100%	0.0001
Gestación Gemelar	40%	0%	0.0001
Gestación gemelar MB	16.7%	0%	0.0001
Presentación cefálica	76%	24%	0.022
Presentación podálica/ nalgas	96.7%	3.3%	0.022
Parto eutócico	25%	50%	0.0001
Parto instrumentado	9.4%	36.7%	0.0001
Cesárea	65.6%	13.3%	0.0001
Técnicas de reproducción asistida	31.3%	0%	0.001

3. CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS. ANTROPOMETRÍA AL NACIMIENTO. RESULTADOS ECOGRAFÍAS TRANSFONTANELARES.

3.1 Edad gestacional.

Debido al propio diseño experimental, la edad gestacional era significativamente diferente en ambos grupos al nacimiento: 32 semanas +2 días en el grupo de los prematuros y 39 semanas + 4 días en el de controles. La distribución por sexo de los

sujetos, sin embargo, no mostraba diferencias significativas entre los prematuros y los controles (tabla 6).

Tabla 6. Edad gestacional y distribución por sexos.

	Prematuros (n=32)	Controles (n=32)	Significación
EDAD GESTACIONAL	226±1	277±1	0.0001
Sexo masculino	48.30%	51.70%	0.802
Sexo femenino	51.40%	48.60%	0.802

3.2 Somatometría al nacimiento.

Los datos de antropometría recogidos al nacimiento, durante la primera semana de vida, se recogen en la tabla 3:

Tabla 7. Somatometría al nacimiento de prematuros y controles.

	Prematuros (n=32)	Controles (n=32)	Significación
Peso (g)	1642±73	3351±60	0.0001
Longitud (cm)	42.5±0.57	50.1±0.35	0.0001
Perímetro Cefálico (cm)	29.9±0.4	34.7±0.2	0.0001
Perímetro Abdominal (cm)	24.6±0.5	31.0±0.5	0.0001
Cadera (cm)	20.7±0.4	27.9±0.4	0.0001
Índice cintura/cadera	1.19±0.02	1.11±0.01	0.001
Índice Masa Corporal (kg/m²)	9.09±0.25	13.37±0.20	0.0001

masa grasa neonatal (g)	626±29	1344±49	0.0001
Masa Grasa Neonatal (%)	39.0±0.002	39.0±0.001	0.0001
Percentil Peso	35±5	55±5	0.008
Percentil Longitud	53±6	52±5	0.899
Percentil Perímetro Cefálico	53±6	52±5	0.934
Z-score Peso	-0.56±0.19	0.15±0.16	0.007
Z-score Longitud	0.09±0.26	0.07±0.21	0.958
Z-score Perímetro Cefálico	0.06±0.21	0.09±0.16	0.887

Al igual que ocurre cuando comparamos la media de la edad gestacional entre ambos grupos experimentales, por las características intrínsecas del estudio es lógico que los valores de antropometría al nacimiento fueron menores en el grupo de prematuros, ya que, además, en esta circunstancia no se puede corregir por edad post-menstrual. Esto es así con los valores absolutos tanto de peso, longitud, perímetro cefálico, perímetro abdominal, cadera, índice cintura/cadera e índice de masa corporal. Sin embargo, cuando observamos los percentiles o los z-scores para cada uno de estos valores, como el significado de los mismos es la desviación de la media para cada edad gestacional, sólo el peso al nacimiento fue significativamente distinto (tabla 4), probablemente porque presentar un peso pequeño, por debajo del valor de referencia o percentil, es lo que ha llevado a estos niños a tener un parto prematuro.

En cuanto a la estimación de la masa grasa neonatal, siguiendo la fórmula descrita por Catalano et al. (1995), utilizando el pliegue suprailíaco al nacimiento, era claramente

menor en los prematuros, resultado esperable puesto la ecuación incluye el peso total del niño (tabla 4). No obstante, cuando calculamos el porcentaje que supone esta masa grasa de la composición corporal, obtenemos unos porcentajes en principio muy parecidos, 39% tanto para los prematuros como para los controles. A pesar de ser valores muy similares entre los grupos, el error típico es tan pequeño, que tras aplicar el estadístico correspondiente, obtenemos un valor de p significativo siendo <0.05 . Así que en los niños la regulación de la masa grasa es muy precisa, aunque somos capaces de detectar diferencias entre los grupos (39.007% en los prematuros y 39.026% en los controles).

Puesto que el haber ingresado en UCIN podría ser un factor determinante para establecer si hay riesgo en el desarrollo neurosensorial, se han comparado también los datos de la somatometría al nacimiento entre los prematuros no ingresados en UCIN y los que sí que ingresaron, pero no se observaron diferencias entre estos dos grupos de prematuros, probablemente debido al pequeño tamaño muestral (tabla 8).

Tabla 8. Somatometría al nacimiento entre prematuros ingresados en UCIN y no ingresados.

	No UCIN (n=16)	UCIN (n=14)	Significación
Peso (g)	1737±96	1519±109	0.145
Longitud (cm)	43.1±0.7	41.5±0.9	0.184
Perímetro Cefálico (cm)	30.2±0.5	29.4±0.5	0.336
Cintura (cm)	24.9±0.5	24.1±0.9	0.435
Cadera (cm)	20.8±0.5	20.5±0.6	0.745
Índice cintura/cadera	1.19±0.02	1.17±0.02	0.540
Índice Masa Corporal (kg/m²)	9.21±0.31	8.91±0.44	0.576
Masa Grasa Neonatal (g)	666±36	588±48	0.207
Masa Grasa Neonatal (%)	39.00±0.001	39.00±0.003	0.256
Percentil peso	34.6±6.1	36.5±8.9	0.867

Percentil longitud	53.5±8	53.1±10	0.972
Percentil perímetro cefálico nacimiento	52.6±9	53.3±7	0.951
Z-score peso	-0.49±0.24	-0.64±0.33	0.716
Z-score Longitud	0.15±0.30	0.01±0.47	0.790
Z-score Perímetro Cefálico	0.03±0.32	0.97±0.27	0.874

Los neonatos se clasifican según su peso al nacimiento en si es adecuado, pequeño o grande para la edad gestacional. En este caso, hemos utilizado distintas tablas para valorarlos, las de crecimiento en niños españoles de Carrascosa et al. (2010) y las tablas de Olsen et al. con población estadounidense publicadas en 2010 en Pediatrics. Las clasificaciones de niños obtenidas según su peso fueron muy consistentes usando ambos tipos de tablas, de hecho, si clasificamos a los recién nacidos pretérmino (RNPT) tomando como referencia el percentil 10 de peso al nacimiento clasificamos como pequeños para la edad gestacional (PEG) a doce prematuros en ambos casos (figura 21).

Peso al nacimientos de los prematuros

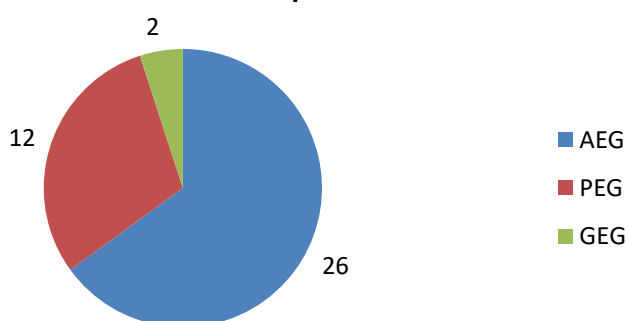


Figura 21. Clasificación por peso para la edad gestacional del grupo de prematuros, tomando como referencia el percentil 10 de las tablas de crecimiento de Carrascosa et al. 2010. AEG: adecuado a la edad gestacional, PEG: pequeño para la edad gestacional; GEG: grande para la edad gestacional.

3.3 Ecografías cerebrales.

En el grupo control, sólo pudo realizarse la ecografía transfontanelar en la primera semana de vida en siete niños y, como era de esperar, todas ellas fueron normales. En cuanto a las ecografías realizadas a los 32 prematuros en la primera semana de vida, fueron la mayoría normales o con una hemorragia intraventricular grado I. Además, uno de ellos presentó en la ecografía una hemorragia intraventricular grado II y uno de ellos presentó otros hallazgos como un quiste en el surco caudotalámico, sin significado patológico (figura 22a)

En cuanto a las ecografías de los prematuros entre las 3 y las 4 semanas de vida (figura 22b) se realizaron a 29 de los prematuros, ya que a algunos no acudieron a la cita. El niño que presentó una HIV grado II, presentó un control ecográfico normal, uno de los niños que tenía una ecografía normal, presentó una HIV grado III debido a una sepsis-meningitis. El que tenía el quiste en el surco caudotalámico no presentó cambios. Hubo dos casos nuevos de quiste en plexo coroideo y quiste en glándula pineal, ambos sin significado patológico. El resto de los niños tuvo resultados normales en la segunda ecografía.

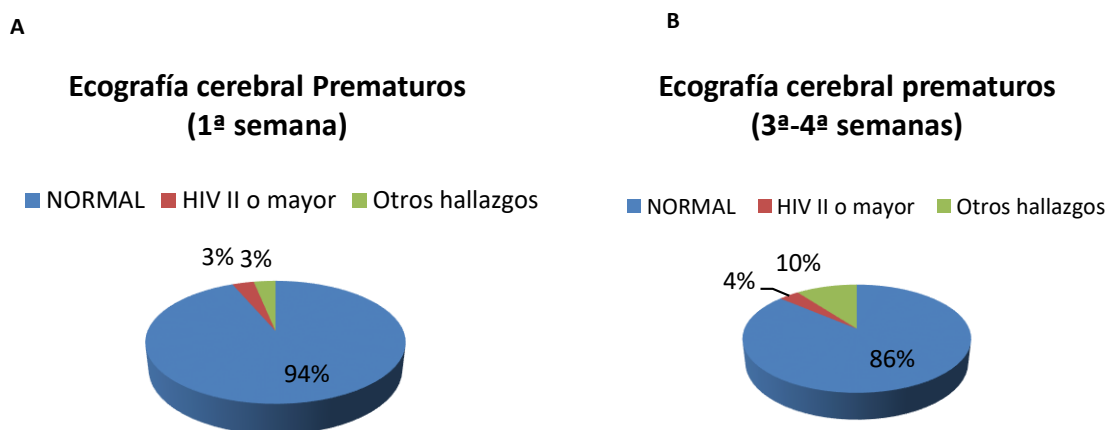


Figura 22. Resultados de ecografía transfontanelar en prematuros. A) realizada a la primera semana de vida. B) Realizada entre la 3ª-4ª semanas de vida. HIV: hemorragia intraventricular.

4. EVOLUCIÓN HOSPITALARIA. COMPLICACIONES MÉDICAS.

En los prematuros se han registrado factores de riesgo añadidos que podrían influir tanto en el desarrollo psicomotor como en la maduración de los ritmos circadianos. Entre todos ellos hemos estudiado si han precisado ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN) o no, si han tenido distrés respiratorio, precisando ventilación mecánica y, en esta caso, si es de tipo invasivo o no invasivo, si han precisado fototerapia por hiperbilirrubinemia y se ha incluido otro apartado para circunstancias menos frecuentes como preeclampsia materna o hipoglucemia neonatal (figura 23).

De los 32 prematuros, sólo 8 no presentaron ninguna complicación durante su ingreso hospitalario. En cambio, catorce niños, casi la mitad, precisaron ingreso en UCIN. La mitad de ellos, siete niños, ingresaron por presentar distrés respiratorio y precisar ventilación mecánica no invasiva o invasiva, según el caso. El resto de ingresos en UCIN, se produjo por presentar un peso por debajo de 1500g.

En la mitad de los niños se utilizó la fototerapia para tratar una hiperbilirrubinemia de causa multifactorial, la mayoría entre 24 y 48 horas como máximo de duración del tratamiento. Ocho de los niños que recibieron fototerapia también precisaron ingreso en UCIN por otro motivo.

Hubo cinco prematuros que presentaron también otras complicaciones. Tres de estos niños tenían antecedentes de preeclampsia materna (una finalmente fue eclampsia), uno hipoglucemia y uno presentó una sepsis complicada con hidrocefalia (abandono del estudio). Todos ellos menos el caso de la hipoglucemia precisaron ingreso en UCIN. Uno de los niños que tenía antecedentes de eclampsia materna añadió un episodio de hipoglucemia neonatal precoz asintomático.

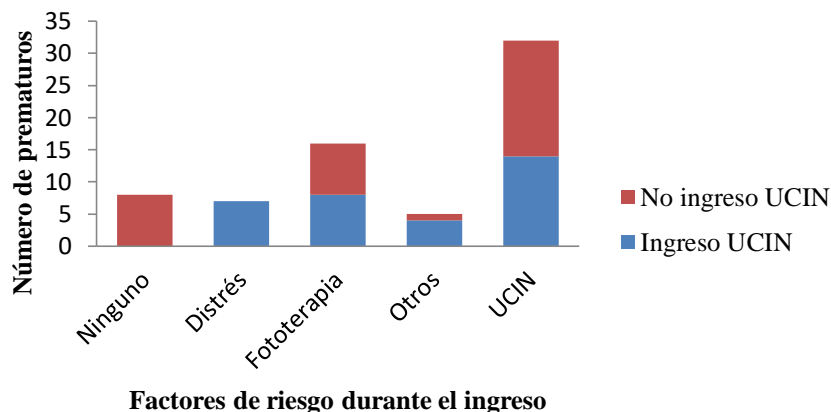


Figura 23. Factores de riesgo en el grupo de prematuros. UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal.

En la tabla 9 se muestra la edad gestacional entre los prematuros que ingresaron en UCIN respecto a los que no lo hicieron y difirieron significativamente (32 y 31 semanas respectivamente). Por tanto, la edad gestacional en sí misma y, también, la mayor cantidad de complicaciones que se producen por ser más prematuros, son factores determinantes para ingresar en la UCIN.

Además, por estos motivos, los niños que precisan ingreso en la unidad de cuidados intensivos, pasan más tiempo en la incubadora y más tiempo ingresados en el hospital (edad corregida al alta) y, por tanto, el peso también tiene tendencia a ser mayor tanto cuando salen de la incubadora como cuando se les da el alta hospitalaria en comparación con los niños que no han estado ingresados en la UCIN (tabla 9).

Tabla 9. Edad gestacional de los prematuros al nacimiento. Edad y peso de los prematuros en su estancia en la unidad de neonatología y UCIN.

	No UCIN (n=16)	UCIN (n=14)	Significación
Edad Gestacional (días)	229±1	222±2	0.015
EC salida incubadora (días)	247±2	254±3	0.038
EC alta (días)	256±2	264±3	0.054
Peso salida incubadora (g)	2081±48	2223±115	0.191
Peso al alta (g)	2474±67	2550±123	0.561

EC: edad corregida.

5. EVOLUCIÓN TRAS EL ALTA.

Los prematuros tomaron lactancia materna exclusiva (LME) menos de dos meses, mientras que los controles tomaron LME más de seis meses (tabla 6). Además, el número de semanas totales que se mantuvo algo de lactancia materna también fue menor para los prematuros, siendo significativamente diferente (tabla 6). En el grupo control también se mantuvo la lactancia materna más allá de las 12 semanas en el doble de los casos en los controles que en los prematuros (figuras 24a y 24b). En los prematuros, el número total de semanas con lactancia mixta es mayor proporcionalmente, ya que introducen antes la fórmula artificial. No se observaron diferencias en la duración total de la lactancia entre los prematuros que no precisaron ingreso en la UCIN y los que sí (figura 24b y tabla 11).

Tabla 10. Semanas de lactancia materna: exclusiva, mixta y total.

	Prematuros (n=26)	Controles (n=9)	Significación
SEMANAS LME	6.0±2.2	26.9±6.8	0.001
SEMANAS LM	9.9±3.1	4.6±2.3	0.359
SEMANAS LMT	15.3±3.5	32.3±3.2	0.001

LME: lactancia materna exclusiva; LM: lactancia mixta; LMT; lactancia materna total.

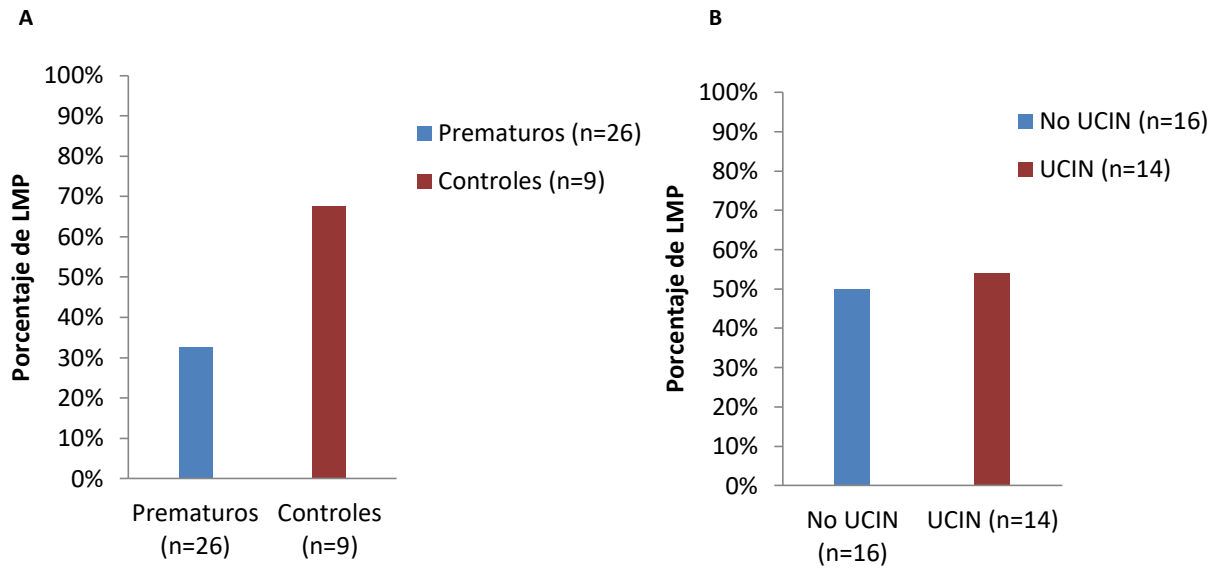


Figura 24. LMP: lactancia materna prolongada, más de 12 semanas. A: Prematuros vs. controles. B: Prematuros no ingresado en UCIN vs. prematuros ingresados en UCIN.

Tabla 11. Semanas de lactancia materna entre niños no ingresados en UCIN e ingresados en UCIN.

	No UCIN (n=16)	UCIN (n=14)	Significación
SEMANAS LME	7±3.9	4±1.6	0.591
SEMANAS LMM	9±4.5	10±4.7	0.871
SEMANAS LMT	16±5.2	14±4.8	0.724

LME: lactancia materna exclusiva. LM: lactancia mixta. LMT: lactancia materna total.

En cuanto a la asistencia a los servicios de Atención Temprana donde se realiza en seguimiento de los recién nacidos de riesgo, solo cinco niños del grupo de los prematuros (un 21%) de los 24 que seguimos hasta el final estuvo recibiendo algún tipo de estimulación fundamentalmente mediante fisioterapia para estimular el desarrollo motor.

6. EVOLUCIÓN DE ANTROPOMETRÍA DURANTE LOS PRIMEROS 18 MESES.

La evolución de los tres parámetros antropométricos principales: peso, longitud y perímetro cefálico durante los primeros dieciocho meses de vida en los que se realizó el seguimiento siguen una trayectoria paralela, si bien, el peso de los prematuros tiende a disminuir en comparación al de los controles de forma progresiva durante este período, aunque las diferencias no fueron significativas estadísticamente (figuras 25, 26 y 27).

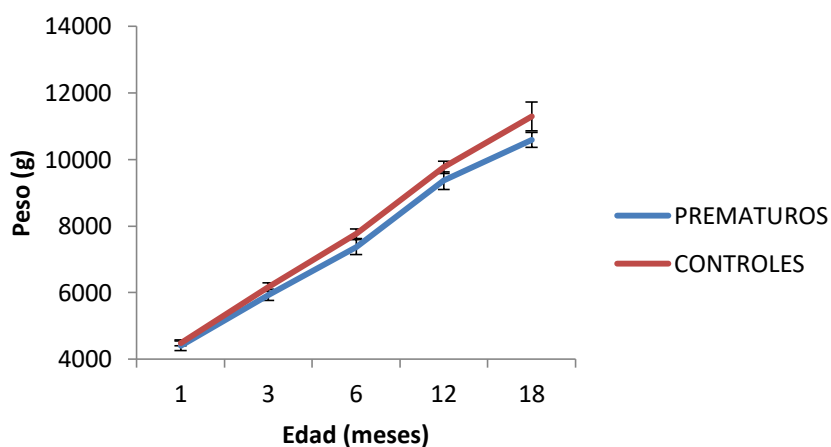


Figura 25. Evolución del peso de ambos grupos hasta los 18 meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

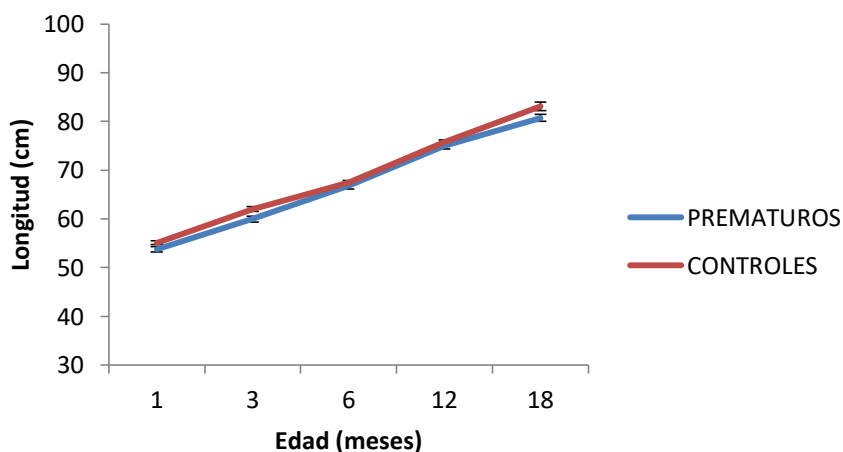


Figura 26. Evolución de talla hasta los 18 meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

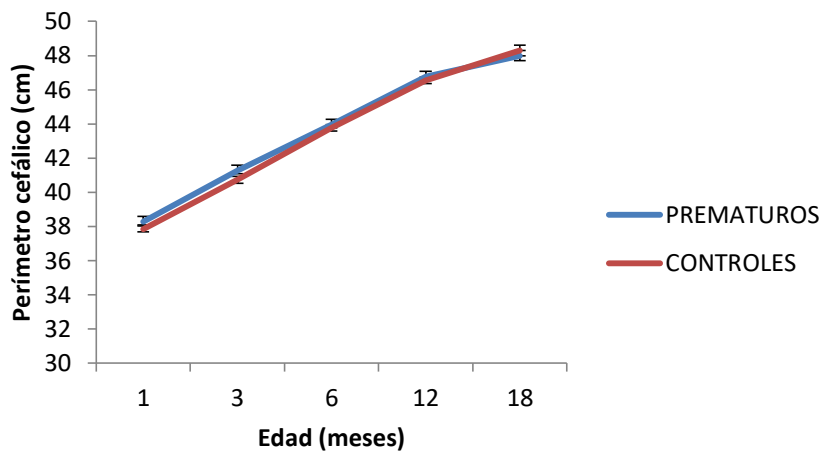


Figura 27. Evolución del perímetro cefálico hasta los 18 meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

6.1 Antropometría al mes.

Los datos para la antropometría al mes de vida se recogieron para un número de muestra de 27 sujetos en el grupo de los prematuros y 31 en el grupo control. Sin embargo, en cuanto a la medida de los pliegues, se hizo en todos los prematuros, mientras que solo pudo realizarse en 8 de los controles.

Las revisiones se han realizado corrigiendo la edad gestacional de los prematuros, y debido al tamaño muestral tan pequeño, no observamos diferencias importantes en ninguno de los valores de somatometría entre los dos grupos salvo en la medida de longitud que es mayor en los controles y el pliegue bicipital que es mayor en los prematuros. El resto de valores son similares en ambos grupos, siendo ligeramente superiores en el grupo de los controles el peso, el IMC, los perímetros de cintura y cadera,

el perímetro braquial, y las áreas total y muscular del brazo, sin encontrar diferencias debido al escaso número de sujetos (tabla 12).

Tabla 12a. Somatometría al mes de edad.

	Prematuros (n=27)	Controles (n=31)	Significación
Peso (g)	4400±143	4487±84	0.593
Longitud (cm)	53.7±0.5	55.1±0.3	0.033
Perímetro Cefálico (cm)	38.2±0.3	37.8±0.1	0.24
Cintura (cm)	35.3±0.5	35.9±0.4	0.341
Cadera (cm)	32.3±0.4	32.7±0.3	0.44
Índice cintura/cadera	1.08±0.01	1.09±0.01	0.444
Índice Masa Corporal (kg/m ²)	15.1±0.2	14.7±0.2	0.211
Z-score peso	-0.41±0.22	0.20±0.13	0.351
Z-score Longitud	-0.31±0.26	2.31±1.91	0.200
Z-score Perímetro Cefálico	1.12±0.25	0.78±0.15	0.226
Z-score IMC	0.25±0.15	-0.07±0.17	0.175

Tabla 12b. Somatometría al mes: perímetro braquial y pliegues.

	Prematuros (n=24)	Controles (n=8)	Significación
Perímetro braquial (cm)	11.8±0.2	12.1±0.3	0.572
Pliegue Suprailíaco (mm)	6.8±0.4	5.7±0.7	0.173
Pliegue bicipital (mm)	6.0±0.1	5.0±0.3	0.01
Pliegue tricipital (mm)	6.9±0.3	6.3±0.4	0.384
Pliegue Subescapular (mm)	6.8±0.3	6.9±0.3	0.905
Área Total brazo (cm ²)	11.2±0.4	11.7±0.5	0.524
Área Muscular del brazo (cm ²)	7.5±0.3	8.2±0.3	0.327

Área Grasa Brazo (cm²)	3.6±0.	3.5±0.3	0.855
--	--------	---------	-------

Asimismo si comparamos todos estos datos entre los sujetos prematuros que ingresaron en UCIN y los que no, no encontramos diferencias entre los valores de somatometría entre los dos grupos, ni una tendencia clara de los mismos, por lo que al mes de edad corregida los dos grupos de prematuros son totalmente similares (tabla 13).

Tabla 13. Somatometría al mes No UCIN vs. UCIN.

	No UCIN (n=14)	UCIN (n=13)	Significación
Peso (g)	4408±221	4392±188	0.955
Longitud (cm)	53.8±0.7	53.6±0.8	0.828
Perímetro Cefálico (cm)	38.2±0.5	38.3±0.3	0.93
Cintura (cm)	35.1±0.8	35.6±0.5	0.609
Cadera (cm)	31.8±0.6	32.7±0.6	0.345
Índice cintura/cadera	1.09±0.01	1.09±0.01	0.979
Índice Masa Corporal (kg/m²)	15.07±0.374	15.20±0.254	0.782
Z-score peso	-0.09±0.35	0.01±0.30	0.839
Z-score Longitud	-0.33±0.36	-0.31±0.39	0.974
Z-score Perímetro Cefálico	1.03±0.42	1.22±0.26	0.715
Z-score IMC	0.11±0.27	0.39±0.16	0.396
Perímetro braquial (cm)	11.9±0.2	11.7±0.3	0.613
Pliegue Suprailíaco (mm)	6.5±0.6	7.1±0.4	0.517
Pliegue bicipital (mm)	5.9±0.2	6.2±0.2	0.381
Pliegue tricipital (mm)	6.9±0.4	6.9±0.7	0.936
Pliegue Subescapular (mm)	6.7±0.4	7.0±0.6	0.641
Área Total brazo (cm²)	11.5±0.526	10.8±0.6	0.426

Área Muscular del brazo (cm ²)	7.7±0.4	7.3±0.4	0.584
Área Grasa del brazo (cm ²)	3.7±0.2	3.4±0.5	0.505

IMC: Índice de Masa corporal

6.2 Antropometría a los tres meses.

En cuanto a los resultados de los niños del estudio para la antropometría recogida a los tres meses de vida (tablas 14a y 14b) se mantienen resultados similares a los del mes de vida.

En este caso, además se ha podido calcular el z-score para los valores de peso, longitud, perímetro cefálico, IMC y pliegues tricípital y subescapular. No hay diferencias importantes entre ambos grupos aunque los controles fueron más grandes en longitud, tanto en valor absoluto como en valores de z-score.

Tabla 14a. Somatometría 3 meses.

	Prematuros (n=27)	Controles (n=31)	Significación
Peso (g)	5929±172	6165±122	0.26
Longitud (cm)	59.9±0.6	62.0±0.5	0.006
Perímetro Cefálico (cm)	41.281±0.29	40.726±0.207	0.118
Cintura (cm)	38.9±0.6	39.9±0.4	0.136
Cadera (cm)	37.3±0.6	38.0±0.4	0.327
Índice cintura/cadera	1.04±0.007	1.05±0.009	0.423
Índice Masa Corporal (kg/m ²)	16.4±0.2	16.0±0.2	0.3
Z-score peso	-0.39±0.22	0.06±0.15	0.101
Z-score Longitud	-0.41±0.27	0.68±0.21	0.002
Z-score Perímetro Cefálico	0.94±0.23	0.63±0.15	0.256
Z-score IMC	-0.19±0.16	-0.43±0.17	0.335

IMC: Índice de Masa corporal

Tabla 14 b. Somatometría 3 meses

	Prematuros (n=24)	Controles (n=8)	Significación
Perímetro braquial (cm)	13.5±0.2	13.4±0.4	0.917
Pliegue Suprailíaco (mm)	7.6±0.3	8.1±0.8	0.495
Pliegue bicipital (mm)	6.6±0.4	6.2±0.7	0.603
Pliegue tricipital (mm)	8.1±0.3	8.7±0.6	0.43
Pliegue Subescapular (mm)	7.4±0.3	7.2±0.2	0.722
Área Total brazo (cm ²)	14.6±0.5	14.5±0.9	0.927
Área Muscular del brazo (cm ²)	9.6±0.3	9.2±0.7	0.562
Área Grasa Brazo (cm ²)	4.9±0.2	5.3±0.5	0.477
Z-Score perímetro braquial	0.09±0.23	0.12±0.54	0.951
Z-Score pliegue tricipital	-1.14±0.25	-0.70±0.67	0.517
Z-Score pliegue subescapular	-0.45±0.27	-0.59±0.28	0.82

En cuanto a la comparación de estos datos entre los sujetos prematuros que ingresaron en UCIN y los que no ingresaron en UCIN (tabla 15), obtenemos que no existen diferencias significativas en ninguno de los parámetros medidos entre ambos grupos.

Tabla 15. Somatometría 3 meses NO UCIN vs. UCIN.

	No UCIN (n=14)	UCIN (n=13)	Significación
Peso (g)	5858±269	6006±218	0.677
Longitud (cm)	59.5±0.8	60.4±0.9	0.448
Perímetro Cefálico (cm)	41.2±0.5	41.3±0.2	0.835
Cintura (cm)	38.6±1.0	39.2±0.6	0.656
Cadera (cm)	37.1±0.9	37.4±0.7	0.749
Índice cintura/cadera	1.04±0.01	1.04±0.01	0.733

Índice Masa Corporal (kg/m²)	16.4±0.4	16.3±0.3	0.922
Perímetro braquial (cm)	13.5±0.3	13.5±0.4	0.944
Pliegue Suprailíaco (mm)	7.4±0.4	7.8±0.5	0.528
Pliegue bicipital (mm)	6.5±0.5	6.7±0.4	0.799
Pliegue tricipital (mm)	8.2±0.6	8.1±0.4	0.89
Pliegue Subescapular (mm)	7.4±0.5	7.4±0.3	0.979
Área Total brazo (cm²)	14.5±0.6	14.6±0.8	0.939
Área Muscular del brazo (cm²)	9.5±0.4	9.8±0.7	0.675
Área Grasa Brazo (cm²)	5.0±0.4	4.8±0.2	0.616
Z-score peso	-0.51±0.34	-0.25±0.31	0.579
Z-score Longitud	-0.64±0.37	-0.17±0.40	0.395
Z-score Perímetro Cefálico	0.86±0.41	1.02±0.20	0.726
Z-score IMC	-0.18±0.26	-0.20±0.19	0.969
Z-Score perímetro braquial	0.29±0.26	0.35±0.43	0.909
Z-Score pliegue tricipital	-1.02±0.41	-1.13±0.49	0.852
Z-Score pliegue subescapular	-0.50±0.47	-0.40±0.25	0.86

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. IMC: Índice de Masa corporal

6.3 Antropometría a los seis meses.

Los resultados de los niños del estudio para la antropometría recogida a los seis meses de vida (tablas 16a y 16b) se mantienen similares en ambos grupos, salvo tendencia a ser mayor el peso y el IMC en el grupo de los controles como es lógico. Los valores de z-score para los datos que se pueden calcular tampoco son diferentes entre ambos grupos, aunque en general en el grupo de los prematuros tienden a ser menores.

Tabla 16 a. Somatometría 6 meses.

	Prematuros (n=25)	Controles (n=31)	Significación
Peso (g)	7366±230	7767±142	0.129
Longitud (cm)	66.8±0.6	67.4±0.4	0.395
Perímetro Cefálico (cm)	43.9±0.3	43.7±0.2	0.604
Cintura (cm)	41.2±0.6	41.7±0.4	0.492
Cadera (cm)	39.8±0.6	40.5±0.4	0.349
Índice cintura/cadera	1.03±0.01	1.03±0.01	0.721
Índice Masa Corporal (kg/m²)	16.4±0.2	17.1±0.2	0.075
Z-score peso	-0.26±0.25	0.07±0.16	0.258
Z-score Longitud	0.09±0.25	0.22±0.17	0.685
Z-score Perímetro Cefálico	1.01±0.25	0.73±0.14	0.32
Z-score IMC	-0.46±0.20	-0.08±0.17	0.166

IMC: Índice de Masa corporal

Tabla 16 b. Somatometría 6 meses.

	Prematuros (n=24)	Controles (n=7)	Significación
Perímetro braquial (cm)	14.2±0.2	14.8±0.4	0.249
Pliegue Suprailíaco(mm)	6.6±0.2	6.6±0.6	0.943
Pliegue bicipital (mm)	6.1±0.4	5.5±0.4	0.437
Pliegue tricipital (mm)	8.8±0.3	9.0±0.6	0.753
Pliegue Subescapular (mm)	6.7±0.2	6.9±0.3	0.659
Área Total brazo (cm²)	16.2±0.5	17.4±0.9	0.258
Área Muscular del brazo (cm²)	10.5±0.3	11.4±0.5	0.217
Área Grasa Brazo (cm²)	5.6±0.2	6.0±0.5	0.501
Z-Score perímetro braquial	0.18±0.98	0.663±0.30	0.225
Z-Score pliegue tricipital	-0.27±0.23	-0.22±0.36	0.912
Z-Score pliegue subescapular	-0.50±0.23	-0.44±0.36	0.892

En cuanto a la comparación de estos datos entre los sujetos prematuros que ingresaron en UCIN y los que no (tabla 17), al igual que en la ocasión anterior, no hay diferencias entre ninguno de los dos grupos para los valores recogidos.

Tabla 17. Somatometría 6 meses No UCIN vs UCIN.

	No UCIN (n=13)	UCIN (n=12)	Significación
Peso (g)	7284±255	7454±402	0.72
Longitud (cm)	66.4±0.85	67.1±0.95	0.584
Perímetro Cefálico (cm)	44.0±0.5	43.9±0.4	0.835
Cintura (cm)	42.1±0.7	40.2±1.1	0.17
Cadera (cm)	40.0±0.8	39.5±0.9	0.698
Índice cintura/cadera	1.05±0.02	1.01±0.01	0.095
Índice Masa Corporal (kg/m²)	16.4±0.3	16.4±0.4	0.943
Perímetro braquial (cm)	14.2±0.3	14.3±0.4	0.876
Pliegue Suprailíaco (mm)	6.4±0.3	6.7±0.5	0.521
Pliegue bicipital (mm)	6.2±0.5	6.1±0.8	0.942
Pliegue tricipital (mm)	8.2±0.4	9.4±0.5	0.075
Pliegue Subescapular (mm)	7.0±0.2	6.2±0.3	0.068
Área Total brazo (cm²)	16.1±0.3	16.3±0.9	0.831
Área Muscular del brazo (cm²)	10.8±0.4	10.2±0.6	0.462
Área Grasa Brazo (cm²)	5.3±0.3	6.0±0.5	0.179
Z-score peso	-0.41±0.26	-0.10±0.45	0.554
Z-score Longitud	-0.07±0.32	0.28±0.41	0.514
Z-score Perímetro Cefálico	1.02±0.38	0.99±0.33	0.954
Z-score IMC	-0.49±0.21	-0.41±0.38	0.848
Z-Score perímetro braquial	0.15±0.23	0.23±0.35	0.842
Z-Score pliegue tricipital	-0.58±0.35	0.06±0.30	0.179
Z-Score pliegue subescapular	-0.22±0.25	-0.75±0.37	0.324

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal.

6.4 Antropometría a los doce meses.

Los datos de la antropometría recogida a los doce meses de vida se encuentran en la tabla 18. Al igual que en la ocasión anterior, no hay diferencias entre ambos grupos salvo en el índice de cintura/cadera que fue mayor en el grupo de los controles.

Tabla 18 a. Somatometría 12 meses.

	Prematuros (n=25)	Controles (n=31)	Significación
Peso (g)	9365±264	9765±186	0.21
Longitud (cm)	74.9±0.6	75.7±0.4	0.322
Perímetro Cefálico (cm)	46.7±0.3	46.5±0.2	0.541
Cintura (cm)	43.2±0.55	44.1±0.44	0.185
Cadera (cm)	43.6±0.615	43.5±0.52	0.877
Índice cintura/cadera	0.99±0.01	1.02±0.01	0.037
Índice Masa Corporal (kg/m ²)	16.6±0.3	17.0±0.3	0.288
Z-score peso	-0.08±0.19	0.38±0.14	0.065
Z-score Longitud	-0.04±0.23	0.25±0.17	0.294
Z-score Perímetro Cefálico	0.91±0.21	0.80±0.13	0.646
Z-score IMC 12 meses	-0.08±0.16	0.28±0.18	0.16

IMC: Índice de Masa Corporal

Tabla 18 b. Somatometría 12 meses.

	Prematuros (n=24)	Controles (n=7)	Significación
Perímetro braquial (cm)	15.1±0.2	15.3±0.4	0.615
Pliegue Suprailíaco (mm)	4.6±0.2	4.6±0.4	0.944
Pliegue bicipital (mm)	5.2±0.3	5.2±0.5	0.962
Pliegue tricipital (mm)	7.7±0.3	8.1±0.4	0.603
Pliegue Subescapular (mm)	5.7±0.28	5.3±0.34	0.423

Área Total brazo (cm ²)	18.1±0.5	18.7±0.9	0.629
Área Muscular del brazo (cm ²)	12.7±0.4	13.0±0.8	0.737
Área Grasa Brazo (cm ²)	5.4±0.3	5.7±0.3	0.599
Z-Score perímetro braquial	0.50±0.19	0.72±0.30	0.574
Z-Score pliegue tricípital	-0.36±0.27	-0.10±0.24	0.604
Z-Score pliegue subescapular	-0.99±0.28	-1.37±0.41	0.492

En cuanto a la comparación de estos datos entre los sujetos prematuros que ingresaron en UCIN y los que no (tabla 19), tampoco hubo diferencias entre ambos grupos, excepto en el índice de cintura/cadera que es mayor en el grupo de niños que no ingresaron en la UCIN.

Tabla 19. Somatometría 12 meses No UCIN vs. UCIN.

	No UCIN (n=13)	UCIN (n=12)	Significación
Peso (g)	9418±358	9308±408	0.841
Longitud (cm)	75.3±0.8	74.6±1.1	0.635
Perímetro Cefálico (cm)	46.8±0.52	46.7±0.34	0.8
Cintura (cm)	43.6±0.7	42.7±0.8	0.431
Cadera (cm)	43.1±0.6	44.1±1.1	0.402
Índice cintura/cadera	1.01±0.01	0.96±0.01	0.005
Índice Masa Corporal (kg/m ²)	16.6±0.4	16.6±0.3	0.904
Perímetro braquial (cm)	15.0±0.2	15.1±0.4	0.743
Pliegue Suprailíaco (mm)	4.7±0.4	4.5±0.3	0.776
Pliegue bicipital (mm)	5.3±0.4	4.9±0.3	0.502
Pliegue tricípital (mm)	7.6±0.5	7.9±0.4	0.613
Pliegue Subescapular (mm)	5.7±0.42	5.7±0.37	0.973
Área Total brazo (cm ²)	17.9±0.55	18.4±0.97	0.687
Área Muscular del brazo (cm ²)	12.7±0.37	12.8±0.68	0.846
Área Grasa Brazo (cm ²)	5.2±0.39	5.5±0.4	0.586

Z-score peso	-0.13±0.24	-0.02±0.34	0.784
Z-score Longitud	-0.02±0.28	-0.06±0.39	0.936
Z-score Perímetro Cefálico	0.98±0.34	0.83±0.25	0.737
Z-score IMC	-0.17±0.20	0.02±0.26	0.556
Z-Score perímetro braquial	0.43±0.19	0.57±0.34	0.715
Z-Score pliegue tricipital	-0.55±0.48	-0.16±0.25	0.486
Z-Score pliegue subescapular	-1.07±0.43	-0.89±0.39	0.757

IMC: Índice de Masa corporal.

6.5 Antropometría a los dieciocho meses.

Los resultados de la antropometría de ambos grupos en la revisión de los 18 meses continúan siendo muy similares entre ambos grupos (tabla 20). En general, los niños prematuros son más pequeños y pesan menos, pero debido al escaso número de sujetos no hemos podido encontrar diferencias significativas en ningún parámetro entre ninguno de los dos grupos que sean consistentes.

Tabla 20. Somatometría 18 meses.

	Prematuros (n=25)	Controles (n=8)	Significación
Peso (g)	10592±226	11288±432	0.148
Longitud (cm)	80.7±0.7	83.1±0.9	0.093
Perímetro Cefálico (cm)	48.0±0.3	48.3±0.3	0.607
Cintura (cm)	44.5±0.6	46.3±0.9	0.118
Cadera (cm)	45.6±0.6	47.1±1.2	0.284
Índice cintura/cadera	0.97±0.01	0.98±0.01	0.707
Índice Masa Corporal (kg/m²)	16.2±0.2	16.3±0.4	0.893
Perímetro braquial (cm)	15.3±0.2	15.6±0.43	0.534
Pliegue Suprailíaco (mm)	4.7±0.4	4.5±0.5	0.84

Pliegue bicipital (mm)	4.9±0.3	6.0±0.6	0.11
Pliegue tricipital (mm)	8.5±0.4	8.6±0.9	0.939
Pliegue Subescapular (mm)	5.6±0.3	6.0±0.8	0.595
Área Total brazo (cm²)	18.9±0.5	19.9±1.2	0.388
Área Muscular del brazo (cm²)	12.7±0.3	13.9±0.7	0.114
Área Grasa Brazo (cm²)	6.1±0.3	5.9±0.8	0.823
Z-score peso	-0.01±0.16	0.45±0.32	0.181
Z-score Longitud	-0.26±0.23	0.46±0.35	0.127
Z-score Perímetro Cefálico	0.90±0.20	1.10±0.17	0.604
Z-score IMC	0.21±0.17	0.25±0.28	0.911
Z-Score perímetro braquial	0.58±0.17	0.81±0.34	0.536
Z-Score pliegue tricipital	0.13±0.3	0.31±0.5	0.75
Z-Score pliegue subescapular	-0.88±0.3	-0.69±0.7	0.78

IMC: Índice de Masa Corporal

Cuando analizamos el grupo de los prematuros según hayan precisado ingreso en la UCIN o no (tabla 21), se mantiene la tendencia de igualdad entre ambos grupos mostrada anteriormente.

Tabla 21. Somatometría 18 meses No UCIN vs. UCIN.

	No UCIN (n=13)	UCIN (n=12)	Significación
Peso (g)	10373±274	10829±367	0.327
Longitud (cm)	80.7±0.8	81.4±1.1	0.355
Perímetro Cefálico (cm)	48.1±0.5	47.9±0.4	0.732
Cintura (cm)	44.8±0.8	44.3±0.7	0.632
Cadera (cm)	45.4±0.7	45.8±1.1	0.731
Índice cintura/cadera	0.98±0.01	0.96±0.01	0.34
Índice Masa Corporal (kg/m²)	16.1±0.3	16.3±0.4	0.757
Perímetro braquial (cm)	15.1±0.2	15.6±0.3	0.269
Pliegue Suprailíaco (mm)	4.3±0.3	5.1±0.7	0.31

Pliegue bicipital (mm)	4.7±0.3	5.2±0.5	0.368
Pliegue tricipital (mm)	8.3±0.6	8.7±0.5	0.644
Pliegue Subescapular (mm)	5.3±0.4	5.9±0.5	0.363
Área Total brazo (cm²)	18.3±0.5	19.5±0.9	0.216
Área Muscular del brazo (cm²)	12.3±0.3	13.3±0.5	0.149
Área Grasa Brazo (cm²)	5.9±0.4	6.3±0.4	0.619
Z-score peso	-0.21±0.2	0.20±0.2	0.204
Z-score Longitud	-0.52±0.2	0.02±0.4	0.246
Z-score Perímetro Cefálico	0.91±0.3	0.90±0.2	0.973
Z-score IMC	0.14±0.2	0.28±0.26	0.715
Z-Score perímetro braquial	0.39±0.2	0.78±0.3	0.272
Z-Score pliegue tricipital	-0.95±0.4	0.49±0.3	0.19
Z-Score pliegue subescapular	-1.16±0.4	-0.58±0.4	0.35

IMC: Índice de Masa Corporal

7. EFECTO DE LA PREMATURIDAD EN LA MADURACIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS

7.1 RESULTADOS TEMPERATURA Y ACTIVIDAD Y SUEÑO A LOS TRES MESES DE EDAD CRONOLÓGICA.

Si comparamos directamente las medidas de los ritmos circadianos a los tres meses de edad cronológica para ambos grupos obtenemos resultados claramente diferentes, tanto para temperatura, actividad, como para sueño.

La temperatura media de los prematuros fue significativamente mayor. Sin embargo, los parámetros que nos indican madurez del ritmo como la estabilidad interdiaria y amplitud relativa son menores, es decir los prematuros tienen un ritmo más inmaduro a la misma edad cronológica, desde el nacimiento, que los controles. También

se observa en los prematuros valores menores del primer armónico (P1) y de éste respecto al resto de los armónicos ($P1/\sum P2-P12$, en adelante P1/PU), por lo que podemos decir, a los tres meses de edad cronológica que los controles tienen un ritmo más cercano a ciclos de 24 horas (circadiano) que los prematuros. Asimismo, la diferencia entre M5 y L10 es significativamente mayor en los controles, dato propio de un ritmo más robusto y maduro, sin haber diferencias en cuanto a la hora entre prematuros y controles (tabla 22).

Tabla 22. Temperatura a los tres meses de edad cronológica de prematuros y controles.

	Prematuros (n=22)	Controles (n=32)	Significación
Media T^a	34.9±0.08	34.1±0.09	0.0001
IV T^a	0.25±0.03	0.23±0.02	0.522
IS T^a	0.49±0.02	0.58±0.03	0.027
RAT^a	0.02±0.001	0.03±0.002	0.002
M5 T^a	35.5±0.07	35.1±0.09	0.001
Hora M5 T^a	319±61	277±28	0.497
L10 T^a	34.4±0.11	33.3±0.14	0.0001
Hora L10 T^a	16:32±00:37	17:11±00:14	0.259
M5-L10 T^a	1.14±0.12	1.78±0.14	0.002
p T^a	0.46±0.13	1.18±0.22	0.014
P1/Pu T^a	0.62±0.12	1.64±0.31	0.012

IV: variabilidad intradiaria; IS: estabilidad interdiaria; RA: amplitud relativa; M5: valor medio de las cinco horas de máxima temperatura; Hora M5: hora central de M5; L10: valor medio de las horas de mínima temperatura; Hora L10: hora central de L10; P1: primer armónico; P1/PU: cociente entre el primer armónico y el sumatorio del resto de armónicos ($PU = \sum P2-P12$).

En cuanto al ritmo de actividad (tabla 23), los resultados son similares a los de temperatura. La media de actividad tiende a ser mayor en los controles, indicando que también pasan más tiempo despiertos. La estabilidad interdiaria, al contrario de lo que cabría esperar, es mayor en los prematuros. Mientras que la variabilidad intradiaria es menor en los controles y la amplitud relativa y los valores de P y P1/PU son mayores en los controles. Estos últimos datos nos indican que el ritmo de actividad de los controles

es también más maduro y más próximo a ciclos de 24 horas. De nuevo, el valor de M10 es mayor en los controles, mientras que el valor de L5 es menor, por tanto, la diferencia M10-L5, es mayor en los controles, todo ello propio de un ritmo más maduro. Sin embargo, no hay diferencias en los momentos en los que éstas se producen (hora M10 y hora L5).

Tabla 23. Actividad a los tres meses de edad cronológica de prematuros y controles.

	Prematuros (n=22)	Controles (n=32)	Significación
Media Act.	32.2±1.14	34.2±0.97	0.18
IV Act.	1.08±0.01	1.03±0.01	0.031
IS Act.	0.41±0.02	0.4±0.02	0.018
RA Act.	0.40±0.03	0.61±0.02	0.0001
M10 Act.	40.6±1.3	47.9±1.4	0.001
Hora M10 act	955±43	1018±48	0.35
L5 Act.	17.5±1.2	11.8±0.8	0.0001
Hora L5 Act.	4:49±1:11	3:26±00:43	0.295
M10-L5 Act	23.1±1.7	36.1±1.5	0.0001
p Act.	106±23	310±36	0.0001
P1/Pu Act.	0.30±0.09	0.84±0.11	0.002

IV: variabilidad intradiaria; **IS:** estabilidad interdiaria; **RA:** amplitud relativa; **M10:** valor medio de las diez horas de máxima temperatura; **Hora M10:** hora central de M10; **L5:** valor medio de las horas de mínima actividad; **Hora L5:** hora central de L5; **P1:** primer armónico; **P1/PU:** cociente entre el primer armónico y el sumatorio del resto de armónicos ($PU = \sqrt{\sum P2-P12}$).

Si analizamos los datos de probabilidad de sueño (tabla 24), que combinan tanto los datos de temperatura como de actividad, la media diaria de sueño no es distinta entre ambos grupos, pero el mayor IV y los menores IS y RA en los prematuros denotan una menor madurez del ritmo de sueño en estos sujetos que en los controles. El índice IO, que indica el porcentaje de concordancia en las horas de sueño entre niños y padres, y el CFI, que indica el grado de madurez en la función circadiana o sueño nocturno, son mayores

en los controles significativamente, con lo que podemos decir que a la edad de tres meses los controles tienen mayor concordancia de horas de sueño con las de sus padres y, por tanto, un ritmo más circadiano que los prematuros.

Tabla 24. Probabilidad de sueño a los tres meses de edad cronológica de prematuros y controles.

	Prematuros (n=22)	Controles (n=32)	Significación
Probabilidad Sueño	0.64±0.007	0.64±0.006	0.599
IV Sueño	0.47±0.02	0.39±0.01	0.005
IS Sueño	0.49±0.02	0.64±0.03	0.0001
RA Sueño	0.39±0.02	0.54±0.02	0.0001
M5 Sueño	0.80±0.01	0.84±0.01	0.0001
Hora M5 Sueño	4:42±1:00	3:06±00:31	0.404
L10 Sueño	0.548±0.01	0.484±0.01	0.002
Hora L10 Sueño	1003±33	1034±14	0.073
Índice IO	74.9±2.2	89.1±1.36	0.0001
CFI	0.54±0.01	0.66±0.01	0.0001

IV: variabilidad intradiaria; IS: estabilidad interdiaria; RA: amplitud relativa; M10: valor medio de las diez horas de máxima temperatura; Hora M10: hora central de M10; L5: valor medio de las horas de mínima actividad; Hora L5: hora central de L5; P1: primer armónico; P1/PU: cociente entre el primer armónico y el sumatorio del resto de armónicos ($PU = \sqrt{\sum P2-P12}$).

Así pues, la maduración de los ritmos circadianos en los primeros meses de vida obedece más a factores internos del propio desarrollo cerebral que a factores externos sincronizadores del ritmo (*zeitgebers*).

A continuación estudiaremos si estas diferencias en los ritmos de temperatura, actividad y sueño se mantienen a lo largo del desarrollo si se comparan los datos, no por edad cronológica sino por edad corregida de los prematuros.

7.2 EVOLUCIÓN DE LOS RITMOS DE TEMPERATURA, ACTIVIDAD Y SUEÑO CON EDAD CORREGIDA DE LOS PREMATUROS.

Durante los primeros seis meses de vida se producen, pues, intensos cambios en la maduración del sistema nervioso. A continuación se muestra la evolución de los ritmos de temperatura, actividad y sueño entre los grupos de prematuros y controles a 1, 3 y 6 meses de vida para los controles, pero de edad corregida para los prematuros. Tenemos que tener en cuenta que cuando se comparan los datos corregidos a 1 mes de vida significa, por ejemplo, que en realidad los prematuros tenían una edad real media de 86 días en el momento en que se produce la recogida de datos, aunque si hubieran nacido cuando les correspondía habrían cumplido un mes, tal como tenían los controles. Esta corrección de la edad gestacional se aplica de forma similar para los prematuros para comparar los datos de 3 y 6 meses con los niños del grupo control.

7.2.1 TEMPERATURA.

La temperatura media durante el día va disminuyendo a lo largo los primeros meses de edad en ambos grupos sin que haya diferencias entre prematuros con edad corregida y controles (figura 28).

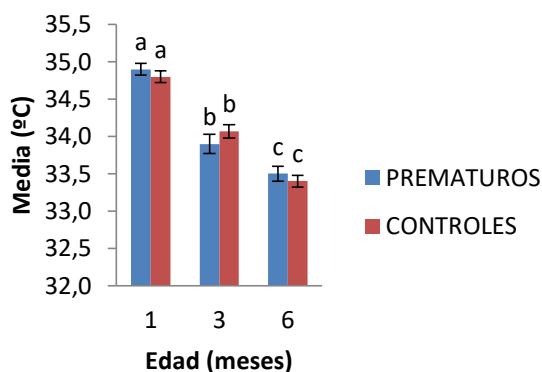


Figura 28. Media temperatura al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

Más interesante que el valor medio de la temperatura, es la diferencia de la temperatura en las distintas horas del día y que se observa mejor en las ondas medias de estas variables y que abarcan un período de 24 horas. La temperatura periférica, como es de esperar, se eleva de forma característica durante los períodos de sueño, a partir de las 23:00 horas. A los tres y seis meses hay mayor diferencia de temperatura entre las horas diurnas y nocturnas que a un mes, evidenciando una mayor madurez del ritmo de temperatura a partir de los 3 meses (figuras 29 y 30).

Es curioso destacar la baja variabilidad en la temperatura a 1 mes de los controles (figura 30), es decir, tienen un mejor control de la temperatura corporal, respecto a la desviación estándar a 1 mes en los prematuros. También observamos como el pico de temperatura entre las tres y las seis de la tarde que podría corresponder con la siesta, es más marcado en los controles de 6 meses que en los de 3 meses, evidenciando una mayor robustez del ritmo de temperatura a los 6 meses, hecho que no ocurre en los prematuros (figuras 29 y 30).

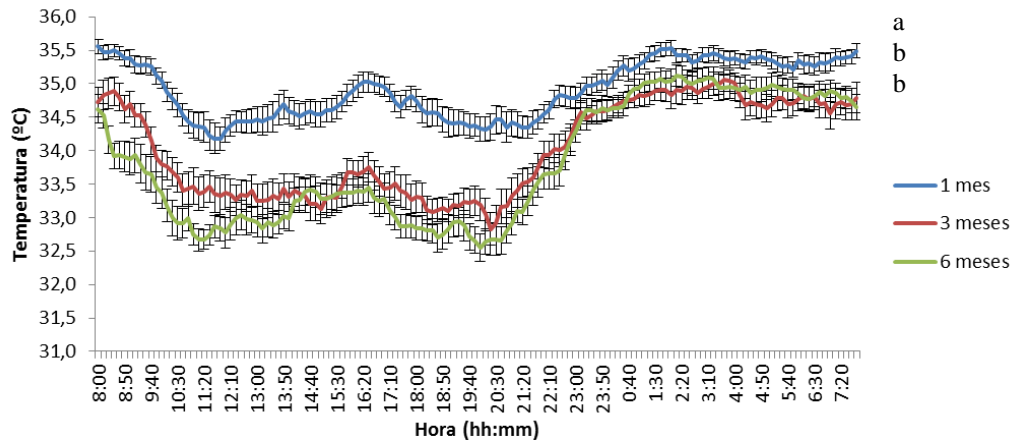


Figura 29. Onda media de las ondas medias de temperatura de los prematuros al mes, tres y seis meses de edad corregida.

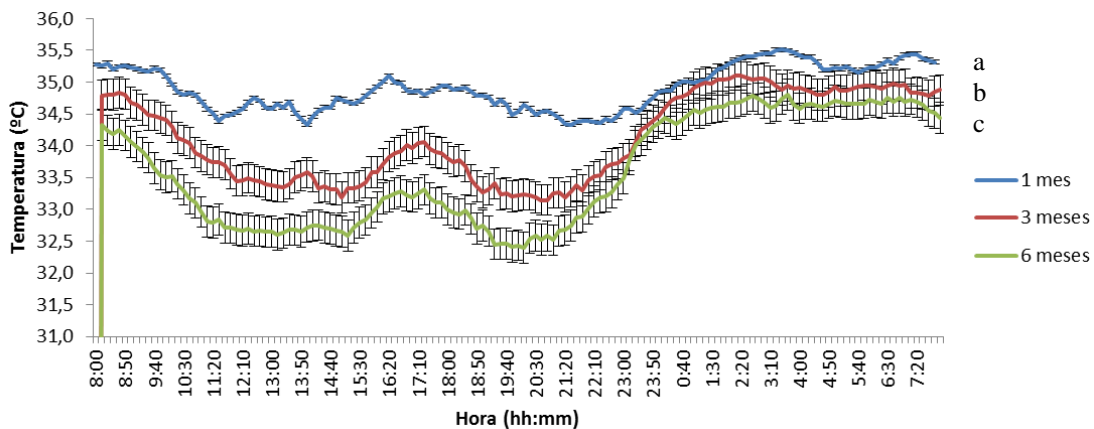


Figura 30. Onda media de las ondas medias de los controles al mes, tres y seis meses de edad cronológica.

La comparación entre las ondas medias de temperatura entre prematuros y controles a cada edad se muestra en las figuras 31 a 33. No observamos grandes diferencias entre prematuros y controles en las ondas medias al mes, los tres y los seis meses, salvo en la franja horaria de 15:00 a 18:00, como ya hemos comentado, el pico de los prematuros es menor y se produce un poco antes.

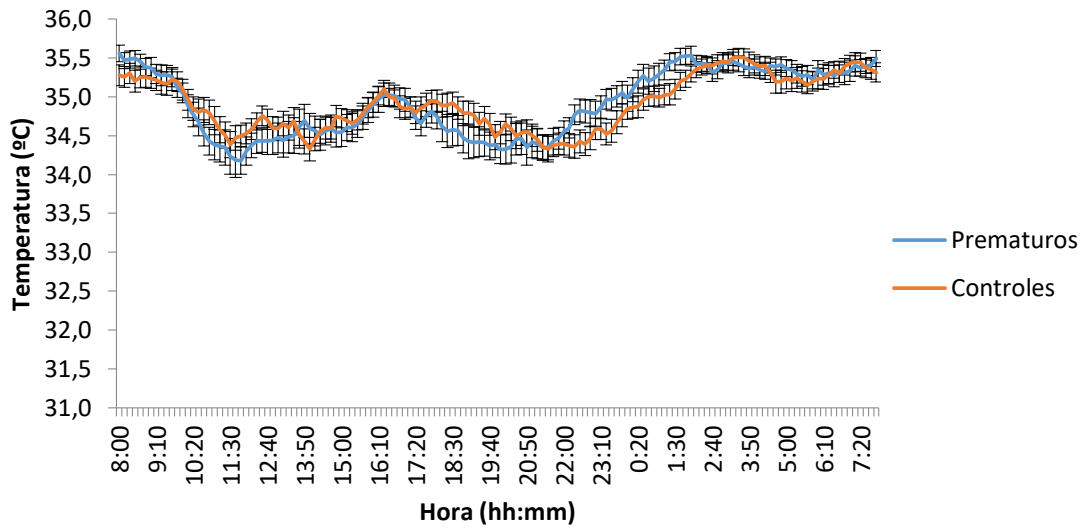


Figura 31. Onda media de las ondas medias de temperatura al mes de edad corregida para prematuros y cronológica para los controles.

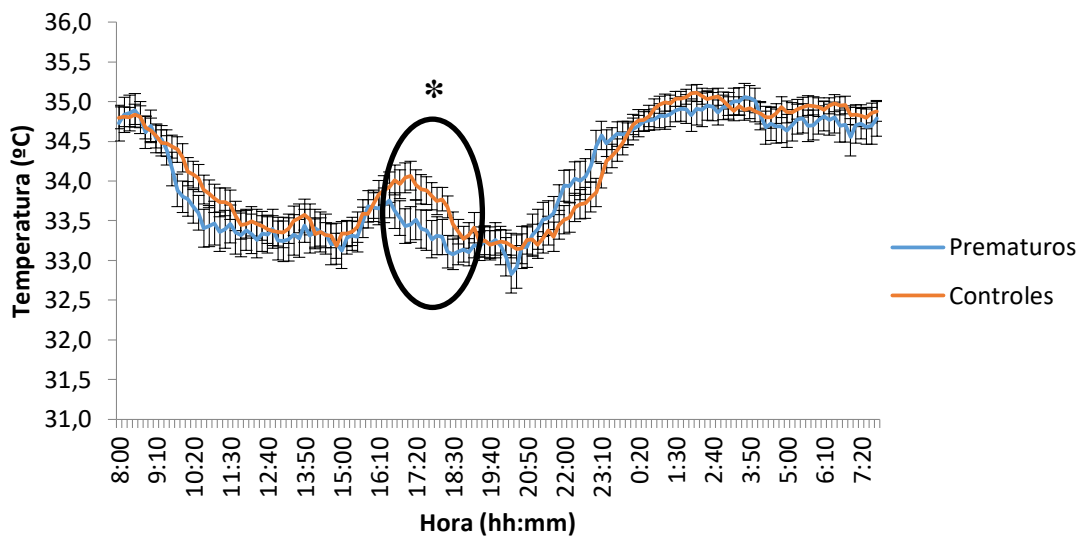


Figura 32. Onda media de las ondas medias de temperatura a los tres meses de edad corregida para prematuros y cronológica para los controles

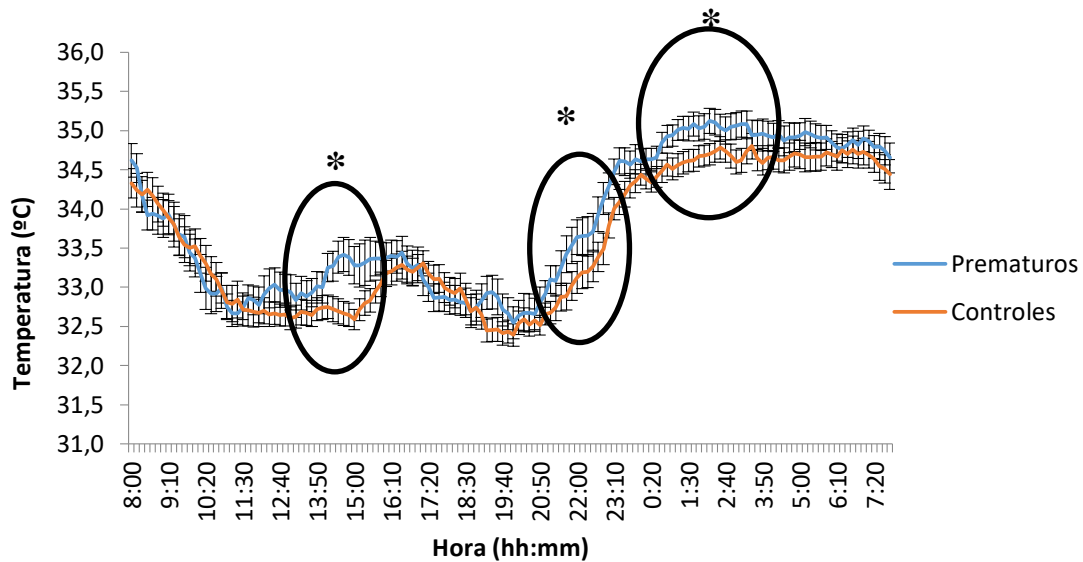


Figura 33. Onda media de las ondas medias a los seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

Una mayor estabilidad interdiaria (IS), nos indica una mayor similitud entre diferentes ciclos de 24 horas y una mayor madurez del ritmo. Si observamos la figura 34, IS va aumentando progresivamente en los primeros seis meses de vida, siendo menos estable al mes respecto a los tres y seis meses. Asimismo, la variabilidad intradiaria (IV), que funciona inversamente, va descendiendo con la edad, existiendo menor variabilidad a lo largo del día cuanto mayor es el niño, y mostrando diferencias significativas a los 6 meses de edad (figura 35). Estos datos nos indican, pues, que en estos primeros meses se está produciendo la maduración de los ritmos circadianos fundamentalmente. En ninguno de los dos casos, ni en IS ni en IV, se observan diferencias entre prematuros y controles a edad corregida.

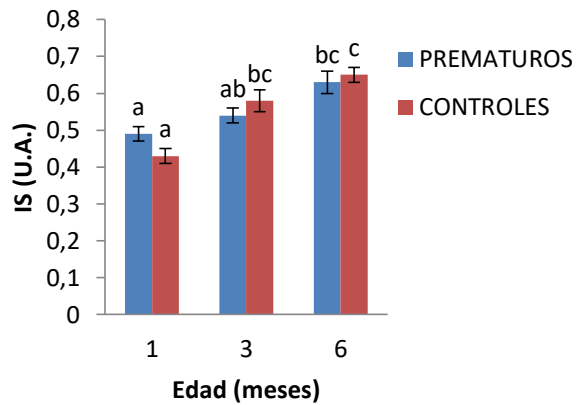


Figura 34. Estabilidad interdiaria temperatura al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

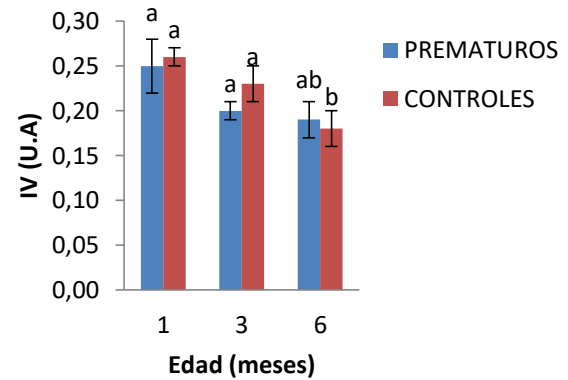


Figura 35. Variabilidad intradiaria temperatura al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

El valor de p1 o primer armónico, nos indica lo cerca que está un ritmo a un período de 24 horas, es decir, de ser realmente un ritmo circadiano. En la figura 36 observamos como p1 aumenta significativamente y paulatinamente con diferencias entre el mes, los tres y seis meses de edad, sin haber diferencias entre los grupos de prematuros y controles. Asimismo y en relación con esto, la relación P1/ Pu (ritmo circadiano/ultradiano) también aumenta entre los 3 y los 6 meses respecto a un mes (figura 37).

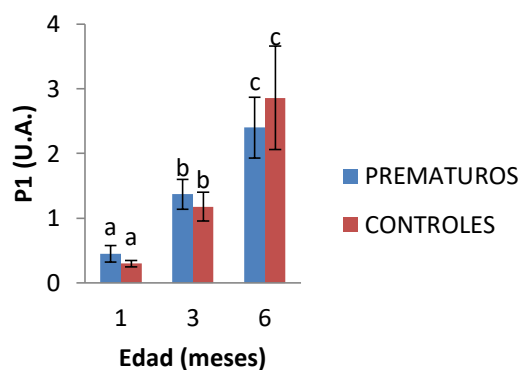


Figura 36. Primer armónico temperatura al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

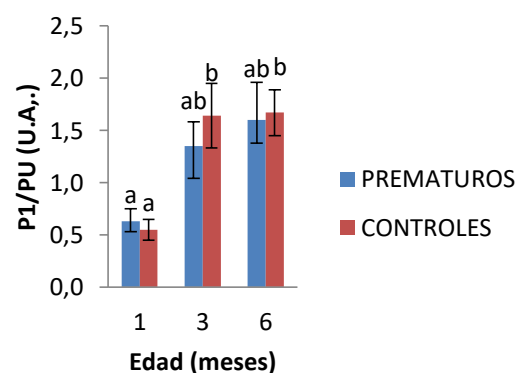


Figura 37. Relación primer armónico con el resto temperatura al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

Por otro lado, la amplitud relativa (RA), que nos indica de la diferencia entre la máxima y mínima temperatura, va aumentando de forma significativa en las tres mediciones realizadas en el tiempo, pero de forma paralela en ambos grupos, lo que nos indica que progresa la maduración del ritmo (figura 38).

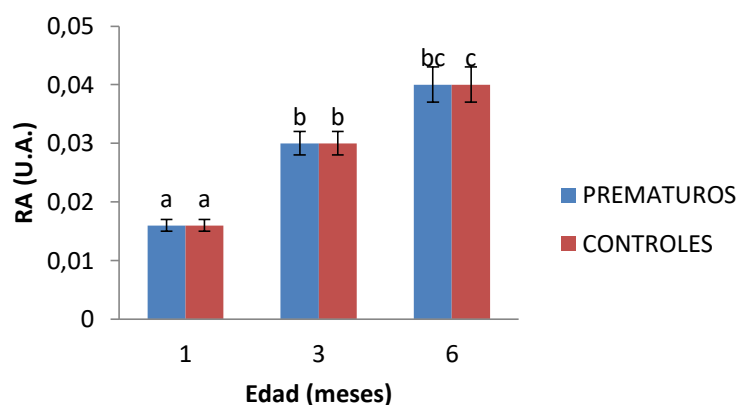


Figura 38. Amplitud relativa de temperatura al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

La media de las cinco horas en las que se produce el valor máximo de temperatura (M5), también varía a lo largo de los primeros meses, produciéndose su valor más alto en la medida al mes de vida, coincidiendo con un ritmo más inmaduro (figura 39) con diferencias significativas respecto 3 y 6 meses, donde es menor. La hora a la que se produce este valor de máxima temperatura coincidiendo con el sueño más profundo, prácticamente se mantiene igual en los tres momentos analizados, en torno a las cinco de la mañana (319 minutos), salvo en el grupo control el primer mes que es una hora más tarde aproximadamente (398 minutos), sin embargo este dato tampoco es estadísticamente significativo (figura 40).

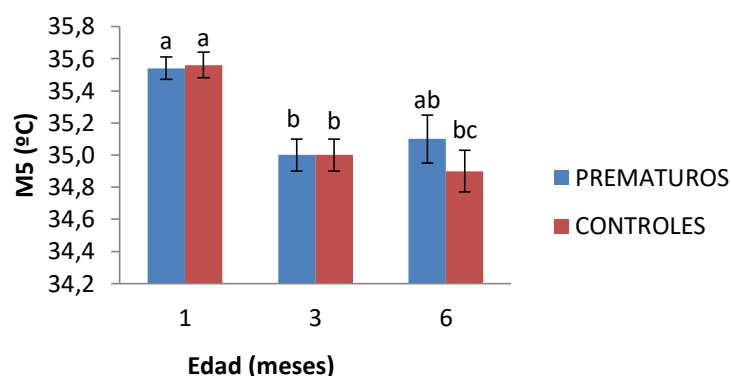


Figura 39. Valor M5 de temperatura al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

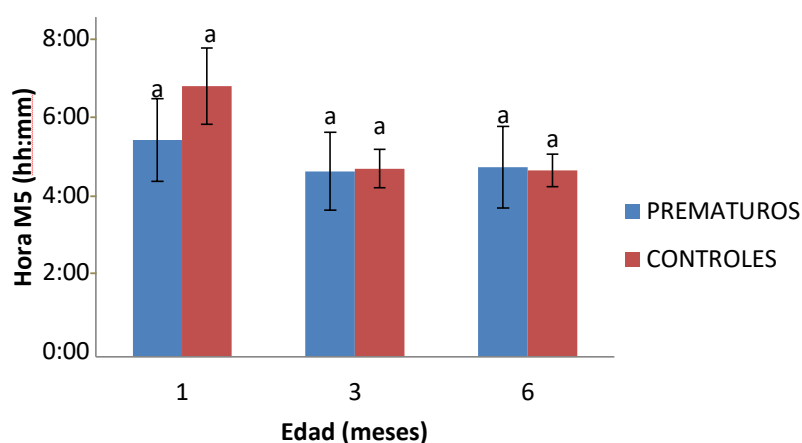


Figura 40. Hora M5 de temperatura al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

De forma similar, el valor de L10, que es el valor medio de las diez horas consecutivas en las que se producen los valores mínimos de temperatura, las horas a las que el niño está más despierto, también va disminuyendo con la edad, de forma similar en ambos grupos, habiendo diferencias entre el mes, los tres y los seis meses (figura 41). La hora a la que se produce este mínimo de temperatura es en torno a las cuatro de la tarde (992 minutos) para el grupo de prematuros y una hora más tarde (1039 minutos) para el grupo de controles tanto al mes, como de forma significativa, a los tres meses. A los 6 meses, para ambos grupos ya se iguala, sobre las 16 horas (figura 42), con lo que los prematuros parecen haberse sincronizado con los controles.

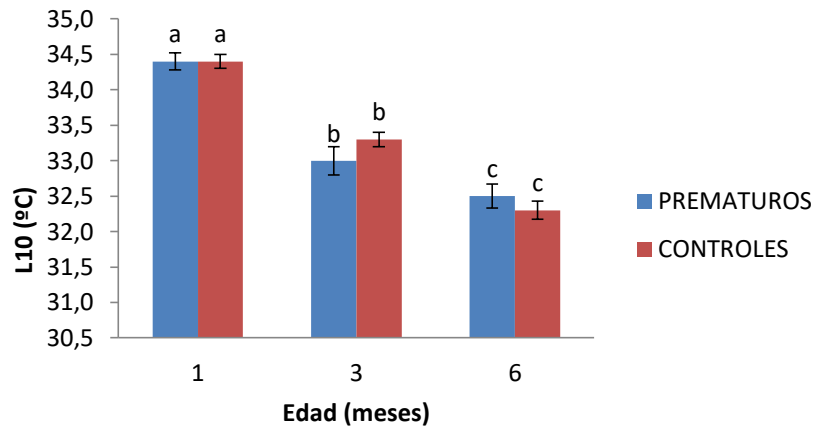


Figura 41. Valor L10 de temperatura al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

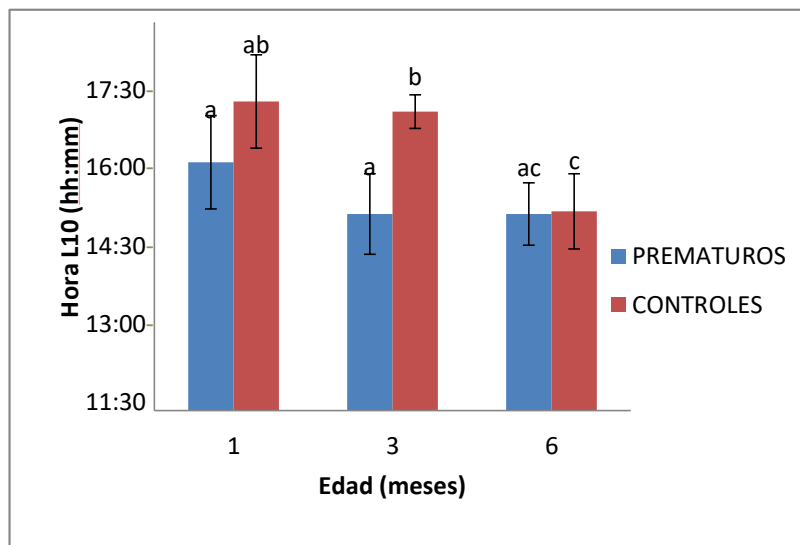


Figura 42. Hora L10 de temperatura al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

7.2.2 ACTIVIDAD.

Respecto a la evolución del ritmo de actividad media en estos primeros seis meses de vida (corregida para los prematuros) observamos una tendencia a aumentar los valores medios de actividad, significativamente distintos a los seis meses y con diferencias entre los prematuros y los controles a los tres meses (figura 43). Así pues, los prematuros

muestran una menor actividad que los controles, igualándose luego a los seis meses respecto a los controles.

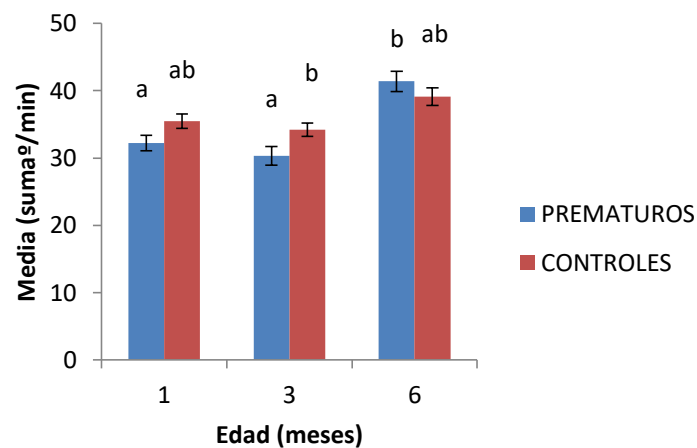


Figura 43. Media de actividad al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

Si representamos la onda media de la actividad a lo largo de las 24 horas, la evolución fue similar tanto en prematuros como en los controles (resultados no mostrados). Como cabría esperar, en ambos grupos la actividad disminuye en las horas nocturnas respecto a las diurnas y, durante las horas que están despiertos los niños la actividad aumenta con la edad, es decir, es mayor a los seis meses respecto a los tres y a los tres respecto al mes de edad.

La estabilidad del ritmo entre los días (IS) va aumentando con la edad entre los controles entre el mes y los seis meses, mientras que en los prematuros esta subida fue menos acentuada (figura 44). En cambio, la variabilidad del ritmo dentro de un mismo día (IV) va disminuyendo con la edad entre el mes y los seis meses tanto para prematuros como para controles (figura 45). Todo ello concuerda con una mayor madurez del ritmo de actividad a los seis meses respecto al mes, tal y como ya ocurría con el ritmo de temperatura. Las diferencias en la adaptación del ritmo de actividad respecto a la edad

son menores que con la temperatura, probablemente porque la actividad está más influenciada por otros factores externos al niño.

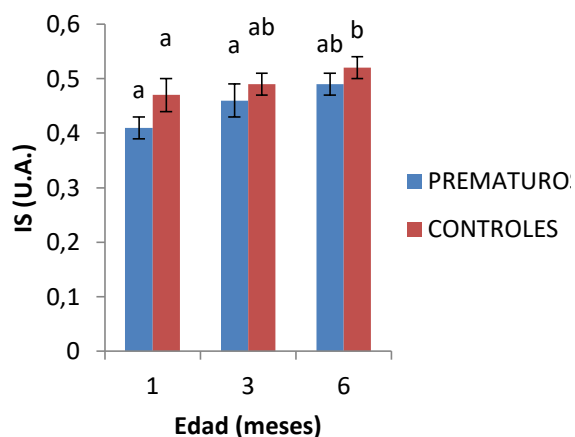


Figura 44. Estabilidad interdiaria de actividad al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

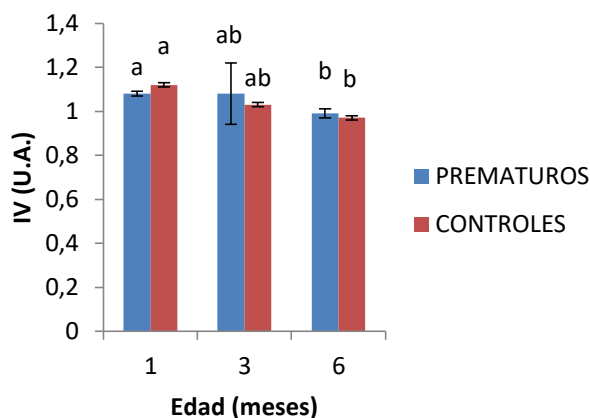


Figura 45. Variabilidad intradiaria de actividad al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

El valor del ritmo circadiano con un período de 24 horas (p1) aumenta en ambos grupos claramente con la edad (figura 46). Si hacemos la relación P1/Pu, vemos que es muy pequeña al mes y los tres meses respecto a los seis meses, donde hay un fuerte predominio del primer armónico, es decir, donde ya podemos hablar de un ritmo circadiano de veinticuatro horas de actividad, donde además, los prematuros tendían a mostrar mayor actividad (figura 47).

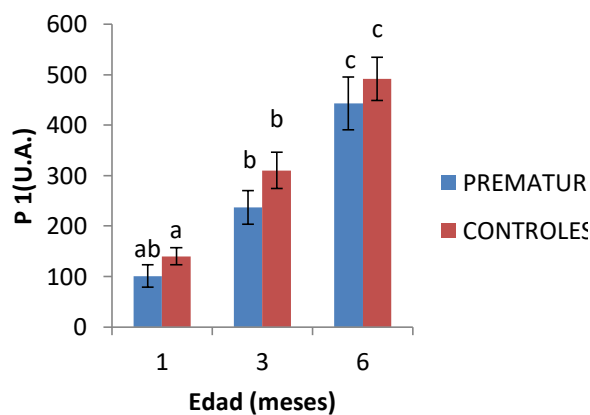


Figura 46. Primer armónico de actividad al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

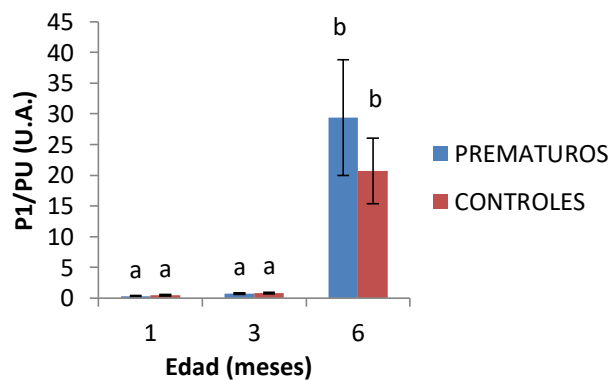


Figura 47. Relación primer armónico con el resto de actividad al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

La amplitud relativa del ritmo, nos confirma las diferencias significativas en actividad entre el mes, los tres y seis meses para ambos grupos por igual (figura 48).

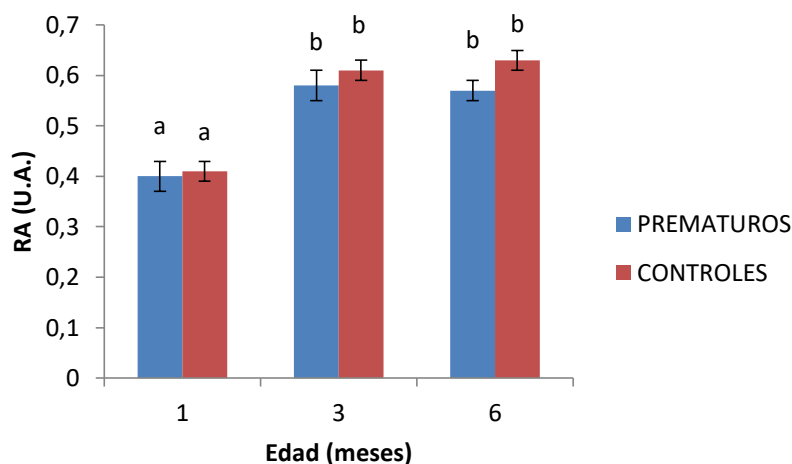


Figura 48. Amplitud relativa de actividad al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles

De forma paralela al aumento de la actividad en estos primeros meses, la media de las diez horas a las que se produce la máxima actividad también aumenta, siendo significativamente mayor a los seis meses respecto al mes y los tres meses. Aunque no llega a haber diferencias entre prematuros y controles, probablemente por un escaso tamaño muestral, tanto en la medida del mes como de los tres meses hay una tendencia a tener un valor menor en los prematuros y, de nuevo se invierte a los seis meses (figura 49).

Por su parte, la hora a la que se produce este máximo de actividad se encuentra sobre la una de la tarde al mes de vida retrasándose hasta casi las 16 horas a los 6 meses, sin haber diferencias en ningún momento entre prematuros y controles (figura 50).

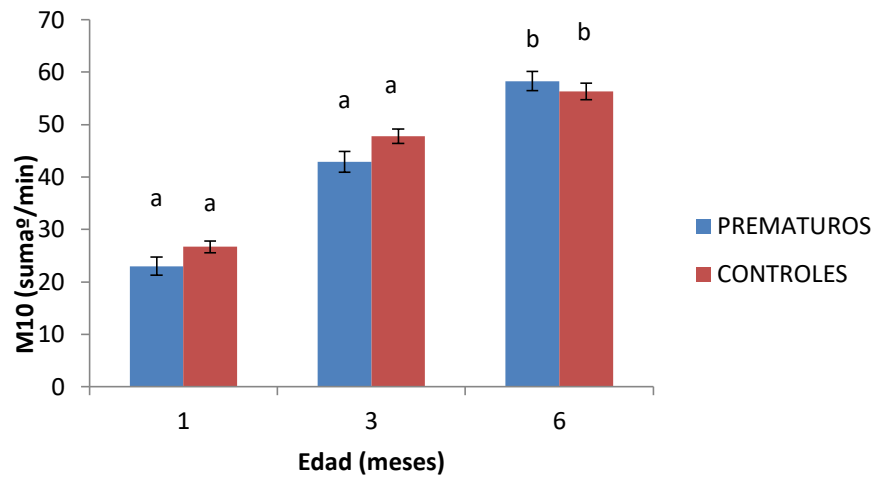


Figura 49. Valor de M10 de actividad al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

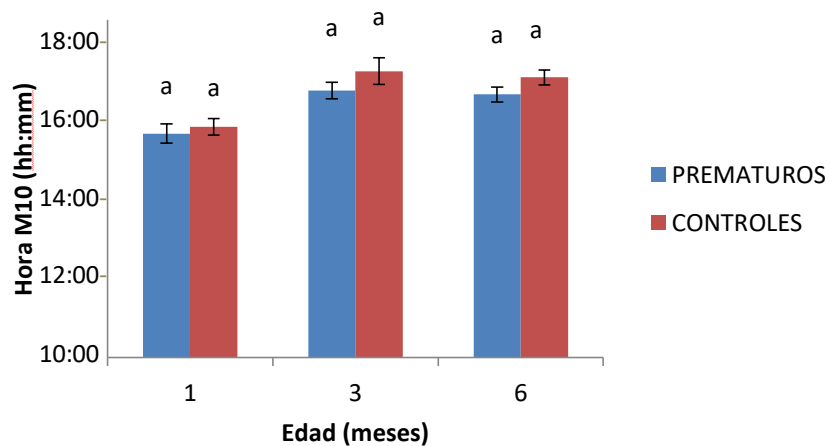


Figura 50. Hora M10 de actividad al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

Por otro lado, la media en las cinco horas en las que se produce la mínima actividad (L5) va disminuyendo estos primeros meses de vida de forma que es menor a los tres y seis meses respecto al mes, sin haber diferencias entre los grupos de prematuros y controles (figura 51).

La hora a la que se produce esta mínima actividad se sitúa entre las tres y las cuatro de la mañana para los controles y entre las cinco y las seis para los prematuros, salvo a los seis meses, momento en que los prematuros adelantan este momento de mínima actividad a las tres (figura 52).

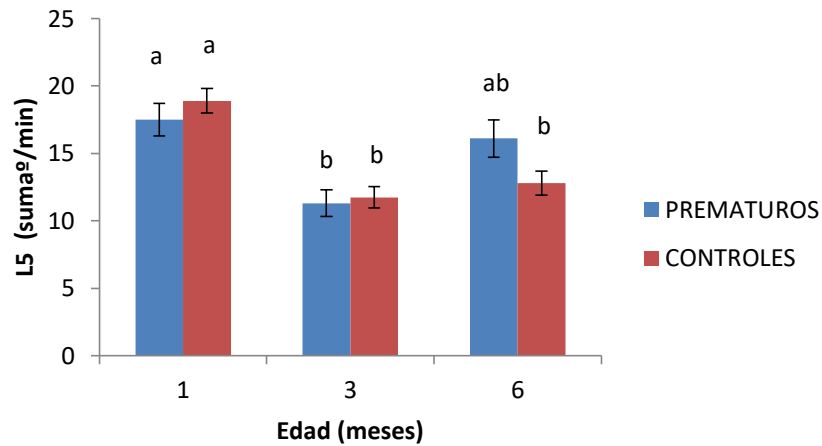


Figura 51. Valor L5 de actividad al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

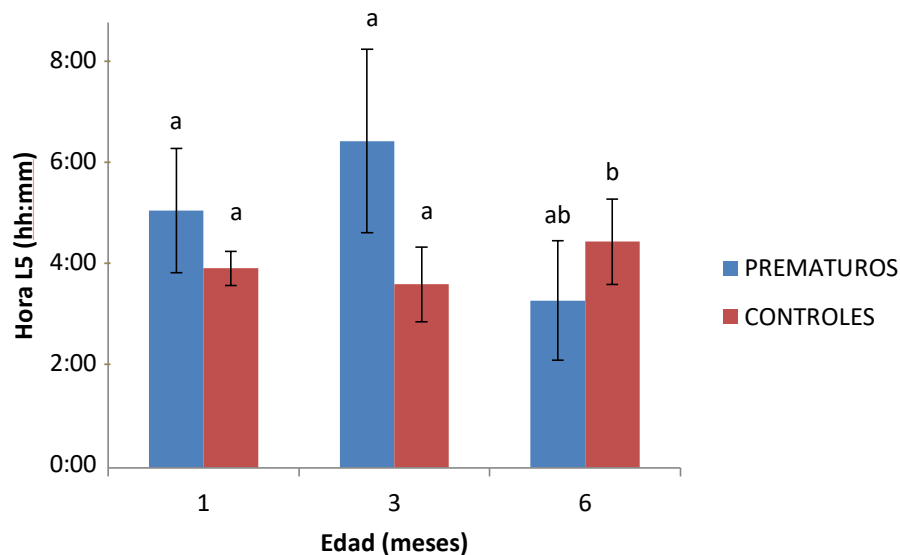


Figura 52. Hora L5 de actividad al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles

Así pues, el ritmo de actividad madura sin grandes diferencias entre prematuros y controles.

7.2.3 PROBABILIDAD DE SUEÑO

Para caracterizar la evolución del ritmo del sueño en estos primeros seis meses de vida, integramos la información de la temperatura y la actividad porque funcionan de forma inversa, ya que su integración permite minimizar artefactos. Se muestran además el índice dicotómico (IO) de concordancia del sueño con los padres y el índice de función circadiana (CFI) o maduración circadiana.

La media total de sueño se mantiene prácticamente igual al mes, los tres y los seis meses sin diferencias entre ambos grupos (figura 53).

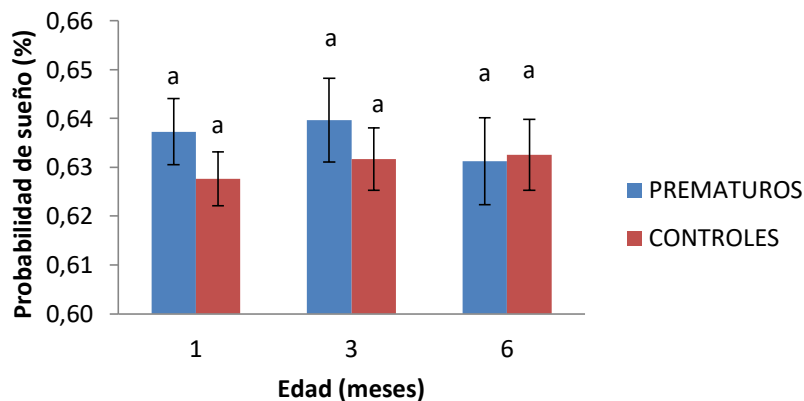


Figura 53. Probabilidad de sueño al mes, tres y seis meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles.

Estos datos de sueño medios se ven muy alterados por los períodos de sueño ultradianos, por lo que mostramos a continuación el gráfico de la onda media de sueño para valoración del mismo a lo largo del día (figuras 54 y 55). Tanto en la onda media de sueño de los prematuros como de los controles, vemos que a lo largo de los meses van

augmentando las diferencias entre el día y la noche, de forma que a los seis meses la actividad por el día es más alta que al mes y por la noche más baja.

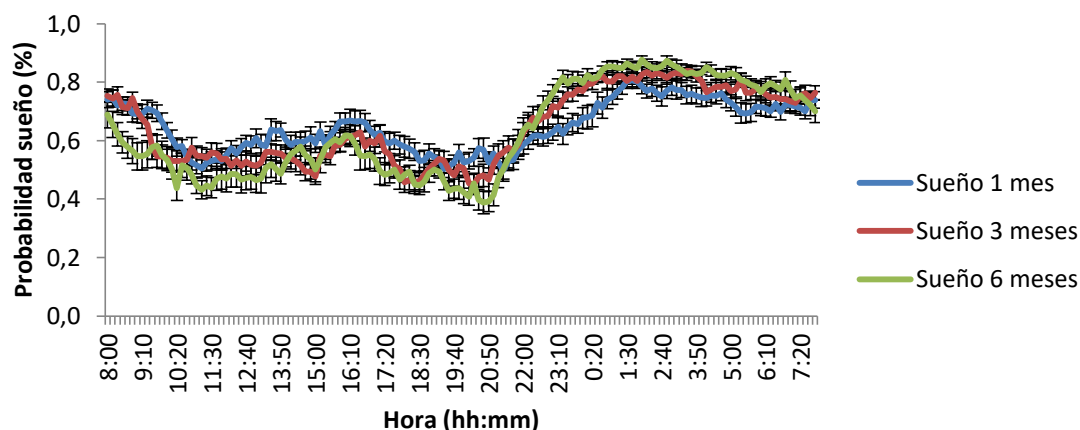


Figura 54. Onda media de las ondas medias de sueño para prematuros al mes, tres y seis meses de edad corregida.

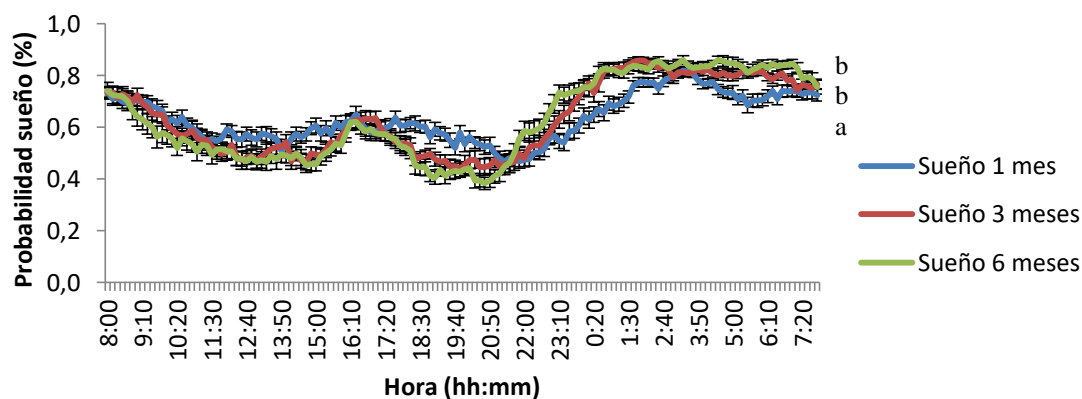


Figura 55. Onda media de las ondas medias de sueño para los controles al mes, tres y seis meses de edad cronológica.

Si comparamos los prematuros y los controles mes a mes, no observamos grandes diferencias en la morfología de la onda de sueño (figuras 56, 57 y 58). Sin embargo, los prematuros anticipan el sueño a 1 y 3 meses respecto a los controles, aunque esto ya no se observa a los 6 meses.

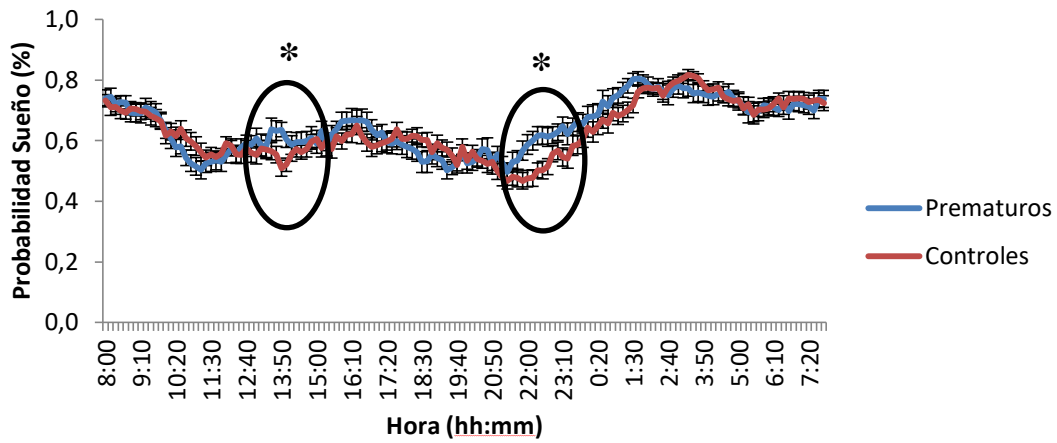


Figura 56. Onda media de las ondas medias de sueño al mes de edad corregida para prematuros y cronológica para controles.

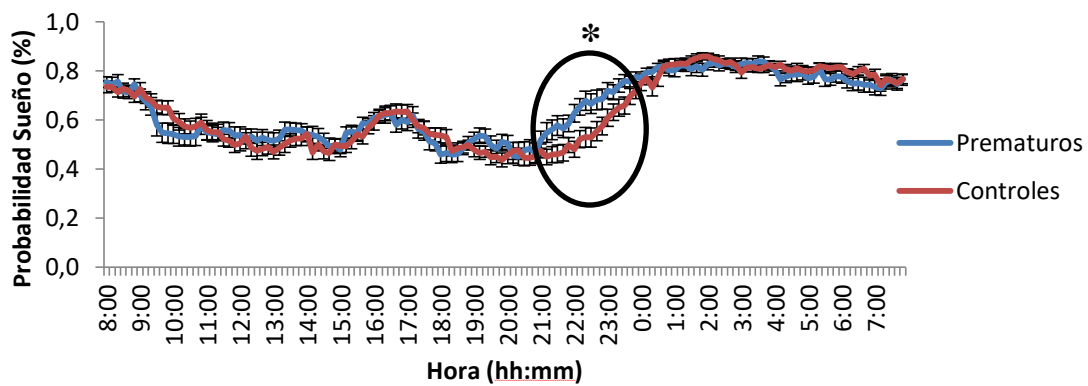


Figura 57. Onda media de las ondas medias de sueño a los tres meses de edad corregida para prematuros y cronológica para controles.

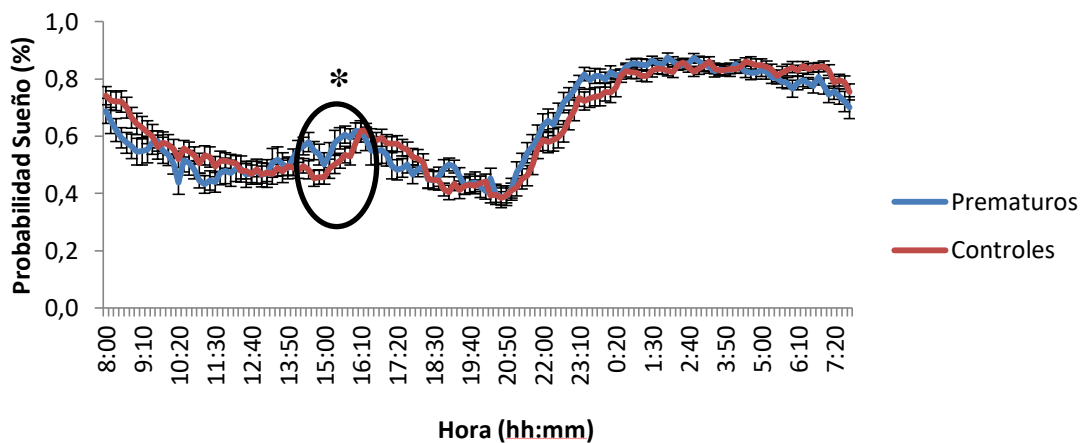


Figura 58. Onda media de las ondas medias de sueño a los seis meses de edad corregida para prematuros y cronológica para controles.

Los parámetros de estabilidad del ritmo de sueño como la estabilidad interdiaria, la variabilidad intradiaria y la amplitud relativa durante las 24 horas del día nos indican que el ritmo de sueño a los 3 meses mejora respecto a un mes y sigue progresando a los seis meses de edad (figuras 59, 60 y 61), pero de nuevo apenas encontramos diferencias entre prematuros y controles a edad corregida.

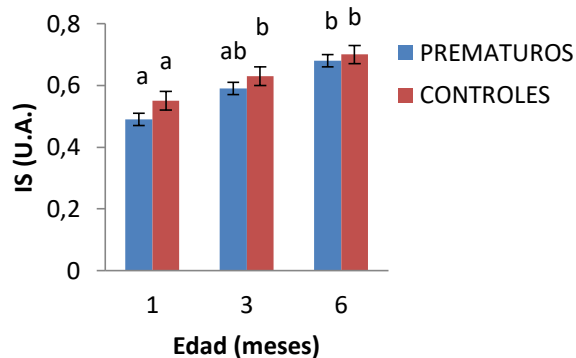


Figura 59. Estabilidad interdiaria de sueño al mes, tres y seis meses de edad corregida para prematuros y cronológica para controles.

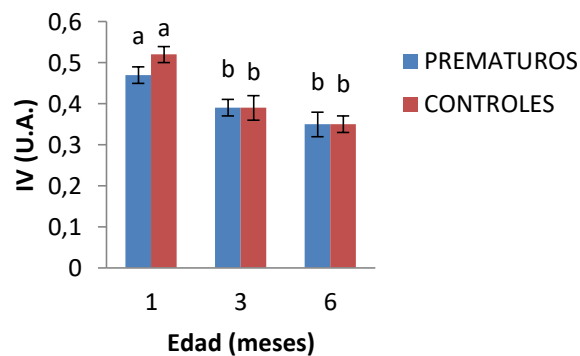


Figura 60. Variabilidad intradiaria de sueño al mes, tres y seis meses de edad corregida para prematuros y cronológica para controles.

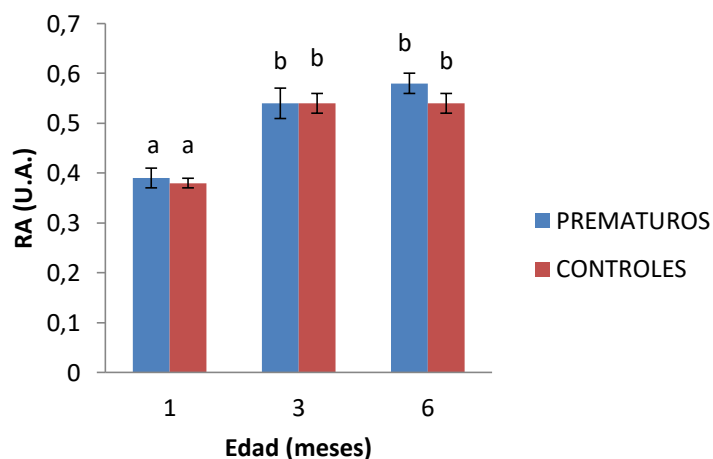


Figura 61. Amplitud relativa de sueño al mes, tres y seis meses de edad corregida para prematuros y cronológica para controles.

La probabilidad de sueño a las horas en que ésta es máxima va aumentando entre el mes y los seis meses para ambos grupos de forma similar. La hora media en la que se produce la máxima probabilidad de sueño se mantiene entre las dos y las cuatro de la mañana para ambos grupos (figura 62 y 63).

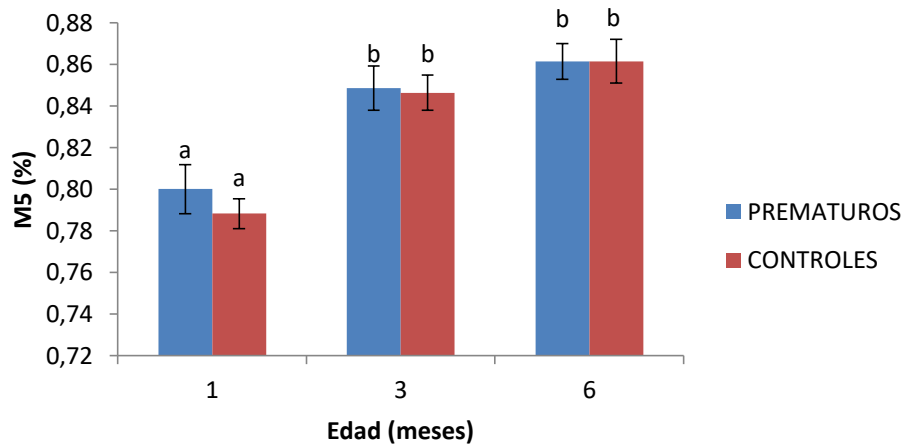


Figura 62. Valor M5 de sueño al mes, tres y seis meses de edad corregida para prematuros y cronológica para controles.

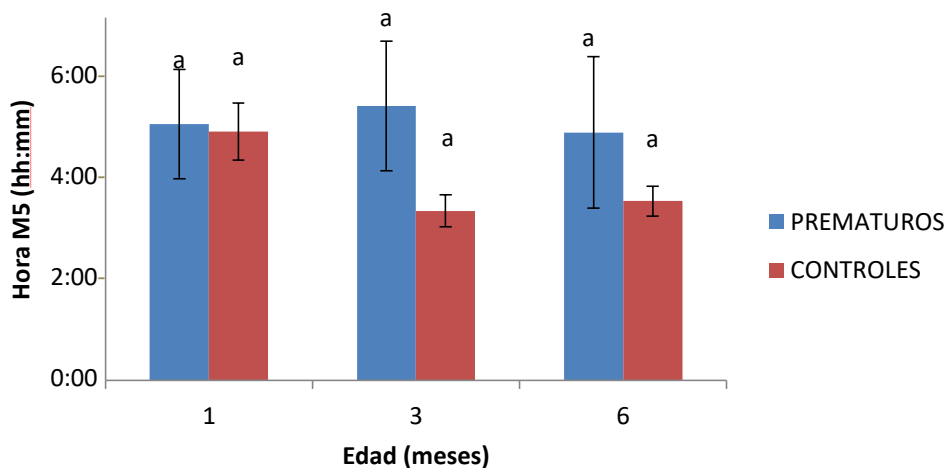


Figura 63. Hora M5 de sueño al mes, tres y seis meses de edad corregida para prematuros y cronológica para controles.

Por el contrario, en la franja horaria que menos duermen la probabilidad de sueño va disminuyendo de forma significativa a los tres y seis meses respecto al mes, sin diferencias entre los grupos (figura 64). La hora media de este período en que menos

probabilidad de sueño tienen, se sitúa sobre las cuatro de la tarde para los prematuros y entre las cuatro y las cinco para los controles (figura 65).

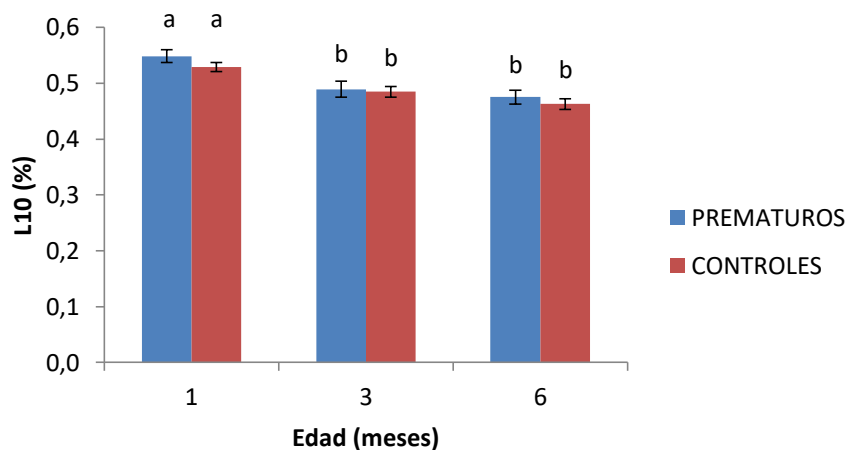


Figura 64. Valor de L10 de sueño al mes, tres y seis meses de edad corregida para prematuros y cronológica para controles

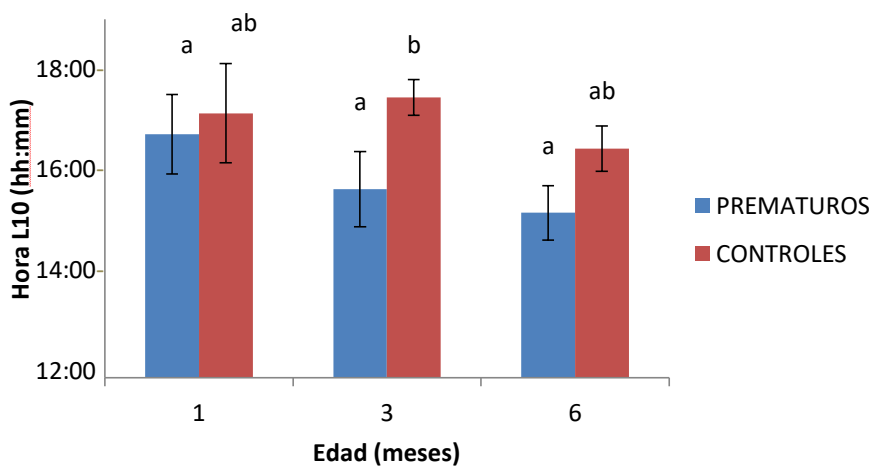


Figura 65. Hora L5 de sueño al mes, tres y seis meses de edad corregida para prematuros y cronológica para controles

El índice dicotómico I<O nos da idea de cuánto del sueño de los niños coincide con las horas de descanso de sus padres, lo que es ampliamente agradecido por ellos. Un índice I<O cercano al 100% indica 100% coincidencia con el sueño entre las 23 y las 7 horas. En la figura 66 vemos que esta concordancia va aumentando con la edad en ambos

grupos de forma paralela y siendo distinto entre el mes y los tres y seis meses, alcanzando el 80% a partir de los 3 meses, pero sin diferencias entre prematuros y controles a edad corregida.

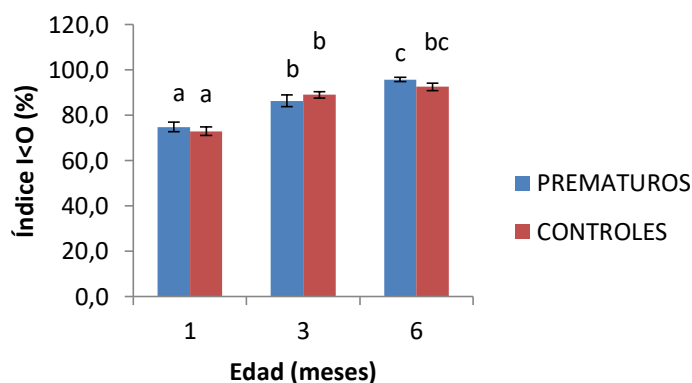


Figura 66. Índice dicotómico I<O al mes, tres y seis meses de edad corregida para prematuros y cronológica para controles

Finalmente, la función integrada de sueño (CFI) es un parámetro que, considerando al mismo tiempo los datos de temperatura y actividad y sus parámetros de estabilidad (IS, IV y RS) nos indican claramente el grado de maduración del sueño de estos niños y sus valores van de 0 a 1, siendo “1” la madurez máxima. En la figura 67 podemos comprobar cómo va aumentando en ambos grupos por igual, siendo mayor a los tres y seis meses respecto al mes de edad. Así pues, el sueño madura fundamentalmente a los 3-6 meses de edad sin claras diferencias entre controles y prematuros a edad corregida.

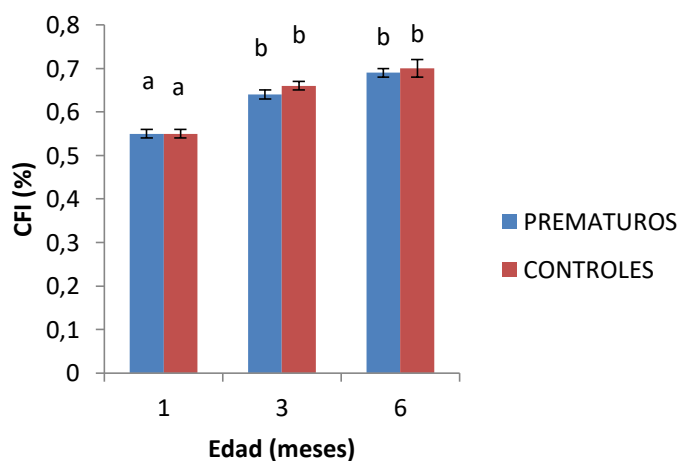


Figura 67. Función integrada de sueño al mes, tres y seis meses de edad corregida para prematuros y cronológica para controles.

7.2.4 VELOCIDAD DE MADURACIÓN DEL RITMO CIRCADIANO

Al evaluar a los niños a diferentes edades podemos además estimar la pendiente de la evolución de los parámetros circadianos tanto en niños prematuros como controles, como una medida de su velocidad de maduración. En la figura 57 se muestran las pendientes que fueron estadísticamente significativas. Tal y como podemos observar, la velocidad de maduración de la media de actividad, fue mayor en los prematuros que tendieron a incrementar su movimiento en las sucesivas revisiones, probablemente porque partimos de un nivel medio de actividad de prematura más bajo al mes y los tres meses que, a los 6 meses, tiende a recuperarse (figura 68).

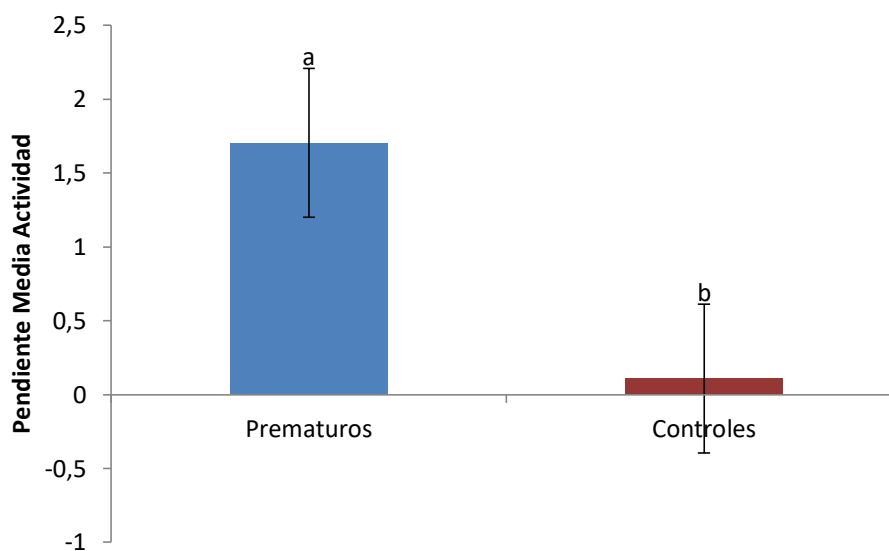


Figura 68. Comparación entre prematuros y controles de la pendiente de la media de actividad.

8. EVALUACIÓN DEL NEURODESARROLLO. RESULTADOS TEST DE BAYLEYS Y CBCL.

El test de Bayleys se realizó a los niños a los 6, 12 y 18 meses de edad corregida para los prematuros y cronológica para los controles. Si comparamos ambos grupos, vemos que a los 6 meses no hay diferencias entre prematuros y controles. En cambio, a los 12 meses la puntuación cognitiva obtenida por los controles es mayor que para los prematuros, mientras que la puntuación motora se mantiene igual. A los 18 meses, los controles obtienen una puntuación mayor tanto a nivel cognitivo, como motor.(figuras 69, 70 y 71).

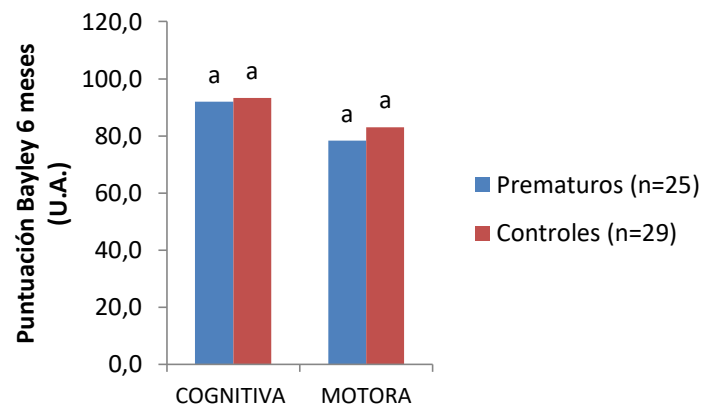


Figura 69. Resultados del test de Bayley a los 6 meses de edad corregida para prematuros y cronológica para los controles.

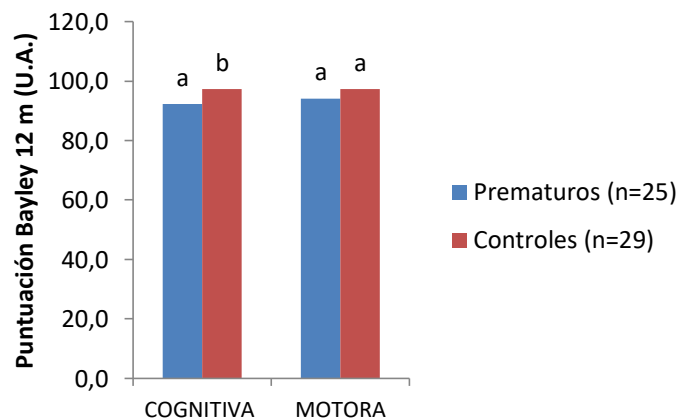


Figura 70. Resultados del test de Bayleys a los 12 meses de edad corregida para prematuros y cronológica para los controles.

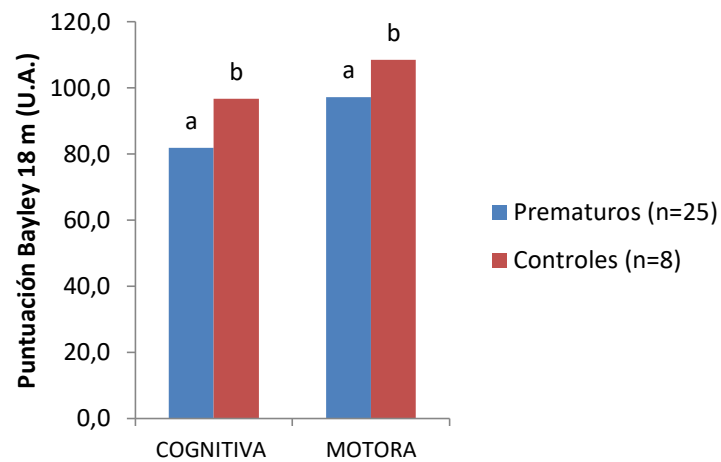


Figura 71. Resultados del test de Bayley a los 18 meses de edad corregida para prematuros y cronológica para los controles.

El hecho de que no sea significativo el resultado de la puntuación motora a los 12 meses, con una p de 0,09, se debe probablemente a limitaciones en el tamaño muestral y a una mayor variabilidad en los ítem conseguidos a esa edad, ya que se puntúa el hecho de caminar sin apoyo, pero es normal que los niños consigan la deambulaci3n en alg3n momento entre los 12 y los 15 meses.

En la tabla 25 observamos c3mo la puntuaci3n cognitiva a los 6 meses s3lo se correlaciona con la puntuaci3n motora a la misma edad y no con el resto de puntuaciones a otras edades, lo que remarca la dificultad en la evaluaci3n neurol3gica de ni1os tan peque1os. En cambio, la puntuaci3n cognitiva a los 12 meses se correlaciona de forma positiva con la puntuaci3n cognitiva a los 18 meses y la motora a los 6 y los 18 meses. Asimismo, la puntuaci3n cognitiva a los 18 meses se correlaciona con la puntuaci3n cognitiva a los 12 meses y la motora a los 6 y a los 18 meses, mostrando que esta medida a los 18 meses es m1s estable y fiable.

Tabla 25. Correlaciones entre los ítem del test de Bayleys.

	PTC 6 meses	PTC 12 meses	PTC 18 meses	PTM 6 meses	PTM 12 meses	PTM 18 meses
PTC 6 meses	1	0,200	0,250	.372(**)	0,121	0,305
PTM 6 meses	.372(**)	.433(**)	.462(**)	1	.350(*)	.665(**)
PTC 12 meses	0,200	1	.451(**)	.433(**)	0,232	.541(**)
PTM 12 meses	0,121	0,232	0,296	.350(*)	1	0,244
PTC 18 meses	0,250	.451(**)	1	.462(**)	0,296	.560(**)
PTM 18 meses	0,305	.541(**)	.560(**)	.665(**)	0,244	1

PTC: puntuación típica cognitiva; PTM: puntuación típica motora. (*): p < 0.05, (): p < 0.01.**

A todos los prematuros y a una muestra de ocho controles también se les realizó a la edad de 18 meses el cuestionario Child Behaviour Checklist (CBCL) con el fin de explorar los tres síndromes internalizantes como son: trastornos afectivos, trastornos de ansiedad y problemas somáticos. Este test fue respondido por los padres de los niños.

En la figura 72 comparamos la puntuación total entre prematuros y controles, mientras que en la figura 73 podemos ver la comparación de la puntuación de cada uno de los ítem del CBCL. Los prematuros mostraron mayor ansiedad/depresión que los controles, aunque se trata de valores con un error estándar de la media alto, con gran variabilidad, por lo que el tamaño muestral se queda escaso para realizar valoraciones fiables. A pesar del escaso número de controles, si consideramos las puntuaciones agrupadas tanto en lo concerniente a la *esfera interna* – “puntuación interna”- (reactividad emocional, ansiedad/depresión, quejas somáticas, retraimiento), como externa (“puntuación externa”: problemas de atención y agresividad) como la suma de ambas junto con “Otros problemas” y problemas de sueño (Total CBCL), en todos los casos los prematuros tienden hacia una puntuación más alta que los controles, y por tanto, mayor hiperactividad emocional.

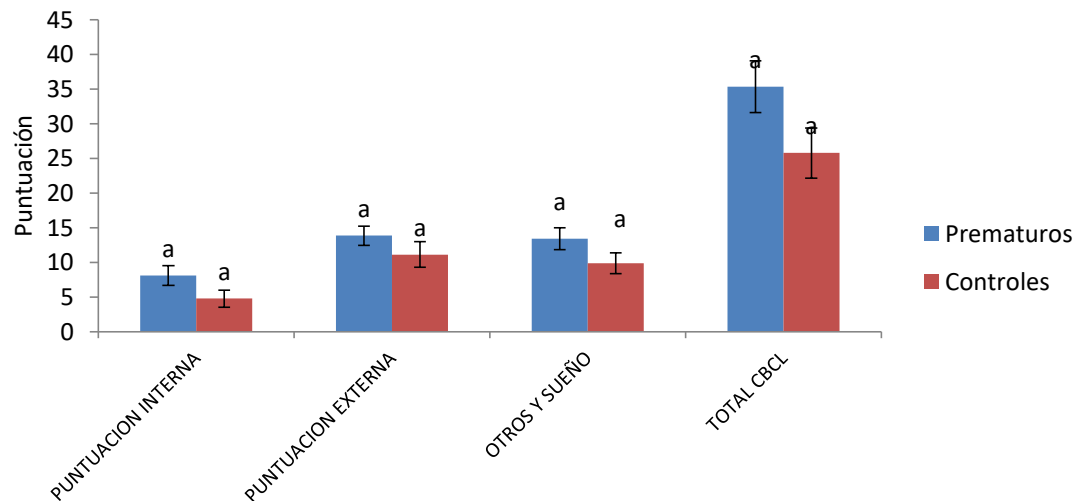


Figura 72. Puntuación obtenida en el test CBCL. Comparación entre prematuros y controles.

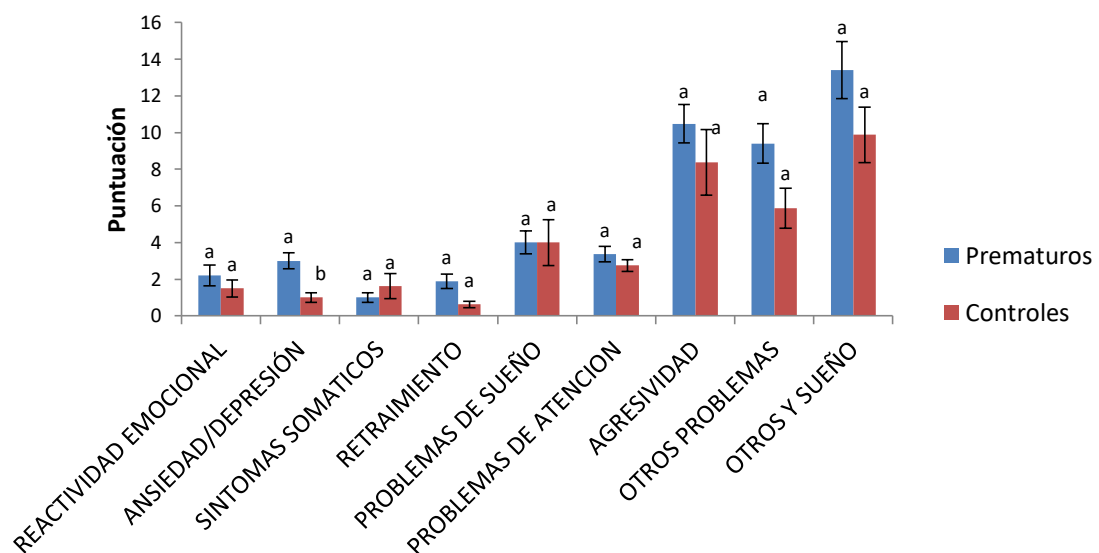


Figura 73. Puntuación obtenida en el test CBCL. Comparación entre prematuros y controles.

Si realizamos la comparación entre los prematuros que no ingresaron en la UCIN y los que sí lo hicieron, no observamos diferencias entre los grupos, si bien, los prematuros que ingresaron en UCIN tienden a puntuar más alto en todos los ítem (figuras 74 y 75),

mostrando mayores problemas tanto en los síndromes internalizantes como externalizantes.

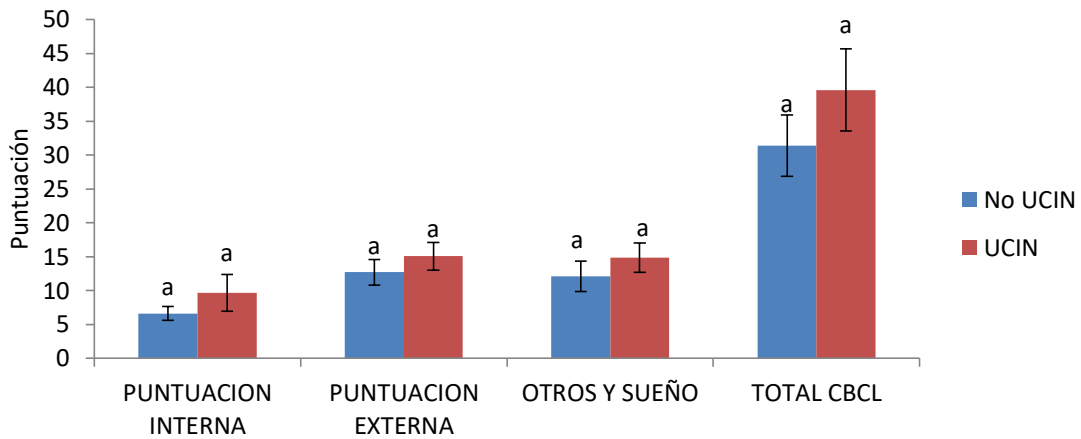


Figura 74. Puntuación test CBCL. Comparación entre prematuros no UCIN vs. UCIN.

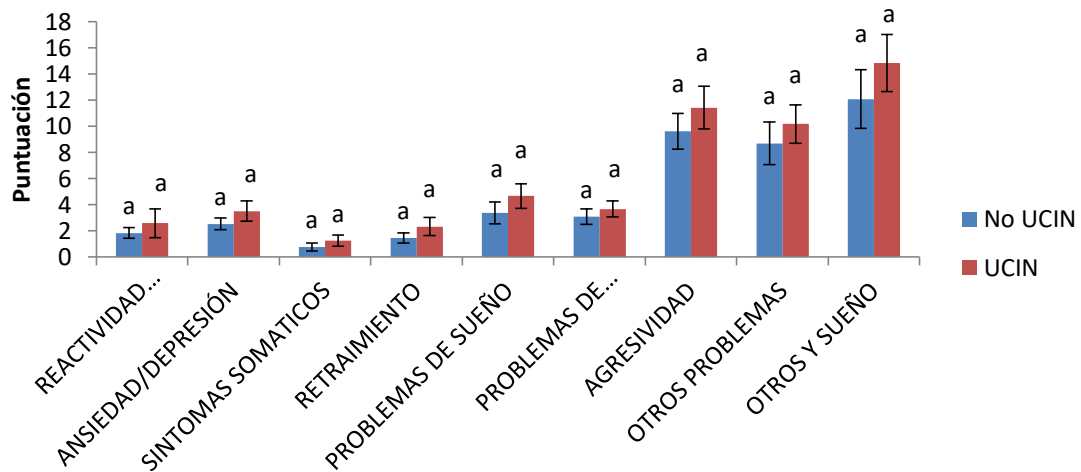


Figura 75. Puntuación test CBCL. Comparación entre prematuros no UCIN vs. UCIN.

9. RELACIÓN ENTRE RITMOS CIRCADIANOS Y RESULTADOS DE LOS TESTS NEUROPSICOLÓGICOS.

Al analizar las correlaciones entre los parámetros de los ritmos circadianos y los test de Bayleys y CBCL, obtenemos algunos valores significativos pero no fueron consistentes en el tiempo. Como medida integrada de la evolución de estos parámetros, correlacionamos las pendientes de los parámetros de los ritmos circadianos con los resultados de los tests neuropsicológicos. Solo la puntuación motora del Bayleys se asociaba con las pendientes de los parámetros de la tabla 26. Cabe destacar que la pendiente de maduración del índice de función circadiana (CFI) se asociaba con la puntuación motora de los niños durante el primer año de vida, lo que indica que a mayor maduración del ritmo circadiano, mayor desarrollo motor en el primer año de vida.

Tabla 26. Correlación entre las pendientes de maduración de ritmos (solo representado hora M5 de temperatura, diferencia M10 L5 actividad, IS sueño y CFI) y puntuación motora del test de Bayleys.

Pendiente	P. MOTORA 6 meses	P. MOTORA 12 meses	P. MOTORA 18 meses
Hora M5 T ^a	r= -0.091(p=0.673)	r= 0.377 (p=0.070*)	r= 0.011 (p=0.959)
IS Sueño	r= 0.487 (p=0.016)	r= 0.332 (p=0.113)	r= 0.075 (p=0.727)
CFI	r= 0.489 (p=0.015)	r= 0.378 (p=0.068*)	r= 0.093 (p=0.666)

Hora M5: hora central en la que se producen los cinco valores máximos de temperatura consecutivos. IS: estabilidad interdiaria; CFI: índice de función circadiana de sueño.

Para ver cuál de las 3 medidas en el tiempo del CFI era la que podría predecir el desarrollo motor de los niños, estudiamos la evolución del índice CFI a las distintas edades y su asociación con la puntuación motora de los niños. A mayor puntuación CFI, mayor desarrollo motor a los 6 meses (figura 82) y esto mismo ocurre a los 12 (figura 83). Así pues, la puntuación motora se asocia a la maduración del índice de función Figura

circadiana en los prematuros. Por otro lado, como observamos en las figuras 76 a 78, cuando el ritmo es más maduro, es decir, a 6 meses, más correlación existe entre el CFI y la puntuación motora. Así, la puntuación motora a los 6 meses tienen una correlación de evolución ascendente con los valores de CFI medidos a 1, 3 y 6 meses y esto es especialmente evidente en los prematuros.

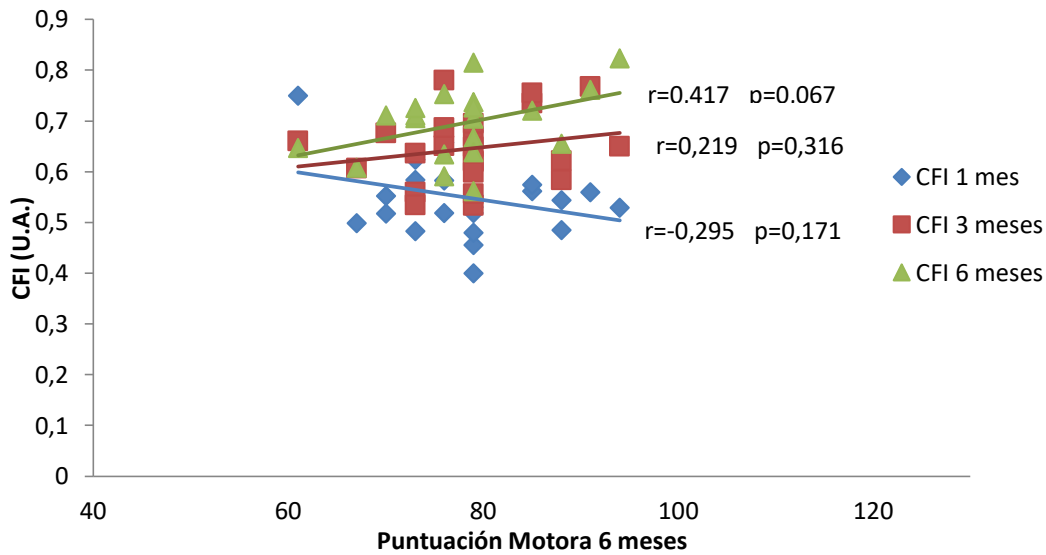


Figura 76. Relación entre el CFI a 1,3 y 6 meses y los resultados obtenidos en la puntuación motora del test de Bayleys a los 6 meses de los prematuros. CFI: índice de función circadiana .

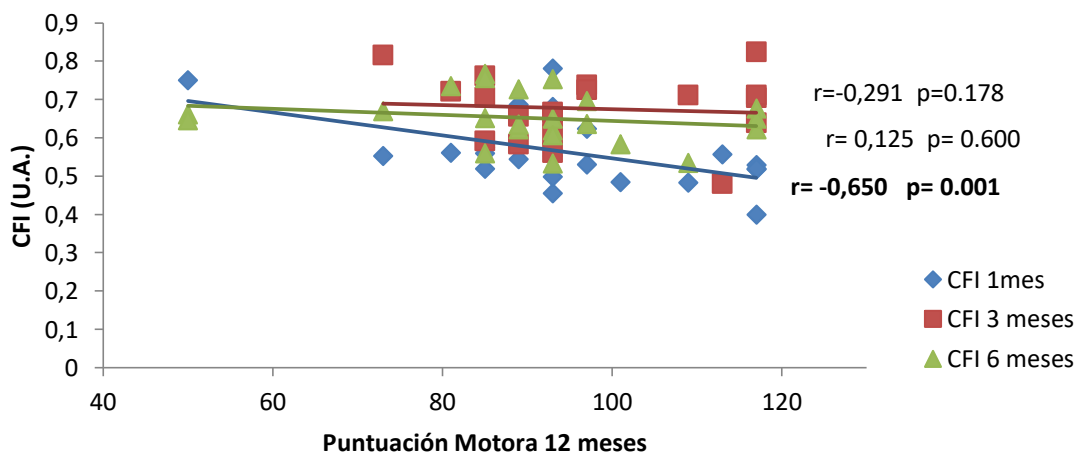


Figura 77. Relación entre el CFI a 1,3 y 6 meses y los resultados obtenidos en la puntuación motora del test de Bayleys a los 12 meses de los prematuros.

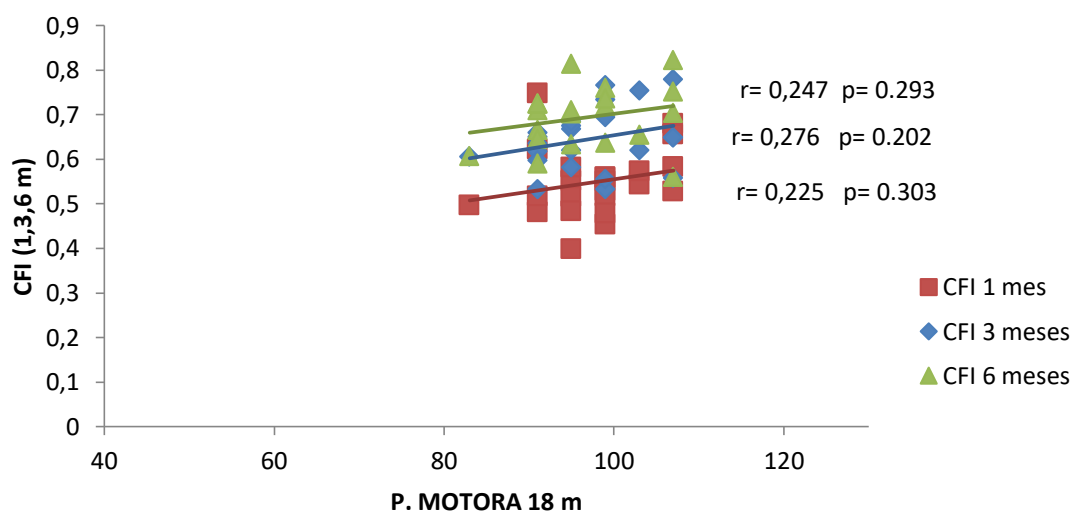


Figura 78. Relación entre el CFI a 1,3 y 6 meses y los resultados obtenidos en la puntuación motora del test de Bayleys a los 18 meses de los prematuros.

Esta evolución no se ve tan clara si tomamos a todos los sujetos, probablemente, porque los sujetos controles estuvieron valorados por dos psicólogas distintas y existe mayor variabilidad en las medidas del Bayleys, lo que hace que se pierda fuerza en las correlaciones (tabla 27).

Tabla 27. Correlación entre el CFI medido a 1,3 y 6 meses y puntuación motora obtenida en el test de Bayleys a los 6, 12 y 18 meses de todos los sujetos.

	PUBTUACIÓN MOTORA 6 meses		PUNTUACIÓN MOTORA 12 meses		PUNTUACIÓN MOTORA 18 meses	
CFI 1 MES	r=-0.131	(p=0.353)	r=-0.318	(p=0.023)	r=0.125	(p=0.502)
CFI 3 MESES	r=-0.025	(p=0.862)	r=-0.03	(p=0.819)	r=0.038	(p=0.841)
CFI 6 MESES	r=0.007	(p=0.962)	r=0.175	(p=0.251)	r=-0.064	(p=0.75)

CFI: índice de función circadiana.

Así pues, la medida del CFI a 6 meses es la que posee mayor capacidad predictiva de la puntuación motora en los tests de neurodesarrollo. En cambio, el CFI no se asoció con los resultados de la puntuación cognitiva, probablemente debido a la mayor dificultad de valorar la esfera cognitiva en niños de tan corta edad (resultados no mostrados).

En cuanto a la relación entre la evolución del CFI y los valores del CBCL, también observamos que cuanto más estable y circadiano es el ritmo de CFI, la puntuación del CBCL es menor, indicando una mejor adaptación del niño a su entorno. Esta tendencia la observamos tanto en la puntuación interna (figura 79), externa (figura 80), otros problemas y sueño (figura 81) como en la puntuación total del CBCL (figura 82) del grupo de los prematuros. Si consideramos a todos los sujetos, esta tendencia se mantiene, aunque más atenuada (tabla 28).

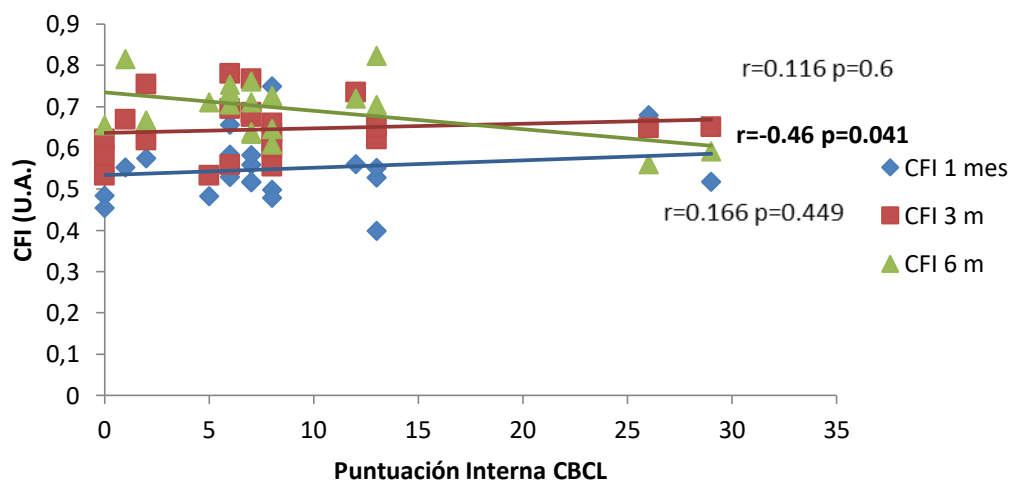


Figura 79. Correlación entre el CFI y la puntuación interna del test Child Behaviour Checklist (CBCL) del grupo de prematuros.

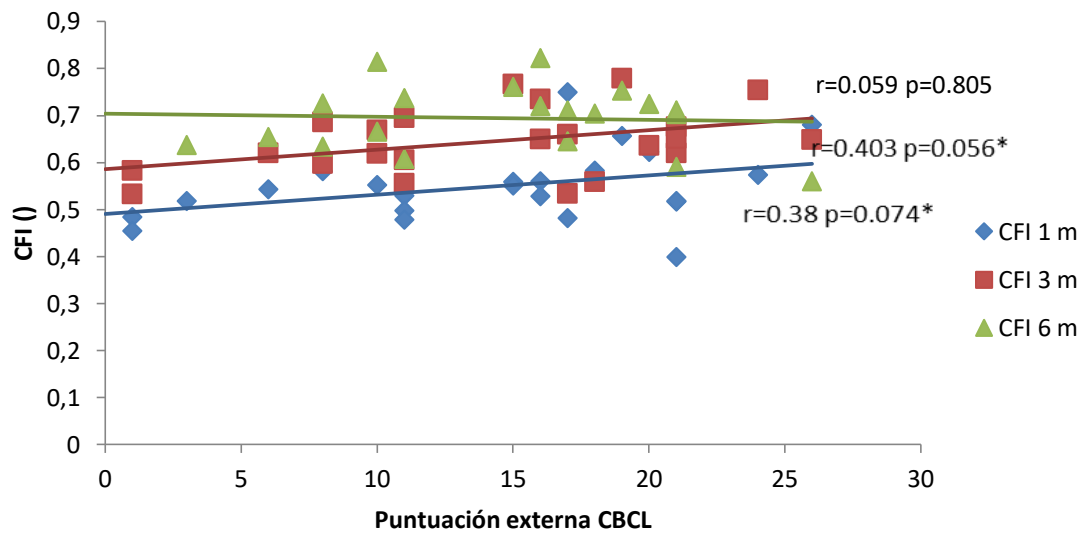


Figura 80. Correlación entre el CFI y la puntuación externa del test Child Behaviour Checklist del grupo de prematuros. CFI: índice de función circadiana. CBCL: Child Behaviour Checklist.

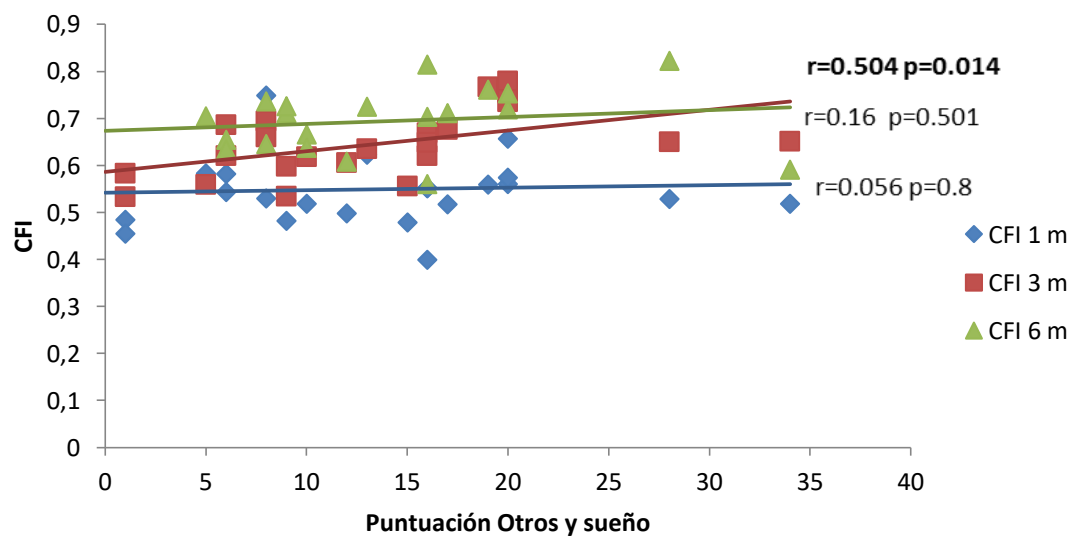


Figura 81. Correlación entre el CFI y la puntuación de otros apartados y sueño del test Child Behaviour Checklist del grupo de prematuros. CFI: índice de función circadiana. CBCL: Child Behaviour Checklist

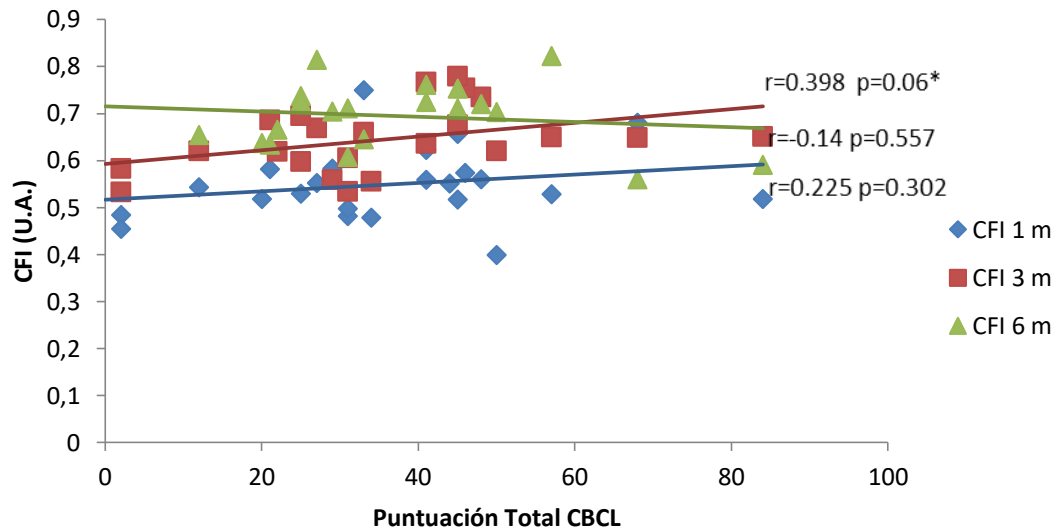


Figura 82. Correlación del CFI y la puntuación total del CBCL del grupo de prematuros. CFI: índice de función circadiana. CBCL: Child Behaviour Checklist

Tabla 28. Correlación entre los valores de CFI y la puntuación obtenida en el CBCL de todos los sujetos.

	P. INTERNA	P. EXTERNA	OTROS Y SUEÑO	TOTAL CBCL
CFI 1 MES	r=0.129 (p=0.489)	r=0.23 (p=0.214)	r=-0.078 (p=0.676)	r=0.166 (p=0.371)
CFI 3 MESES	r=0.148 (p=0.436)	r=0.347(p=0.06)	r=0.374 (p=0.042)	r=0.337 (p=0.069)
CFI 6 MESES	r=-0.251 (p=0.206)	r=0.108(p=0.592)	r=0.11(p=0.584)	r=-0.014 (p=0.944)

CFI: índice de función circadiana. CBCL: Child Behaviour Checklist

Este es el primer estudio que se realiza con estas variables cronobiológicas para la comparación de la adquisición de ritmos circadianos entre prematuros y controles y nos puede servir como piloto para futuros estudios de análisis de la actividad y el CFI como predictores del desarrollo motor durante el primer año de vida. Así pues hemos calculado el tamaño muestral que debería tenerse en cuenta en este caso para una potencia del 20% y un error alfa de 0,05 según estos parámetros. Si nos guiamos por el CFI o la media de sueño nos haría falta unos 300-400 sujetos por grupo, mientras que si nos basamos en datos de actividad serían necesarios grupos de unos 50 sujetos. Así pues, teniendo en

cuenta estos datos, para estudios de ritmos se necesitaría la participación de varios hospitales para alcanzar el tamaño muestral necesario.

DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS DE EVOLUCIÓN CLÍNICA, ALIMENTACIÓN Y SOMATOMETRÍA.

En los últimos años ha aumentado un 30% la tasa de niños prematuros debido sobretodo a la mayor edad materna y los tratamientos de infertilidad con técnicas de reproducción artificial (Tucker & McGuire, 2004). El estudio de la evolución de la maduración de los ritmos circadianos en prematuros puede ser clave para entender su posterior evolución y neurodesarrollo.

Debido a la propia naturaleza de las dos poblaciones de estudio, las características basales de somatometría de ambos grupos al nacimiento son significativamente diferentes en cuanto a los valores absolutos de peso, longitud, pliegue suprailíaco, perímetro abdominal y de cadera y masa grasa neonatal. Sin embargo, en los datos que nos reflejan estos valores en relación con su población de referencia, es decir, ajustados por la edad gestacional, no hay diferencias en cuanto a los percentiles o z-score de longitud o perímetro cefálico, pero el valor del percentil y z-score de peso sí que son distintos, es decir, estos niños pesaban menos de lo que les correspondía para su edad gestacional probablemente debido a las propias circunstancias de la gestación (tabla 7). Nos encontramos mayor frecuencia de gestaciones gemelares y niños pequeños para la edad gestacional en el grupo de los prematuros, hechos que reflejan dos de las causas de prematuridad como apuntamos en la introducción (tabla 5). No hay diferencias en la somatometría al nacimiento entre los grupos de prematuros que ingresaron en la UCIN y los que ingresaron en la unidad de cuidados intermedios (tabla 8), aunque el número de sujetos para evaluar diferencias somatométricas es insuficiente.

En las sucesivas revisiones realizadas al mes, los tres y los seis meses de edad para los controles y edad corregida para los prematuros, estos valores se igualan, de forma que desaparecen las diferencias entre las variables de somatometría medidas al nacimiento,

salvo para la longitud que aún es menor para los prematuros en la revisión del mes y los tres meses, lo que se explicaría porque la talla realiza una recuperación o "catch up" posterior al peso, es decir, al mes de edad corregida puede que los prematuros todavía no hayan completado el "catch up" de talla. La evolución del peso, talla y perímetro cefálico de los prematuros y los controles es similar hasta los 18 meses de edad corregida, con pendientes de crecimiento prácticamente paralelas (figuras 25, 26 y 27), aunque el peso en los prematuros parece que tiene una tendencia a ir siendo cada vez menor en relación con los controles. Casey et al. (1990) realizaron el seguimiento ponderoestatural de un grupo de prematuros durante el primer año de vida y observaron que en todo momento los prematuros tenían menor peso, talla y perímetro cefálico hasta los 12 meses de edad. Bocca-Tjeertes, Reijneveld, Kerstjens, de Winter & Bos (2013) analizaron la evolución en la ganancia ponderal de un amplio grupo de prematuros en relación con niños nacidos a término hasta los cuatro años de edad y observaron que los prematuros tenían una menor ganancia ponderal y de talla en término relativos (z-score) que los niños nacidos a término todo ese tiempo, incluso teniendo en cuenta que la mayoría de los prematuros tenían un peso adecuado a la edad gestacional en el momento del nacimiento. El hecho de que nosotros no hayamos encontrado diferencias sustanciales en cuanto a los valores antropométricos de ambos grupos y su evolución puede deberse a un tamaño muestral escaso para extraer ninguna conclusión válida, aunque los cuidados de los prematuros han ido mejorando mucho en los últimos tiempos (Raju, Higgins, Stark & Leveno, 2006).

Al realizar el cálculo de la masa grasa neonatal en todos los niños, hemos obtenido porcentajes aparentemente muy similares (un 39.007% en los prematuros y 39.026% en los controles), lo que nos podría indicar que el proceso de regulación de la masa grasa en la composición corporal es extremadamente preciso durante la época fetal. El índice de cintura/cadera, fue mayor en los prematuros (tabla 7), lo que se puede traducir en un

mayor depósito de grasa abdominal lo que concuerda con lo publicado en algunos trabajos (Kensara et al. 2005; Stokes et al. 2012).

En cuanto a la evolución de los prematuros durante su estancia en el hospital, la complicación más frecuente fue la hiperbilirrubinemia, seguida del distrés respiratorio, lo que coincide con lo descrito en la bibliografía. Así, en el caso de la hiperbilirrubinemia se describe hasta una incidencia de un 80% en prematuros (Ip et al., 2004) y, en nuestro caso, precisaron fototerapia por este motivo aproximadamente la mitad de los niños ingresados, un porcentaje menor, probablemente debido a la edad gestacional de nuestra muestra.

Las diferencias en la evolución entre el grupo de UCIN respecto al de prematuros que no requirió ingreso en la UCIN, se relacionaron principalmente con la existencia de distrés, que requiere ventilación mecánica (lo que es una de las causas de ingreso en la UCIN, figura 23) y la menor edad gestacional del grupo de ingresados en la UCIN (tabla 9). En el momento de la realización del estudio, el distrés respiratorio que motivaba la necesidad de ventilación mecánica, aunque fuera no invasiva ya era criterio de ingreso en la UCIN, así como una edad gestacional menor de 32 semanas y un peso al nacimiento menor de 1500, independientemente de otras circunstancias clínicas. Asimismo, el grupo de prematuros ingresado en la UCIN estuvo de media más tiempo en la incubadora que los no ingresados en UCIN y se dieron de alta más tarde incluso corrigiendo por edad postconcepcional (tabla 9), hecho que puede estar relacionado por una evolución más lenta o una ganancia de peso más tardía por las circunstancias clínicas.

Los resultados de la primera ecografía cerebral, muestran una incidencia de hemorragia intraventricular grado II o mayor del 3% (figura 22a). Este dato está lejos de las series publicadas, donde para prematuros mayores de 30 semanas de edad gestacional la incidencia de lesiones en sustancia blanca es de 12-17% (Larroque et al., 2003). Si

consideramos también las hemorragias grado I, de las que hubo dos casos (resultados no mostrados) y el niño que tuvo una hemorragia grado II en el control ecográfico del mes de vida, la incidencia se situaría en torno al 12%, dato más cercano a los publicados, aunque depende del peso y la edad gestacional (Tsimis et al. 2016).

Otro dato que nos ha interesado recoger es el tipo de lactancia que se ha dado a los niños. En nuestro caso, los niños nacidos a término, tomaron lactancia materna el doble de semanas que los prematuros (tabla 10). En esto pueden haber influido dos factores fundamentales: por un lado, que el porcentaje de madres y padres con estudios superiores era mayor en el grupo de controles (figuras 19 y 20), por otro lado, las circunstancias que rodean a un nacimiento prematuro, la hospitalización, complicaciones médicas de los niños, e incluso problemas maternos que son factores que dificultan el establecimiento de una lactancia materna de calidad y prolongada en el tiempo. Hoy día, fomentar la lactancia materna es una cuestión de salud pública por las evidencias publicadas en la prevención de la obesidad, sobretodo cuando esta se mantiene más de seis meses (Aguilar et al., 2014) y el posible papel para evitar el desarrollo de alergias alimentarias (Grimshaw et al., 2016) y asma (Lodge et al., 2015). Por ello, dado el especial perfil de riesgo de los prematuros, consideramos importante aprovechar las largas horas que pasan sus madres en las unidades de neonatología para informarlas y formarlas adecuadamente para que puedan establecer una lactancia materna satisfactoria y prolongada más allá del tiempo de hospitalización.

2. EVOLUCIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS CON LA EDAD.

Este es el primer estudio tan exhaustivo de las características de la maduración de los ritmos realizado en niños prematuros en comparación con niños nacidos a término, con un número de sujetos similar o superior al de estudios sobre ritmos circadianos

publicados anteriormente. En nuestro trabajo hemos analizado la evolución de los ritmos de temperatura, actividad y probabilidad de sueño durante los primeros seis meses de vida, medidas en tres momentos: 1,3 y 6 meses, calculando para cada una de estas edades los principales parámetros cronobiológicos. En estos meses es donde la mayoría de los autores coinciden en que se produce la maduración, de los ritmos biológicos (Bamford et al., 1990; Shimada et al., 1999; Mirmiran et al., 2003). Además, nuestro grupo de investigación ya describió en niños nacidos a término la aparición de un ritmo circadiano de temperatura y actividad a los 3-6 meses (Zornoza et al., 2013). Comparando para el análisis de la evolución del ritmo la utilización de los tests paramétricos respecto a los no paramétricos (Zornoza et al., 2011), encontramos mayores diferencias cuando se aplicaban tests no paramétricos, por lo que decidimos utilizar finalmente éstos para el presente estudio con niños prematuros. Además, hemos corregido la edad de los prematuros sumando en cada momento las semanas que faltaban cuando nació para llegar a término, de forma que pudiéramos evaluar los resultados tanto de ritmos como del test de Bayley comparándolos sin el efecto que podría tener en los prematuros haber nacido unas semanas antes, es decir, estando biológicamente en el mismo momento del desarrollo.

2.1 EVOLUCIÓN DE LA TEMPERATURA.

Tal como comentamos en la introducción, hemos registrado la temperatura periférica para la evaluación del ritmo sabiendo que actúa de forma inversa a la central (Ortiz- Tudela et al. 2010). Este hecho hemos de tenerlo en cuenta a la hora de comparar nuestro trabajo con otros publicados por otros autores con temperatura central.

En el presente estudio, la media total de temperatura disminuye con la edad claramente en los tres momentos analizados (figura 28). Esto concuerda con los resultados

de Lodemore et al. (1992) que describen un descenso de la temperatura central durante los primeros tres meses de vida al igual que Glotzbach et al. (1994). En nuestro trabajo, además, se ha realizado una medición a los 6 meses de edad en la que la temperatura sigue disminuyendo respecto a los meses previos, es decir, sigue madurando (figura 28).

En cuanto al ritmo circadiano de temperatura, si representamos la onda media de la misma sobre un cronograma, también observamos cómo la temperatura periférica aumenta durante la noche, habiendo mucha más diferencia entre el día y la noche con la edad (figuras 29 y 30) tal como describió nuestro grupo de investigación en un grupo de niños nacidos a término (Zornoza et al. 2011). Glotzbach et al (1994) y Tuffnell, Petersen & Wailoo (1995) describen un descenso de la temperatura central durante el período de descanso, descenso que es más acusado cuanto más maduro es el ritmo, analizando hasta los 3 meses de edad. Estos resultados son totalmente consistentes con los nuestros ya que, como hemos comentado, las temperaturas periférica y central se comportan de forma inversa, cuando la temperatura periférica aumenta, la central disminuye. En nuestro caso, además, observamos gran diferencia entre el mes y los tres meses en cuanto al patrón circadiano de la temperatura.

Respecto a las variables no paramétricas del estudio de la temperatura, observamos cómo van evolucionando durante los primeros seis meses de edad indicando una maduración progresiva del ritmo. La estabilidad interdiaria aumenta entre uno y seis meses (figura 34), indicando que el ritmo es más estable y robusto entre los días. La variabilidad intradiaria disminuye entre tres y seis meses (figura 35), con lo que el ritmo es menos fragmentado dentro de un mismo día; además, la amplitud relativa también va aumentando a los tres y seis meses (figura 38) con lo que el ritmo obtenido presenta una mayor diferencia entre el día y la noche, tal y como corresponde a un ritmo robusto. Respecto a la potencia de los ritmos de distinta duración, el del primer armónico ($P1=24$

h) que indica predominio del componente circadiano del ritmo de temperatura, o período de veinticuatro horas, observamos como aumenta progresivamente entre el mes, los tres y los seis meses (figura 36). Si lo relacionamos con el componente de ritmos de menor duración de 24 horas o ritmos ultradianos (PU) mediante el cociente $P1/PU$ vemos cómo el principal aumento se produce entre el mes y los tres meses de edad (figura 37). La evolución de estos parámetros no es exactamente la misma puesto que en el primer caso sólo se tiene en cuenta la potencia del ritmo de 24 horas, mientras que en el cociente $P1/PU$ se relaciona con el valor de los períodos ultradianos que todavía pudieran permanecer en el niño.

En trabajos previos de Mirmiran et al. (2003) han obtenido resultados similares analizando variables paramétricas como la amplitud y el cosinor, observando un ritmo circadiano de temperatura en niños prematuros a los 3 meses de edad corregida, si bien en este caso se medía temperatura rectal. No hay ningún otro estudio, salvo el de nuestro grupo, en el que se analicen todas estas variables cronobiológicas no paramétricas en relación con la evolución de la temperatura hasta los seis meses de vida.

2.2 EVOLUCIÓN DE LA ACTIVIDAD

En los primeros trabajos publicados era muy difícil desligar el estudio de la actividad del estudio del sueño, debido a la metodología empleada, fundamentalmente observacional del descanso de los niños. Con la generalización del uso de los actímetros, podemos analizar por separado los datos de actividad respecto al sueño. Sin embargo, la mayoría de los estudios en los que el registro de actividad se realiza mediante actímetros, abarcan muy pocas semanas tras el nacimiento (Korte et al., 2001; Bueno et al., 2016), salvo el que ya hemos mencionado de Glotzbach et al. (1994) en el que se registra hasta los tres meses de edad corregida, aún así, un período bastante inferior al nuestro.

La media de actividad en el presente trabajo se mantiene más o menos estable a lo largo de los primeros seis meses de vida (figura 43). Hemos de tener en cuenta que la media mide la actividad global durante todo el día, sin distinción durante el día y la noche. Sin embargo, cuando analizamos el componente circadiano de 24 horas (P1) de la actividad, observamos cómo va aumentando a los tres y a los seis meses en ambos grupos (figura 46). Además, el cociente P1/PU también tiene un valor muy alto a los seis meses, respecto al mes y los tres meses, en los que se mantiene estable (figura 47). Como hemos comentado anteriormente, el cociente P1/PU aumenta significativamente a los seis meses, probablemente porque en ese momento el valor de los armónicos que describen componentes ultradianos del ritmo de actividad disminuyen sustancialmente. En cuanto al análisis no paramétrico, observamos cómo la variabilidad intradiaria de la actividad disminuye entre el mes y los seis meses (figura 45) y la amplitud relativa aumenta entre el mes y los tres meses (figura 48), tal como sucedía con la temperatura. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por nuestro grupo, en los que se describía una evolución muy similar de estas variables, sólo que en este último caso sólo se analizó en niños nacidos a término (Zornoza et al. 2011; 2013).

Glotzbach et al. (1994) también describieron un aumento de la actividad durante las horas diurnas a los tres meses de edad que concuerda con el que se observa en nuestras ondas medias de la actividad (resultados no mostrados), pero no midieron en una edad posterior. En nuestro caso, además, vemos cómo el valor medio de las horas a las que se registra la máxima actividad (M10), es decir, durante el día, sigue aumentando hasta los 6 meses (figura 49), así como el valor de las horas a las que se registra la menor actividad (L5) sigue disminuyendo (figura 51). Esto viene a indicar que la actividad de los niños se concentra durante el día, cada vez su sueño es más tranquilo y la maduración continúa hasta los 6 meses, algo que no han podido describir otros autores.

2.3 EVOLUCIÓN DEL SUEÑO

Tal como observamos en la vida diaria, el sueño es la función fisiológica con un ritmo circadiano más evidente y más fácil de identificar para cualquier persona. La utilización combinada de las variables de la temperatura y actividad, como se realiza en el presente trabajo, apenas ha sido estudiada en niños para evaluar el sueño. Como ya hemos comentado, hasta la generalización del uso de los actímetros, el estudio del sueño se basaba fundamentalmente en el registro mediante electroencefalografía en individuos en condiciones casi de laboratorio o mediante el registro observacional de las horas que dormían (Curzi-Dascalova et al. 1996). Por ello, la información inicial que tenemos de algunos trabajos como el de Ardura et al. (1995) en el que describen una reducción del número de horas de sueño total en el día en niños nacidos a término durante el primer mes de vida, no pueden aportar información sobre la distribución de las horas de sueño o las características del mismo.

En nuestro estudio, la media de probabilidad de sueño global no es distinta en los tres momentos analizados para ninguno de los dos grupos (figura 53), pero al igual que ocurre con la actividad, este dato por sí mismo no es indicativo de un ritmo circadiano, puesto que, como todos hemos observado alguna vez, los recién nacidos duermen mucho durante el día. Por el contrario, sí que vemos una evolución en las otras variables a lo largo de las tres mediciones realizadas que indica que el ritmo va madurando en estos meses. De la misma forma que ocurría con la temperatura y la actividad con las variables no paramétricas, observamos cómo la estabilidad interdiaria del sueño aumenta de forma significativa entre el mes y los seis meses (figura 59), la variabilidad intradiaria disminuye entre el mes y los tres meses (figura 60) y la amplitud relativa aumenta entre el mes y los tres meses (figura 61) fundamentalmente. Gracias a la metodología empleada en el presente trabajo podemos calcular parámetros propios del sueño como el índice IO, que

es el número de horas de sueño del niño que concuerdan con las horas de sueño de los padres, y la función integrada de sueño (CFI), que indica cuánto de maduro es el ritmo del sueño. En nuestro caso ambos parámetros aumentan fundamentalmente entre el mes y los tres meses de edad (figuras 66 y 67). Hay una tendencia a seguir aumentando a los seis meses, sin ser estadísticamente significativa salvo para el índice IO en el grupo de prematuros en el que sí que hay diferencias entre los tres y los seis meses.

Ningún otro trabajo ha analizado de forma tan exhaustiva el sueño, con todas estas variables que nos ayudan a caracterizar el ritmo de sueño y comprobar si se reproduce el mismo patrón a lo largo de los días (estabilidad interdiaria) si es una función constante dentro de un mismo día (variabilidad intradiaria) o si la diferencia entre el día y la noche es más o menos acusada (amplitud relativa). Löhr et al. (1999) describen el sueño durante las primeras 27 semanas de vida y, en el actograma que representa, es evidente como según avanzan las semanas, el sueño se va concentrando en las horas nocturnas y la actividad en las diurnas pero sin poder realizar mediciones estadísticas. Lo mismo ocurre con el registro de Glotzbach et al. (1994) de la actividad, en el que se muestra la amplitud sin dar otros datos y sin correlacionarla con la temperatura y con otros trabajos que comentaremos más adelante por ser específicos de niños prematuros.

Mirmiran et al. (2003) y Holditch-Davis et al. (2004) realizaron el análisis del sueño por sus distintas fases (sueño activo o tranquilo) y coinciden en que hasta los tres meses de edad se produce un aumento del sueño tranquilo y una disminución del sueño activo. No realizan una medición posterior y no podemos comparar sus resultados con los nuestros puesto que nosotros no hemos hecho esa separación entre las distintas fases del sueño en nuestro análisis ni hemos utilizado el mismo procedimiento para medirlo que en los casos comentados es un registro observacional. Gertner et al. 2002 son los únicos que

realizan un estudio de sueño a las edades gestacionales de 32 y 36 semanas y cronológica de 6 meses, pero en este caso no muestran los resultados a esta edad.

El hecho de utilizar una u otra metodología es fundamental, ya que se ha demostrado en varios estudios que la actigrafía predice de forma adecuada el sueño en bebés menores de seis meses cuando se compara con la polisomnografía, que, en este caso, sería el patrón oro (So, Buckley, Adamson & Horne, 2005; Paquet, Kawinska & Carrier, 2007). Sin embargo, si se comparan sus resultados de solo actigrafía con los obtenidos con diarios de sueño, éstos tienden a infravalorar los despertares nocturnos y a sobreestimar los períodos de sueño, sobretodo diurno (So, Adamson & Horne, 2007). Los resultados combinando temperatura y actividad son más apropiados para estimar el sueño que utilizar sólo la actividad (Ortiz-Tudela et al., 2014).

3. DIFERENCIAS EN RITMOS ENTRE CONTROLES Y PREMATUROS DE SIMILAR EDAD CRONOLÓGICA.

La prematuridad supone un problema sociosanitario de primer orden que va en aumento desde hace varias décadas. Todos los procesos fisiológicos de un niño pueden sufrir alteraciones si nace antes de tiempo, simplemente por efecto de la prematuridad y merecen ser estudiados para saber cómo se afectan y si puede tener repercusiones a medio y largo plazo. Por esto, hemos comparado en el presente trabajo la adquisición de los ritmos de temperatura, actividad y sueño entre prematuros y niños nacidos a término. Hemos realizado una primera comparación a edades cronológicas, pero también una segunda comparación con edad del prematuro corregida.

Debido a que la edad gestacional media de los prematuros fue de 32 semanas, la revisión y recogida de datos en el momento en que éstos tienen un mes de edad corregida,

se correspondería con una edad cronológica de 3 meses. Así pues, podemos comparar los datos obtenidos entre los niños nacidos a término a los 3 meses de edad con los datos obtenidos de los prematuros al mes de edad corregida, en el que realmente tendrían tres meses de edad cronológica.

3.1 TEMPERATURA A EDAD CRONOLÓGICA

La media de temperatura en los prematuros de nuestra muestra por edad cronológica fue significativamente más alta que en el grupo de controles, tal como corresponde a un momento más temprano de su desarrollo como confirman diversos estudios (Lodmore et al. 1992, Glotzbach et al. 1994). La amplitud relativa, al igual que en estos trabajos también es menor en el grupo de prematuros, es decir, tienen un ritmo menos pronunciado, con menor diferencia entre los valores mayores y menores. El resto de variables que utilizamos para caracterizar el ritmo y comprobar si es o no circadiano son significativamente diferentes en ambos grupos. La estabilidad interdiaria es menor en el grupo de prematuros, la variabilidad intradiaria es mayor en los prematuros y los valores de P1 y P1/Pu son bastante menores en el grupo de prematuros. Por el contrario, aunque los valores de M5 y L10 son también significativamente mayores en el grupo de prematuros no hay diferencia a la hora a la que éstos se producen (tabla 22). Todos estos datos indican que los prematuros tienen un ritmo mucho más inmaduro que los niños nacidos a término a la misma edad cronológica. No hemos encontrado ningún trabajo publicado en el que se analice el ritmo a edad cronológica a esta edad, en la mayoría se estudia en los días y semanas posteriores al nacimiento y, si realizan alguna medición posteriormente cuando el niño es dado de alta, se corrige la edad del prematuro (Mirmiran et al. 2003; Glotzbach et al. 1995).

3.2 ACTIVIDAD A EDAD CRONOLÓGICA.

La media de actividad al igual que ocurre cuando observamos su evolución con la edad, no es significativamente distinta entre prematuros y niños nacidos a término. Esto podría deberse a distintos factores como a un tamaño muestral pequeño, pero realmente como ya hemos apuntado la única información que nos da este dato es cantidad total de movimiento durante todo el día. El resto de variables no paramétricas como la estabilidad interdiaria, variabilidad interdiaria, amplitud relativa y el cociente P1/PU son significativamente distintas y van a favor de un ritmo mucho más maduro en los recién nacidos a término a la misma edad cronológica (tabla 23). Korte et al (2001) estudiaron la actividad de los niños dos semanas tras el nacimiento y describieron mayor aparición de ritmos circadianos de actividad, entre los niños nacidos a término respecto a los prematuros (34-36 semanas de edad gestacional) aunque sin compararlos estadísticamente. Bueno et al (2016) también compararon a la edad de diez días la adquisición de los ritmos de temperatura y actividad en prematuros de distintas edades gestacionales y recién nacidos a término mediante actimetría y también encontraron un mayor componente circadiano de actividad en los niños nacidos a término. Como vemos ambos estudios se llevan a cabo en momentos tempranos tras el nacimiento y en nuestro trabajo comprobamos que tres meses después sigue habiendo diferencias entre los prematuros y los niños nacidos a término si no corregimos la edad a la hora de hacer el análisis.

3.3 SUEÑO A EDAD CRONOLÓGICA.

Igual que ocurre con la actividad y con la media de probabilidad de sueño a las distintas edades corregidas, la media diaria de sueño no es distinta entre los prematuros y los controles a los tres meses de edad cronológica, porque la media solo registra sueño

global durante todo el día (tabla 24). La variabilidad intradiaria es mayor en los prematuros, la estabilidad interdiaria y amplitud relativa son menores en los prematuros que en los controles. El índice IO y la función circadiana del sueño (CFI) son significativamente mayores en los controles. Todos estos datos denotan una menor madurez del ritmo de sueño en los prematuros si los comparamos con los controles a término a la misma edad cronológica. Estos resultados están en la misma línea de los obtenidos por Ardura et al (1995), donde no se corrige la edad de los prematuros, si bien, la metodología empleada en este caso es observacional e interpretan un menor número de horas de sueño durante el día de los nacidos a término como un ritmo más maduro. Además, la última medida recogida es el día 28 de vida, mientras que en nuestro caso sólo tenemos una medida al mes, por lo que no podemos decir qué ocurre en las primeras semanas tras el nacimiento. Shimada et al. (1993) describieron la aparición de un ritmo circadiano de sueño a edad postnatal distinta entre prematuros y controles (once semanas vs. 5 semanas), también en este caso utilizando metodología experimental. Por todo ello, los prematuros a pesar de estar expuestos a señales externas de sincronización durante el mismo tiempo que los nacidos a término, todavía tienen un sistema nervioso inmaduro incapaz de proporcionar ritmos circadianos robustos.

4. DIFERENCIAS DE RITMOS ENTRE PREMATUROS Y CONTROLES POR EDAD CORREGIDA.

Al igual que con otros datos que se registran en el seguimiento de los prematuros en la clínica diaria, como su desarrollo ponderoestatural o psicomotor, para poder comparar el desarrollo y la evolución de los ritmos circadianos entre niños prematuros y nacidos a término hemos de hacer una corrección de la edad de los prematuros considerando su edad post-término, es decir, restando a su edad cronológica las semanas

que le faltaban para llegar a término en el momento que nacieron. A continuación se comentan los resultados obtenidos para las variables estudiadas teniendo en cuenta esta circunstancia.

4.1 TEMPERATURA.

La media de temperatura disminuye los primeros seis meses de vida pero no hay diferencias entre prematuros y controles cuando corregimos por edad (figura 28). Lo mismo ocurre con los otros parámetros analizados (IV,IS, RA, P1, P1/PU, figuras 34 a 38) que evolucionan de forma paralela en ambos grupos. No obstante, el pico de temperatura del momento que se correspondería con la siesta ocurre antes en los prematuros que en los controles, diferencia que se mantiene incluso a los seis meses (figuras 32 y 33). Este hecho aparentemente trivial puede tener repercusiones en la salud tal como describen Corbalán – Tutau et al. (2011) que relacionan la desaparición del pico post-prandial de temperatura de adultos con una disrupción hormonal que podría estar en relación con la obesidad y el síndrome metabólico.

Glotzbach et al. (1995) analizaron la diferencia entre la evolución de la temperatura hasta los tres meses entre prematuros y nacidos a término y, aunque describen una mayor amplitud de la temperatura a los tres meses de edad corregida respecto a los meses previos, no queda claro en la publicación si hay o no diferencias entre prematuros y nacidos a término al corregir por edad postconcepcional. Bueno et al. (2016) tampoco obtienen diferencias entre prematuros y nacidos a término respecto al componente circadiano de la temperatura por edad postconcepcional, aunque en este caso sólo miden hasta 10 días de edad postnatal en ambos grupos no coincidiendo exactamente los momentos del desarrollo, en los prematuros miden hasta la semana 39 de edad postconcepcional y en los nacidos a término hasta la semana 43.

Los estudios (Lodmore et al. 1992) que relacionaron otros factores que podrían influir en el control de la temperatura, como tipo de lactancia, sexo del niño o edad materna no realizaron un análisis multivariante de estos factores. En nuestro caso, sí hemos realizado este tipo de ajuste en el análisis y la evolución de la temperatura no se ve afectada por estas circunstancias. Así pues, los prematuros no presentan grandes diferencias en el ritmo de temperatura con los niños nacidos a término durante los primeros seis meses de vida, aunque sí que presentan un adelanto en las horas de sueño que podría tener relación con una disrupción hormonal o desarrollo de síndrome metabólico en el futuro.

4.2 ACTIVIDAD.

Los estudios sobre la adquisición de ritmo circadiano de actividad en la literatura entre prematuros y nacidos a término, apenas abarcan hasta una edad que vaya más allá del mes de edad postconcepcional. Éste es el primer estudio en el que se analizan estas variables en prematuros hasta los seis meses de edad corregida.

La media de actividad de los niños nacidos a término es significativamente mayor que la de los prematuros a la edad corregida de tres meses, sin embargo a los seis meses disminuyen las diferencias (figura 43). Las variables no paramétricas que tienen que ver con la madurez del ritmo de actividad (estabilidad interdiaria, variabilidad intradiaria, amplitud relativa) van evolucionando con la edad tal como se ha comentado en el punto anterior, pero sin diferencias entre los grupos (figuras 44 a 48). Los valores de P1 y P1/PU que, como ya hemos visto aumentan sobretodo a los seis meses, tampoco mostraron diferencias entre prematuros y controles (figuras 46 y 47). En general, en ambos grupos la actividad disminuye en las horas nocturnas respecto a las diurnas y cuanto mayor es la edad del niño tiene más actividad motora en las horas que están despiertos sin encontrar

diferencias entre los prematuros y los nacidos a término con gran variabilidad de los datos (resultados no mostrados).

Respecto al valor de M10 que es la media de actividad en las diez horas a las que se produce la máxima actividad va aumentando con la edad tal como es de esperar. Esto es, que el niño se mueve más durante las horas del día, pero no observamos diferencias entre prematuros y controles (figura 49). De igual forma, el valor de L5 o la media de actividad de las cinco horas en las que se produce la mínima actividad también disminuye con la edad, esto nos habla de que hay un período, probablemente coincidente con el sueño, con menor actividad motora según el niño es más grande, es decir, es un sueño más tranquilo como describieron Mirmiran et al. (2003) y Holditch-Davis et al. (2004), aunque en este caso no compararon sus sujetos que eran niños nacidos a término con prematuros; lo cierto, es que nosotros tampoco hemos visto una evolución muy diferente de estas variables entre los dos grupos.

El análisis de la pendiente de la media de actividad, un indicador de la velocidad de maduración de la media de actividad, fue mucho mayor en los prematuros que en los controles (figura 68). Si observamos la media de actividad detenidamente (figura 43), vemos cómo no hay diferencia entre prematuros y nacidos a término en cada uno de los momentos en que se mide, pero la media de actividad de prematuros sí es significativamente distinta entre los tres y los seis meses, hecho que no ocurre con la media de actividad del grupo control, en que se mantiene más o menos estable. Es decir, si comparamos la evolución de la actividad en ambos grupos podemos ver cómo el prematuro aumenta más su actividad entre los tres y seis meses que los nacidos a término, lo que podría considerarse un *catch-up* de actividad. Sin embargo, esto no significa por sí solo que tengan un ritmo más maduro, puesto que las otras variables no paramétricas de madurez del ritmo (estabilidad interdiaria, variabilidad intradiaria, amplitud relativa) no

muestran diferencias sustanciales entre los grupos, lo único que nos indica es que hay un mayor aumento global de la actividad de los prematuros entre el mes y los seis meses.

En resumen, los prematuros realizan un aumento de actividad global más acusado en comparación con los recién nacidos a término entre el mes y los seis meses de edad. Sin embargo, no hay otros datos que indiquen que su ritmo es más maduro que el de los recién nacidos a término ni al contrario cuando corregimos por edad post-término.

4.3 PROBABILIDAD DE SUEÑO.

Si bien en la mayoría de los estudios revisados, el análisis del sueño se realiza mediante observación directa, polisomnografía (solo en condiciones muy controladas) o extrayendo los datos de los sensores de actividad exclusivamente, en nuestro trabajo, para caracterizar la evolución del ritmo del sueño en estos primeros seis meses de vida, integramos por primera vez en niños prematuros la información de la temperatura y la actividad (Zornoza et al. 2011) para obtener resultados más fiables y minimizando así artefactos, como el cambio de actividad por el movimiento del bebé al intentar dormirlo en brazos o en un cochecito. La temperatura periférica aumenta durante el sueño para disipar calor y su registro concomitante a la actividad permite mayor precisión del registro del sueño en estos niños con mediciones en su domicilio.

La onda media de sueño tanto de los prematuros como de los controles muestra mayores diferencias entre el día y la noche a lo largo de los meses (figuras 54 y 55). Sin embargo, la media total de las horas de sueño se mantiene estable en los tres momentos analizados sin diferencias entre los grupos, ya que como comentamos en el punto anterior, este dato mide el sueño global durante todo el día (figura 53). El índice dicotómico I<O, que nos indica el sueño de los niños que coincide con las horas de descanso de sus y la padres, entre las 23:00 y las 7:00 (figura 66) y el índice de maduración del ritmo de la

función integrada de sueño (figura 67) aumentan en ambos casos de forma paralela con la edad, pero sin diferencias entre prematuros y controles. Por la noche, los prematuros anticipan el sueño a 1 y 3 meses respecto a los controles de una a dos horas (figuras 56 y 57), aunque este fenómeno ya no se observa a los 6 meses (figura 58).

Los parámetros de estabilidad del ritmo como la estabilidad interdiaria, la variabilidad intradiaria y la amplitud relativa mejoran en las sucesivas mediciones, apenas fueron diferentes entre prematuros y controles a edad corregida (figuras 59 a 61). El número de sujetos de este estudio, en torno a 20 niños por grupo, se puede considerar como una aproximación para entender si hay o no grandes diferencias en estas variables de los ritmos en prematuros entre 30-34 semanas. No existen estudios previos para determinar la variabilidad de los ritmos y este puede ser considerado como un piloto para estudiar dichas funciones. Diversos trabajos analizan el ritmo del sueño en prematuros, desde la perspectiva de la evolución de las distintas fases del sueño (Holditch et al. 2004, Ingerson et al 1999, Mirmiran et al. 2003, Gertner et al. 2002) pero en ninguno de estos casos se compara con nacidos a término. En el trabajo de Shimada et al (1999) se describe una consecución del ritmo circadiano de sueño a un mes de edad corregida para los prematuros, obteniendo el mismo resultado para nacidos a término. En este caso, también se trata de una metodología observacional y uno de los inconvenientes de este trabajo es que tienen un grupo de prematuros algo heterogéneo con un rango de edad gestacional muy amplio.

Los estudios que relacionan los cuidados recibidos en la incubadora (Ingerson et al., 1999) o la exposición a luz ciclada o no durante su ingreso con la sincronización más temprana de los ritmos muestran resultados contradictorios. Shimada et al., (1993) sugieren que el desarrollo del ritmo sueño-vigilia en prematuros no se ve influido por la exposición a luz constante en una unidad de cuidados intensivos puesto que las

diferencias entre los prematuros y los nacidos a término desaparecen al corregir por edad postconcepcional. Por otro lado, Rivkees et al. (2004), describen una mejor sincronización de los ritmos en aquellos prematuros que han estado expuestos a luz ciclada a partir de las 32 semanas de edad gestacional, momento en el que su marcapasos endógeno es capaz de responder a estímulos externos. En este caso, el grupo de prematuros expuestos a luz constante, comenzaba a presentar un ritmo circadiano de la actividad a partir de los 20 días tras el alta. En nuestro estudio, todos los niños tanto los ingresados en la unidad de cuidados intermedios, como en la de intensivos, se encuentran expuestos a una luz tenue constante debido a la costumbre de cubrir la incubadora con un cobertor con el fin de simular un ambiente intrauterino (Darnall et al. 2006; Walsh-Sukys, Reitenbach, Hudson-Barr & DePompei, 2001). En el momento de la primera medida del ritmo (al mes de edad corregida), todos ellos ya llevaban al menos un mes en su casa, por tanto, habían superado los veinte días de exposición a ciclos de luz-oscuridad de forma natural. Por otro lado, no hemos recogido datos sobre las costumbres de iluminación en el domicilio de los niños.

Aunque no era nuestro objetivo medir la influencia de distintas intensidades de luz, asumimos que, tras el alta transcurre un período de tiempo aceptable para que los prematuros se sincronicen con su ambiente externo habitual y poder establecer una comparación más fiable entre los prematuros y los niños nacidos a término en unas condiciones ambientales que suponemos que son similares en ambos grupos.

Si analizamos la evolución en conjunto de los ritmos de temperatura, actividad y sueño, observamos que van evolucionando sin grandes diferencias entre prematuros y controles. Sin embargo, fijándonos detenidamente en cada una de las variables no paramétricas, observamos que la estabilidad interdiaria coincide que aumenta entre uno y seis meses tanto para la temperatura, como la actividad y el sueño (figuras 34, 44 y 59)

y la variabilidad intradiaria disminuye también progresivamente entre el mes y los seis meses (figuras 35, 45 y 60). En cambio, la amplitud relativa, aumenta fundamentalmente entre el mes y los tres meses tanto para la temperatura, como la actividad, como el sueño, mientras que entre los tres y los seis meses no hay diferencias (figuras 38, 48 y 61). Así pues, los ritmos de temperatura, actividad y sueño maduran a lo largo de los primeros seis meses de vida hasta obtener un patrón circadiano. No obstante, no sabemos si después de ese tiempo los ritmos siguen evolucionando hasta tener un patrón más parecido al del adulto, que es el que consideraríamos como ideal. Como sabemos, cada persona es distinta y la percepción de los padres muchas veces es que los niños no terminan de dormir las noches enteras, muchas veces hasta los cinco o seis años y en los niños, como en los adultos, pueden darse días o épocas en los que el sueño nocturno se vea interrumpido o tenga peor calidad debido a vacunaciones, enfermedad o, simplemente, estrés, por lo que el estudio de los ritmos circadianos es un campo que puede extenderse en el tiempo a muchas funciones fisiológicas, en distintas condiciones del ser humano y en distintas épocas de la vida.

5. EVALUACIÓN DEL NEURODESARROLLO EN PREMATUROS.

Los tests psicológicos para la evaluación del neurodesarrollo son múltiples y sin un patrón oro con el que comparar sus resultados, puesto que finalmente éstos dependen de la evolución clínica de cada paciente (Spittle et al. 2008). No obstante, en el presente estudio, se ha seleccionado el test de Bayley por ser uno de los más utilizados en la bibliografía y ser uno de los pocos que puede aplicarse en menores de un año. En lo que sí que coincidimos con la mayoría de los autores, y los especialistas en neuropediatría, es que el estudio del desarrollo psicomotor en prematuros ha de realizarse por edad corregida, entre otras razones porque los parámetros de normalidad que se establecen en

estos tests se obtienen de una población de referencia normal, es decir, sin antecedentes de prematuridad entre otros. Además, la gran mayoría de los estudios sobre la evolución neurológica de los prematuros se centra en niños con antecedentes de gran prematuridad (por debajo de las 30 semanas de edad gestacional) o niños con muy bajo peso (por debajo de los 1000g), que no es nuestro caso.

En nuestro estudio, con niños de 30 a 34 semanas de edad gestacional detectamos que los prematuros tenían una peor puntuación a nivel cognitivo a los doce meses y la puntuación motora también era menor con una p cerca de la significación estadística (figura 70). La evaluación psicomotora a los seis meses es compleja porque hay mucha variabilidad de los ítem que puntúan a esa edad y el desarrollo cognitivo apenas está formado. A los 18 meses, los prematuros obtuvieron una peor puntuación a nivel tanto cognitivo como motor respecto a los controles (figura 71).

A la hora de realizar la comparación de nuestros resultados con los obtenidos por otros autores, se ha de considerar la edad a la que se realiza la evaluación neuropsicológica, teniendo en cuenta que según la edad del niño el test puede diferir y las variables a analizar, por tanto, también. La puntuación cognitiva a los 6 meses sólo se correlaciona con la puntuación motora a la misma edad, mientras que las puntuaciones cognitivas a los 12 y 18 meses se correlacionan entre ellas y con las motoras (tabla 25). Así pues la realización de los test pasado el año de edad muestran resultados más fiables que a los seis meses. Por otro lado, el hecho de que las puntuaciones motoras tengan más correlaciones, nos puede indicar por una parte que probablemente el apartado motor sea más fácil de medir que el cognitivo a estas edades, y, por otra, y como ya se apuntó en la introducción, que aquellos casos más graves de secuelas neurológicas debidas a la prematuridad, se manifiesten inicialmente en el desarrollo a nivel motor. No obstante,

aún queda por dilucidar si estas diferencias se deben a un problema motor real o a una trayectoria distinta de los prematuros como apunta Van Haastert et al. (2006).

Uno de los pocos estudios que intenta medir el desarrollo psicomotor en niños con antecedentes de prematuridad durante el primer año de vida es el de Olhweiler et al. (2002). Estos autores evaluaron el seguimiento del desarrollo neuropsicomotor de pacientes prematuros a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad corregida mediante un examen neurológico evolutivo y describieron que la mayoría de los pacientes alcanzaban los ítem del desarrollo que les correspondían según edad corregida salvo en las áreas de equilibrio dinámico y habla; no consta que hayan aplicado ningún test estandarizado. En nuestro caso, la media de las puntuaciones del test de Bayley en las tres edades analizadas supera los 80 puntos (69, 70 y 71), considerándose normal a partir de los 85. Sin embargo, es muy difícil comparar los resultados de ambos estudios al utilizar métodos distintos, la edad máxima de nuestros prematuros es menor (34 semanas vs 36 semanas de estos autores) y, en nuestro caso, disponemos de un grupo control de niños a término valorados por dos psicólogas distintas, lo que puede afectar a los resultados.

Van Haaster tet al. (2006) también midieron el desarrollo psicomotor de niños por debajo de los dos años. En este caso sí que utilizaron un test estandarizado de desarrollo como es la Alberta Infant Motor Scale, con la particularidad de que este se centra sólo en el desarrollo motor. Estos autores obtuvieron una puntuación menor de los ítem analizados en comparación con niños nacidos a término y, además, la correlacionan con la edad gestacional y un peso al nacimiento mayor o menor de 1250g. Además, describieron una mejora de los resultados de los prematuros a partir de los 18 meses de edad, lo que evidencia de nuevo la dificultad de realizar una valoración adecuada del neurodesarrollo en niños por debajo de los dos años que prediga la evolución de ese niño. En nuestro caso no hemos establecido diferencias en los ritmos en cuanto a niños

pequeños para la edad gestacional, puesto que el tamaño de la muestra es pequeño para poder realizar un análisis estadístico fiable, sin embargo, nuestros resultados apoyan estos resultados y están corregidos por edad gestacional.

Los estudios que analizan el neurodesarrollo en niños con antecedentes de prematuridad se centran principalmente en la etapa escolar, evidenciando una menor puntuación respecto a niños nacidos a término en el procesamiento mental de la batería de Kaufman a la edad de 5 años (Larroque et al., 2008) o manifestando mayores dificultades escolares y mayor puntuación en cuestionarios de comportamiento que incluyen síntomas como hiperactividad o problemas emocionales (Larroque et al., 2011).

Debido precisamente a la mayor frecuencia descrita en la literatura de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños prematuros (Reijneveld et al., 2006; Larroque et al. 2011), se pasó a los padres en la revisión de los 18 meses el test del Child Behaviour Checklist (CBCL). Aunque nuestra muestra es pequeña para generalizar conclusiones, obtenemos que los prematuros mostraron mayor ansiedad/depresión que los controles. Si consideramos las puntuaciones agrupadas como “puntuación interna” (reactividad emocional, ansiedad/depresión, quejas somáticas, retraimiento) puntuación externa (problemas de atención y agresividad); “Otros problemas” y problemas de sueño, en todos los casos los prematuros tienden hacia una puntuación más alta que los controles aunque no sea estadísticamente significativa probablemente por el tamaño muestral (figura 72). Estos resultados concuerdan con los mencionados en la literatura, si bien en el trabajo de Fevang et al. (2016) muestra que la frecuencia de inatención es mayor que la de ansiedad (que ha sido nuestra única diferencia significativa). Éste trabajo se refiere a una población con mayor grado de prematuridad que la nuestra, además se pasan cinco cuestionarios distintos según el síntoma y a niños de una edad superior, de 11 años, con lo que resulta más sencillo afinar el diagnóstico neuropatológico.

En nuestro caso además, no observamos diferencias en los resultados del test CBCL entre los prematuros que ingresaron en UCI respecto a los que no lo hicieron, si bien, los prematuros que ingresaron en UCIN tienden a puntuar más alto en todos los ítem. Éste resultado sí que va en la línea de los trabajos publicados, donde a mayor grado de prematuridad y más bajo peso al nacimiento, mayores problemas conductuales (Van Haastert et al. 2006; Larroque et al. 2011).

A la luz de los trabajos revisados sobre la sincronización prenatal y la exposición a luz ciclada a partir de las 32 semanas de edad gestacional es necesario también establecer un protocolo sobre la iluminación de las unidades hospitalarias donde se encuentran ingresados los prematuros con el fin, posiblemente de facilitar la consecución de sus ritmos circadianos, ya que una vez nacidos no están expuestos a la sincronización que les ofrecen las señales maternas y no está aclarado aún el papel del beneficio de una sincronización temprana ya no sólo en cuanto a madurez de los ritmos por sí misma, sino a nivel de neurodesarrollo y a otros niveles como las distintas funciones fisiológicas (ganancia ponderal, frecuencia cardíaca, tensión arterial, secreción hormonal, efectividad de la medicación) que desconocemos si se beneficiarían de una sincronización más temprana de estos ritmos (Brandon et al., 2002; Scher, 2005; Vasquez-Ruiz et al., 2014).

6. RELACIÓN ENTRE LA MADURACIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS Y NEURODESARROLLO.

El análisis de los estudios publicados respecto al neurodesarrollo y ritmos en prematuros es muy complicado. Por un lado, tenemos dificultad de la elección de la muestra por edades gestacionales, ingreso en cuidados intensivos o edades de registro de los ritmos; por otro lado, las diferentes metodologías para el estudio de los mismos, las

diferentes formas de expresar los resultados, usando parámetros distintos, lo que hace difícil comparar unos estudios con otros.

La mayoría de trabajos publicados entre el desarrollo y disrupción de los ritmos circadianos y sus consecuencias neuropsicológicas están basados en la alteración del sueño y sus distintas fases. Scher (2005), asocia mayor actividad motora durante el sueño y sueño más fragmentado (medidos por actimetría) a la edad de 10 meses con menor puntuación a nivel mental en el test de Bayley. En nuestro caso, no nos hemos centrado en los aspectos neurofisiológicos del sueño sino en la descripción de sus características como ritmo biológico.

Al analizar las correlaciones entre los parámetros de los ritmos circadianos y los test de Bayleys y CBCL no obtenemos valores significativos consistentes en el tiempo (resultados no mostrados). El test de Bayley muestra peor neurodesarrollo en los prematuros, mientras que las medidas del ritmo circadiano apenas cambian entre prematuros y controles y sólo se aprecia un retraso en la hora del ritmo. No obstante, los resultados del test de Bayley deben considerarse con precaución ya que, en el caso del grupo control, los niños fueron evaluados por dos psicólogas distintas y aplicando inicialmente la segunda versión de la escala de Bayley y, posteriormente, la tercera versión.

Aunque hay amplio número de trabajos que relacionan alteraciones en el patrón del sueño con problemas en el desarrollo a nivel intelectual o de comportamiento tanto en niños nacidos a término (Scher, 2005; Spruyt et al., 2008), como en prematuros (Feldman & Eidelman, 2006; Weisman et al. 2011) no hemos encontrado ninguno que relacione nuestras variables analizadas del sueño con el desarrollo psicomotor.

Dos de los trabajos descritos en la introducción sobre la relación entre las alteraciones de los ritmos con el neurodesarrollo como son el de Borghese, Minard & Thoman (1995) y el de Gertner et al. (2002) tienen en común que utilizan el test de Bayley para evaluar el desarrollo; sin embargo sólo realizan la evaluación del neurodesarrollo a la edad de seis meses, no realizan ninguna evaluación del neurodesarrollo a edades posteriores, como en nuestro caso, donde evaluamos hasta los 18 meses. En el caso de Borghese et al. (1995) registraron el sueño a las 36 semanas de edad concepcional y a los 6 meses de edad corregida, con lo que en este caso no tenemos datos de cómo es el proceso de maduración de los ritmos. Describieron una correlación significativa entre los resultados del apartado mental del test de Bayley a los 6 meses con el componente activo del sueño medido a las dos edades y con la duración del ciclo del sueño, que podría equivaler a nuestro índice IO. En nuestro estudio, la pendiente de maduración del índice de función circadiana (CFI) se asociaba con la puntuación motora de los niños durante el primer año de vida, lo que indica que a mayor maduración del ritmo circadiano, mayor desarrollo motor en el primer año de vida (tabla 26). Especialmente, el valor de CFI medido a los seis meses es el que tiene mayor correlación con la puntuación motora del test de Bayley a 6 meses en ambos grupos, pero especialmente en los prematuros (figura 82), probablemente debido a que en los controles había mayor variabilidad de los resultados. A los 12 meses es difícil interpretar los resultados por alguna medida especialmente baja de algunos sujetos puntuales; sin embargo, si correlacionamos la puntuación motora a los 18 meses con el CFI a 1,3 y 6 meses, sí que se observa que a mayor puntuación motora, mayor CFI (figura 84). Como ocurre con las correlaciones internas del test de Bayley, el CFI no se asoció con los resultados de la puntuación cognitiva, probablemente debido a la mayor dificultad de valorar la esfera cognitiva en niños de tan corta edad

Además, cuanto más estable y circadiano es el ritmo medido por el CFI, la puntuación del CBCL es menor, indicando una mejor adaptación del niño a su entorno. Tal como ocurre con los resultados del test de Bayley, esta correlación es más fuerte si analizamos al grupo de prematuros por separado, probablemente porque

Gertner et al. (2002) evaluaron el sueño de prematuros en dos momentos del desarrollo temprano sobre las 32 semanas de edad gestacional y cuatro semanas más tarde y analizaron su relación con el neurodesarrollo a los 6 meses de edad. Además de describir cambios en el patrón del sueño entre estos dos momentos como una disminución del porcentaje total de sueño (dato que no concuerda con el obtenido por Ardura et al., 1995) y aumento del sueño tranquilo y actividad total, realizan una correlación de los resultados de las medias y porcentajes obtenidos de sueño total y sus distintas fases con el test de Bayley a los seis meses (solo la parte mental). Describen que a mayor actividad nocturna, mayor puntuación cognitiva del test de Bayley y a menor sueño nocturno los niños obtienen mayor puntuación, datos que son contrarios a lo que cabría esperar, ya que un ritmo más maduro debe tener mayor porcentaje de sueño nocturno, éste ser más tranquilo y por tanto se debería obtener mayor puntuación en el test de Bayley. En nuestro caso no hemos analizado los distintos tipos de sueño y la relación entre las variables no paramétricas de los ritmos y las puntuaciones obtenidas en el test de Bayley. Sin embargo, es el primer estudio realizado sobre los ritmos de temperatura, actividad y sueño hasta los seis meses de vida y que los correlaciona con un test de neurodesarrollo, tanto a los seis meses, como a los doce y a los dieciocho. Nuestros resultados sugieren que la maduración o pendiente del ritmo de sueño o CFI podría ser un posible predictor de la evolución del desarrollo motor en los niños.

La mejora de los avances científicos ha aumentado la supervivencia de los prematuros, pero también paulatinamente han ido mejorando sus cuidados con mayor

atención al ambiente en el que se encuentran tras el nacimiento y mayor preocupación sobre su evolución del crecimiento y neurológica (Walsh-Sukys et al. 2001; Romeo et al. 2010; Charkaluk et al. 2012). No obstante, siguen constatándose tanto en estudios científicos como por parte de los padres, dificultades en el aprendizaje, comportamiento y trastornos del sueño que tendrán que definirse. Consideramos el estudio de los ritmos circadianos durante los primeros meses de vida mediante sensores de actividad y temperatura una herramienta valiosa a tener en cuenta por su accesibilidad y la gran información que podemos obtener de forma fiable y objetiva. Estos datos podrían utilizarse de forma conjunta con los resultados obtenidos en los tests tradicionales de evaluación neuropsicológica para obtener una visión más completa del estado de desarrollo de los niños y prever posibles problemas de aprendizaje o comportamiento a edades posteriores, para intentar prevenirlos o detectarlos precozmente para iniciar el tratamiento cuanto antes.

CONCLUSIONES

1^a Los sensores de temperatura iButton® y los sensores de actividad Hobo®, son un método adecuado para el registro de la temperatura periférica y actividad motora en niños recién nacidos pretérmino de 30-34 semanas y nacidos a término y una herramienta objetiva y sencilla para usar en el domicilio para el registro de la temperatura periférica y actividad motora durante varios días.

2^a El estudio integrado de las variables de temperatura y actividad es más adecuado que el análisis por separado de cada una de las variables para estimar los ciclos de sueño/vigilia tanto en niños recién nacidos pretérmino de 30-34 semanas como en niños nacidos a término.

3^a Los ritmos circadianos de los prematuros son menos robustos que los que muestran los controles de la misma edad cronológica, caracterizándose por presentar una menor regularidad, mayor fragmentación y menor amplitud que los controles. Sin embargo, la mayoría de estas diferencias desaparecen cuando se corrige la edad de los prematuros, con la excepción de la persistencia del adelanto de la hora del sueño nocturno al mes y los tres meses y de la hora de la siesta a los seis meses observada en los prematuros.

4^a Existe una maduración diferencial entre los ritmos de temperatura y actividad, alcanzando el de temperatura un patrón de predominio circadiano a los 3 meses respecto al de actividad, donde esta maduración se alcanza a los seis meses. Así mismo, podemos observar cómo en todas las variables registradas, la fragmentación del ritmo disminuye de forma visible entre el mes y los tres meses con la disminución de la variabilidad intradiaria mientras que la estabilidad del ritmo continúa aumentando progresivamente desde el mes hasta los seis meses.

5^a El desarrollo psicomotor medido mediante el test de Bayley muestra mayores diferencias a los 18 meses que a edades más tempranas, obteniendo los prematuros una puntuación más baja que los controles a nivel cognitivo y motor.

6^a La pendiente de maduración del índice de función circadiana (CFI) se correlaciona de forma significativa con la puntuación motora a los seis meses de todos los niños y de forma casi significativa a los doce meses, por lo que a mayor maduración del ritmo circadiano del sueño, mejor desarrollo motor en el primer año de vida.

7^a Sería interesante corroborar la asociación de estos marcadores del ritmo circadiano con medidas del neurodesarrollo en edades posteriores del niño para corroborar la persistencia de estas señales cuando el neurodesarrollo ya esté más consolidado.

BIBLIOGRAFÍA

- A**guilar, M.J., Sánchez, A.M., Madrid, N., Mur, N., Expósito, M. & Hermoso, E. (2015). Lactancia materna como prevención del sobrepeso y la obesidad en el niño y adolescente; revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*, 31(2), 606-620.
- American Academy of Pediatrics (Committee on fetus and Newborn). (2004). Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics*, 114 (5), 1362-64.
- Ancel, P-Y., Livinec, F., Larroque, B., Marret, S., Arnaud, C., Pierrat, V., ..., Kaminski, M. The EIPAGE Study Group. 2006. Cerebral Palsy Among Very Preterm Children in Relation to Gestational Age and Neonatal Ultrasound Abnormalities: The EIPAGE Cohort Study. *Pediatrics*, 117(3), 828-835.
- Anderson, E.S., Petersen, S.A. & Wailoo, M.P. (1990). Factors influencing the body temperature of 3-4 month old infants at home during the day. *Arch Dis Child*; 65, 1308-10.
- Antoniuk, S.A. & Da Silva, R.V.C. (2000). Hemorragia periventricular e intraventricular de recién nacidos prematuros. *Rev. Neurol.*, 31, 238-43.
- Ardura, J., Andrés, J., Aldana, J. & Revilla, M. A. (1995). Development of sleep-wakefulness rhythm in premature babies. *Acta Paediatrica*, 84., 484-489.
- Armero, P., Pulido, I. & Gómez, D. (2015). *Pediatr Integral*, 19 (8), 548-555.
- Artigas-Pallarés, J. (2007) Atención precoz de los trastornos del neurodesarrollo. A favor de la intervención precoz de los trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol*, 44 (Supl 3), S31-S34.
- B**amford, F.N., Bannister, R.P., Benjamin, C.M., Hillier, V.F., Ward, B.S. & Moore, W.M. (1990). Sleep in the first year of life. *Developmental medicine and child neurology*, 32(8), 718-24.
- Barría R.M. & Flández- J., A. (2008). Leucomalacia y ecogenicidad periventricular en prematuros de muy bajo peso al nacer. *Revista de Neurología*, 47, 16-20.
- Barros, F.C., Bhutta, Z.A., Batra, M., Hansen, T.N., Victora, C.G., Rubens, C.E. & GAPPS Review Group, (2010). Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 23(10), S1:S3. doi: 10.1186/1471-2393-10-S1-S3.
- Bastek, J.A., Sammel, M.D., Paré, E., Srinivas, S.K., Posencheg, M.A. & Elovitz, M.A. (2008). Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. *Am J Obstet Gynecol*. 199(4),367.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2008.08.002.
- Bayley, N. (2006). Bayley Scale of Infant and Toddler development. Psych Corp.

- Bherman, R.E. & Butler, A.S. (Eds.). (2006). Impact of preterm Birth on families. En: *Preterm birth: causes, consequences, and prevention*. Bherman, R.E. & Butler, A.S. (Eds.). Washington (EE.UU): The National Academies Press.
- Bherman, R.E. & Butler, A.S. (Eds.). (2006). Societal costs of preterm birth. En: *Preterm birth: causes, consequences, and prevention*. Bherman, R.E. & Butler, A.S. (Eds.). Washington (EE.UU): The National Academies Press.
- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M.Z., Chou, D., Moller A-B., Narwal, R., ... Lawn J.E. (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. *The Lancet*, 379, 2162-72.
- Bocca-Tjeertes, I.F., Reijneveld, S.A., Kerstjens, J.M., de Winter, A.F., Bos, A.F. (2013). Growth in small-for-gestational-age preterm-born children from 0 to 4 years: the role of both prematurity and SGA status. *Neonatology*, 103(4),93-99. doi: 10.1159/000347094.
- Borghese, I.F., Minard, K.L. & Thoman, E.B. (1995). Sleep rhythmicity in premature infants: implications for development status. *Sleep*. 18(7), 523-30
- Bracewell, M. & Marlow N. (2002). Patterns of motor disability in very preterm children . *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 8, 241–248.
- Brandon, D.H., Holditch-Davis, D. & Belyea M. (2002). Preterm infants born at less than 31 weeks' gestation have improved growth in cycled light compared with continuous near darkness. *J Pediatr.*, 140(2), 192-99.
- Bueno, C. & Menna-Barreto, L. (2016) Development of sleep/wake, activity and temperature rhythms in newborns maintained in a neonatal intensive care unit and the impact of feeding schedules. *Infant Behavior & Development*, 44, 21-28.
- Casey, P.H., Kraemer, H.C., Bernbaum, J., Tyson, J.E., Sells, J.C., Yogman, M.W. & Bauer, C.R. (1990). Growth patterns of low birth weight preterm infants: a longitudinal analysis of a large, varied sample. *J Pediatr.*, 117(2 Pt 1), 298-307.
- Catalano, P.M., Thomas, A.J., Avallone, D.A. & Amini, S.B. (1995) Anthropometric estimation of neonatal body composition. *Am J Obstet Gynecol. Oct.* 73(4), 1176-81.
- Cermakian, N. & Boivin, D.B. (2009). The regulation of central and peripheral circadian clocks in humans. *Obes. Rev.*, 10, 25–36.
- Charkaluk, M.L., Marchand-Martin, L., Ego, A, Zeitlin, J., Arnaud, C., Burguet, A., ... Pierrat V; Epipage Study Group. (2012) The influence of fetal growth reference standards on assessment of cognitive and academic outcomes of very preterm children. *J Pediatr.*, 161(6), 1053-8.

- Chatson, K. (2005). Control de la temperatura. En: Cloherty, J.P., Eichenwald, E.C. & Stark, A.R. (Eds.). *Manual de cuidados neonatales*. (167-171). Barcelona: Masson S.A.
- Christou, H.A. & Rowitch D.H. (2005). Anemia. En: Cloherty, J.P., Eichenwald, E.C. & Stark, A.R. (Eds.). *Manual de cuidados neonatales*. (531-9). Barcelona: Masson S.A.
- Cioni, G., D'Acunto, G. & Guzzetta, A. (2011). Perinatal brain damage in children: Neuroplasticity, early intervention, and molecular mechanisms of recovery. En: Braddick, J. Atkinson and G. Innocenti (Eds.) *Progress in Brain Research* (pp. 139-154). Amsterdam, Holanda: Elsevier.
- Clapp DW. (2006) Developmental regulation of the immune system.. *Semin Perinatol.*, 30(2), 69-72.
- Colditz P, Sanders MR, Boyd R, Pritchard M, Gray P, O'Callaghan MJ, ... Jardine L. (2015). Prem Baby Triple P: a randomised controlled trial of enhanced parenting capacity to improve developmental outcomes in preterm infants. *BMC Pediatr.*, 4, 15:15.
- Colver, A., Fairhurst, C. & Pharoah, P.O. (2014). Cerebral palsy..*The Lancet*, 5;383(9924), 1240-49
- Colvin, M., MCGire, P. & Fowlie, P.W. (2004). Neurodevelopmental outcomes after preterm birth. *British Medical Journal*, 329, 1390-93.
- Corbalán-Tutau, M.D., Madrid, J.A., Ordovás, J.M., Smith, C.E., Nicolás, F. & Garaulet, M. (2011). Differences in daily rhythms of wrist temperature between obese and normal-weight women: associations with metabolic syndrome features. *Chronobiol Int.*, 28(5), 425-33. doi: 10.3109/07420528.2011.574766.
- Costeloe, K., Hennessy, E., Gibson, A.T., Marlow, N. & Wilkinson, A.R. EPICure Study Group. (2000). The EPICure Study: Outcomes to Discharge From Hospital for Infants Born at the Threshold of Viability. *Pediatrics*, 106(4), 659-71.
- Curzi-Dascalova, L., Figueroa, J.M., Eiselt, M., Christova, E., Virassamy, A., d'Allest, A.M. ... & Dehan M. (1993). Sleep State Organization in Premature Infants of Less Than 35 Weeks' Gestational Age. *Pediatr Res.*, 34(5):624-8.
- D**aan, S., Beersma, D.G. & Borbély, A.A. (1984). Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol.*, 246(2 Pt 2), R161-83.
- Darnall, R.A., Ariagno, R.L. & Kinney, H.C. (2006). The late preterm infant and the control of breathing, sleep, and brainstem development: a review. *Clin Perinatol.*, 33(4), 883-914.

- Davis, N.M., Ford, G.W., Anderson, P.J., Doyle, L.W. & Victorian Infant Collaborative Study Group. (2007). Developmental coordination disorder at 8 years of age in a regional cohort of extremely-low-birthweight or very preterm infants. *Dev Med Child Neurol.*, 49(5), 325-30.
- Dawson G. (2008). Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Dev Psychopathol.*, 20(3),775-803.
- De Vries, J.I., Visser, G.H. & Prechtl, H.F.R. (1982). The emergence of fetal behaviour. Qualitative aspects. *Early Human Development*, 7, 301-22.
- De Vries, J.I., Visser, G.H., Mulder, E.J. & Prechtl HFR. (1987). Diurnal and other variations in fetal movement and heart rate patterns at 20 to 22 weeks. *Early Human Dev.*, 15, 333-348.
- Deboer T. (2007). Technologies of sleep research. *Cell. Mol. Life. Sci.*, 64, 1227–1235.
- Diambra, L. & Menna-Barreto, L. (2004). Infradian Rhythmicity in Sleep/Wake Ratio in Developing Infants. *Chronobiology International*, 21(2), 217–27.
- Dierker, L.J., Pillay, S.K., Sorokin, Y. & Rosen, M.G. (1982). Active and quiet periods in the preterm and term fetus. *Obstet Gynecol.*, 60(1), 65-70.
- Díez-Noguera A (2006). Representación gráfica y análisis de datos en Cronobiología. En: Madrid, J.A. & Rol, M.A. (Eds.). *Cronobiología básica y clínica* (102–107). Madrid: Editec@red SL.
- Doyle, L.W. & Victorian Infant Collaborative Study Group. (2004). Neonatal intensive care at borderline viability--is it worth it?. *Early Hum. Dev.*, 80(2), 103-13.
- Doyle, L.W., Faber, B., Callanan, C., Ford, G.W. & Davis, N.M. (2004). Extremely low birth weight and body size in early adulthood. *Arch Dis Child.*, 89(4), 347-50.
- F**ederación estatal de Asociaciones de Profesionales de Atención Temprana. (2005). *Libro Blanco de la Atención Temprana*. Madrid: Centro Español de Documentación sobre Discapacidad.
- Feldman, R. & Eidelman, A. I. (2006). Neonatal State Organization, Neuromaturation, Mother-Infant Interaction, and Cognitive Development in Small-for-Gestational-Age Premature Infants. *Pediatrics*, 118(3), e869- e878.
- Feldman, R., Eidelman, A.I., Sirota, L. & Weller, A.(2002). Comparison of skin-to-skin (kangaroo) and traditional care: parenting outcomes and preterm infant development. *Pediatrics*, 110, 16–26.
- Fevang, S.K., Hysing, M., Markestad, T. & Sommerfelt, K. (2016). Mental Health in Children Born Extremely Preterm Without Severe Neurodevelopmental Disabilities. *Pediatrics*, 137(4), e20153002.

- Finken, M.J., Dekker, F.W., de Zegher, F. & Wit JM. (2006). Long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallelism with the growth pattern of short children born small for gestational age. Dutch Project on Preterm and Small-for-Gestational-Age-19 Collaborative Study Group. *Pediatrics*, *118*(2), 640-3.
- Finken, M.J., Keijzer-Veen, M.G., Dekker, F.W., Frölich, M., Hille, E.T., Romijn, J.A. & Wit, J.M. Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. (2006) Preterm birth and later insulin resistance: effects of birth weight and postnatal growth in a population based longitudinal study from birth into adult life. *Diabetologia*, *49*(3), 478-85.
- G**ertner, S., Greenbaum, C.W., Sadeh, A., Dolfin, Z., Sirota, L. & Ben-Nun Y. (2002). Sleep-wake patterns in preterm infants and 6 month's home environment: implications for early cognitive development. *Early Human Development*, *68*, 93-102.
- Giuliani, F., Cheikh Ismail, L., Bertino, E., Bhutta, Z.A., Ohuma, E.O., Rovelli, I., Conde-Agudelo, A., Villar, J., Kennedy, S.H.. (2016). Monitoring postnatal growth of preterm infants: present and future. *Am J Clin Nutr.*, *103*(2), 635S-47S.
- Glotzbach S. F., Edgar D. M. & Ariagno, R.L. (1995) Biological Rhythmicity in Preterm Infants Prior to Discharge From Neonatal Intensive Care. *Pediatrics*, *95* (2), 231-237.
- Glotzbach, S.F., Edgar, D.M., Boeddiker, M.A. & Ariagno, R.L. (1994). Biological rhythmicity in normal infants during the first three months of life. *Pediatrics*. *94*, 482-488.
- Goldenberg, R.L., Culhane, J.F. & Johnson, D.C. (2005). Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Perinatol.*, *32*(3), 523-59.
- Goldenberg, R.L., Culhane, J.F., Iams, J.D. & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, *5*, 371(9606), 75-84.
- Gössel-Symank, R., Grimmer, I., Korte, J. & Siegmund, R. (2004). Actigraphic monitoring of the activity-rest behavior of preterm and full-term infants at 20 months of age. *Chronobiol Int.*, *21*(4-5), 661-71.
- Granat, M., Lavie, P., Adar, D. & Sharf, M. (1979). Short-term cycles in human fetal activity I. Normal pregnancies. *Am. J Obstet. Gynecnl.*, *134* (6), 696-701.
- Grimshaw, K., Logan, K., O'Donovan, S., Kiely, M., Patient, K., van Bilsen, J., ... Roberts G. (2015). Modifying the infant's diet to prevent food allergy. *Arch Dis. Child.*, *102*(2), 179-186.

- Grimshaw, K.E., Bryant, T., Oliver, E.M., Martin, J., Maskell, J., Kemp, T., ... Roberts, G. (2016). Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: results from a birth cohort study. *Clin Transl Allergy*, doi: 10.1186/s13601-016-0089-8.
- H**ack, M., Taylor, H.G., Drotar, D., Schluchter, M., Cartar L., ... Morrow M. (2005). Poor Predictive Validity of the Bayley Scales of Infant Development for Cognitive Function of Extremely Low Birth Weight Children at School Age. *Pediatrics*, *116*(2), 333-41.
- Himmelmann K. (2013). Epidemiology of cerebral palsy. *Handbook of clinical neurology*, *111*, 163-7.
- Himpens, E., Van den Broeck, C., Oostra, A., Calders, P. & Van Haesebrouck, P. (2008). Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *50*, 334-340.
- Hodek, J-M., von der Schulenburg, J-M. & Mittendorf, T. (2011). Measuring economic consequences of preterm birth - Methodological recommendations for the evaluation of personal burden on children and their caregivers. *Health Economics Review*, *1*(6), 1-10.
- Holditch-Davis D, Scher M, Schwartz T, Hudson-Barr D. (2004). Sleeping and waking state development in preterm infants. *Early Hum Dev.*, *80*(1), 43-64.
- Holditch-Davis, D. (1990). The development of sleeping and waking states in high-risk preterm infants. *Infant Behav Dev.*, *13*, 513-531
- Honrubia, D. & Stark, A.R. (2005). Síndrome de distress respiratorio. En: Cloherty, J.P., Eichenwald, E.C. & Stark, A.R. (Eds.). *Manual de cuidados neonatales* (395-404). Barcelona: Masson S.A.
- Huttner, K.M. (2005). Hipocalcemia, hipercalcemia e hipermagnesemia. En: Cloherty, J.P., Eichenwald, E.C. & Stark, A.R. (Eds.). *Manual de cuidados neonatales*. (671-682). Barcelona: Masson S.A.
- I**ams, J.D., Romero, R., Culhane, J.F. & Goldenberg, R.L. (2008) Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. *12,371*(9607),164-75.
- Ingersoll, E. W. & Thoman, E.B.(1999). Sleep/Wake States of Preterm Infants: Stability, Developmental Change, Diurnal Variation, and Relation with Caregiving Activity. *Child Development*, *70* (1), 1-10.
- INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. (2013). [Consulta: junio 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/>.

- Ip, S., Chung, M., Kulig, J., O'Brien, R., Sege, R., Glick, S., Maisels, M.J. & Lau, J. (2004). An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, *114*(1), e130-53
- Jones, N.M., Holzman, C., Tiana, Y., Witkinb, S.S., Genc M., Friderici K., ... Wirth, J. (2012). Innate immune system gene polymorphisms in maternal and child genotype and risk of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, *25*(3), 240–247.
- Kensara, O.A., Wootton, S.A., Phillips, D.I., Patel, M., Jackson, A.A. & Elia M. (2005). Fetal programming of body composition: relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen. *Am J Clin Nutr.*, *82*(5), 980-7.
- Kerstjens, J.M., de Winter, A.F., Sollie, K.M., Bocca-Tjeertes, I.F., Potijk, M.R., Reijneveld, S.A. & Bos, A.F. (2013). Maternal and pregnancy-related factors associated with developmental delay in moderately preterm-born children. *Obstet Gynecol.*, *121*(4), 727-33.
- Kiely, J.L. & Susser, M. (1992). Preterm birth, intrauterine growth retardation, and perinatal mortality. *Am J Public Health.*, *82*(3), 343-5.
- Korte, J., Wulff, K., Oppe, C. & Siegmund R. (2001). Ultradian and circadian activity-rest rhythms of preterm neonates compared to full-term neonates using actigraphic monitoring. *Chronobiology International*, *18*(4), 697–708
- Larque, E., Demmelmair, H. & Koletzko, B. (2002). Perinatal supply and metabolism of long-chain polyunsaturated fatty acids: importance for the early development of the nervous system.. *Ann N Y Acad Sci.*, *967*, 299-310.
- Larroque B, Ancel P-Y, Marchand-Martin L, Cambonie G, Fresson J., Pierrat, V. ... Marret S. (2011). Special Care and School Difficulties in 8-Year-Old Very Preterm Children: The Epipage Cohort Study. Recuperado de <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0021361>
- Larroque, B., Ancel, P.Y., Marret, S., Marchand, L., André, M., Arnaud, C. ... Kaminski M. (2008). Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*, *8,371*(9615), 813-20.
- Larroque, B., Marret, S., Ancel, P.Y., Arnaud, V., Rozé, J.C., Matis, J. ... Bréart, G. (2003). White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr.*, *143*(4), 477-83
- Larsson, E.K., Rydberg, A.C. & Holmström, G.E. (2003). A population-based study of the refractive outcome in 10-year-old preterm and full-term children. *Arch Ophthalmol.*, *121*(10), 1430-6.

- Liu, L, Johnson HJ, Perin, J., Scott, S., Lawn, J.E., Rudan I., ... & Black R.E. (2012). Global, regional and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet*, 379, 2151-61.
- Lodemore, M., Petersen, S.A. & Wailoo, M.P. (1991). Development of night time temperature rhythms over the first six months of life. *Archives of Disease in Childhood*, 66, 521-524.
- Lodemore, M., Petersen, S.A. & Wailoo, M.P. (1992). Factors affecting the development of night time temperature rhythms. *Arch Dis Child.*, 67, 1259-61.
- Lodge, C.J., Tan, D.J., Lau, M.X., Dai, X., Tham, R., Lowe, A.J., ... Dharmage, S.C. (2015). Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.*, 104(467), 38-53.
- Löhr B. & Siegmund R. (1999). Ultradian and circadian rhythms of sleep-wake and food-intake behavior during early infancy. *Chronobiology International.*, 16(2), 129-48.
- Louis, N.A. (2005). Taquipnea transitoria del recién nacido. En: Cloherty, J.P., Eichenwald, E.C. & Stark, A.R. (Eds.). *Manual de cuidados neonatales*. (445-8). Barcelona: Masson S.A.
- Lucas, A. Brooke, O. G., Morley, R., Cole, T.J. & Bamford, M F. (1990). Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *British Medical Journal*, 300, 837-40.
- Lunshof, S., Boer, K., Wol, H.F., van Hoffen, G., Bayram, N. & Mirmiran, M. (1998). Fetal and maternal diurnal rhythms during the third trimester of normal pregnancy: Outcomes of computerized analysis of continuous twenty-four-hour fetal heart rate recordings. *AmJ Obstet Gyneco.*, 178, (2), 247-54.
- M**a, L., Chen, R., Liu, F., Li, Y., Wu, Z., Zhong, W., Lu, G. & Wang B. (2014). Reduced NK Cell Percentage at Birth is Associated with Late Onset Infection in Very Preterm Neonates. *Scandinavian Journal of Immunology*, 80, 50–56.
- March of Dimes, PMNCH, Save the Children & WHO. (2012). *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Geneva: World Health Organization. Recuperado de www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf
- Marlow, N. & Budge, H. (2005). Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 90(3), F193-4.
- Marlow, N., Wolke, D., Bracewell, M.A. & Samara, M. (2005). Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med.*, 6, 352(1), 9-19.

- Marret, S., Marchand-Martin, L., Picaud, J.C., Hascoët, J.M., Arnaud, C., Rozé, J.C. & Ancel, P.Y. (2013). Brain injury in very preterm children and neurosensory and cognitive disabilities during childhood: the EPIPAGE cohort study. *PLoS One*, 2, 8(5), e62683. doi: 10.1371/journal.pone.0062683
- Martin, C.R. & Cloherty C.P. (2005). Hiperbilirrubinemia neonatal En: Cloherty, J.P., Eichenwald, E.C. & Stark, A.R. (Eds.). *Manual de cuidados neonatales* (211-251). Barcelona: Masson S.A.
- Matilainen R. (1987). The value of correction for age in the assessment of prematurely born children. *Early Hum Dev.*, 15(5), 257-64
- McAlmon, K. (2005). Enterocolitis necrosante. En: Cloherty, J.P., Eichenwald, E.C. & Stark, A.R. (Eds.). *Manual de cuidados neonatales*. (743-752). Barcelona: Masson S.A.
- McGuire, W., Henderson, G. & Fowlie, P.W. (2004). Feeding the preterm infant. *British Medical Journal*, 329, 1227-30.
- McGuire, W., McEwan, P. & Fowlie, P.W. (2004). Care in the early newborn period. *British Medical Journal*, 329, 1087-89.
- McMillen, I.C., Kok, J.S.M., Adamson, T.M., Deayton, J.M. & Nowak, R. (1991). Development of circadian sleep-wake rhythms in preterm and full-term infants. *Pediatr. Res.*, 29, 381–384
- Menna-Barreto L., Morato de Andrade M.M., Benedito-Silva, A. A., Marques, N. & Louzada, F. (1993) Ultradian components of the sleep-wake cycle in babies *Chronobiology International*, 10 (2), 103-108.
- Mirmiran, M. & Kok, J.H. (1991). Circadian rhythms in early human development. *Early Hum Dev.*, 262, 121-128.
- Mirmiran, M. & Lunshof, S. (1996). Perinatal development of human circadian rhythms. *Prog Brain Res.*, 111, 217-26.
- Mirmiran, M., Baldwin, R. B. & Ariagno, R. L. (2003). Circadian and sleep development in preterm infants occurs independently from the influences of environmental lighting. *Pediatric Research*, 53, 933–938.
- Mirmiran, M., Kok, J. H., de Kleine, M. J., Koppe, J. G., Overdijk, J. & Witting, W. (1990). Circadian rhythms in preterm infants: a preliminary study. *Early Human Development*, 23, 139–146.
- Moreira, R.S., Magalhães, L.C. & Alves, C.R. (2014). Effect of preterm birth on motor development, behavior, and school performance of school-age children: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)*, 90(2), 119-34.

- N**arberhaus, A., Pueyo-Benito, R., Segarra-Castells, M.D., Perapoch-López, J., Botet-Mussons, F. & Junqué, C. (2007). Disfunciones cognitivas a largo plazo relacionadas con la prematuridad. *Rev Neurol.*, 45(4), 224-8.
- Narberhaus, A., Segarra-Castells, M.D., Pueyo-Benito, R., Botet-Mussons, F. & Junqué C (2008). Disfunciones cognitivas a largo plazo en sujetos prematuros con hemorragia intraventricular. *Rev Neurol.*, 47(2), 57-60.
- O**lhweiler, L., Silva, A.R. & . Rotta, N.T. (2002). Estudio del desarrollo psicomotor en pacientes prematuros durante el primer año de vida. *Rev Neurol.*, 35(8), 727-30.
- Ortiz-Tudela, E., Martínez-Nicolás, A., Albares, J., Segarra, F., Campos, M., Estivill, E., Rol, M.A. & Madrid, J.A. (2014). Ambulatory circadian monitoring (ACM) based on thermometry, motor activity and body position (TAP): a comparison with polysomnography. *Physiol Behav.*, 14 (126), 30-8.
- Ortiz-Tudela, E., Martínez-Nicolás, A., Campos, M., Rol, M.A. & Madrid, J.A. (2010). A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Comput Biol.*, 11,6(11):e1000996. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000996.
- P**apile, L.A., Munsick-Bruno, G. & Schaefer, A. (1983). Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *The Journal of pediatrics*, 103(2), 273-77.
- Paquet, J., Kawinska, A. & Carrier, J. (2007). Wake detection capacity of actigraphy during sleep. *Sleep*, 30(10), 1362-69.
- Parad, R.B. (2005). Displasia broncopulmonar/enfermedad pulmonar crónica. En: Cloherty, J.P., Eichenwald, E.C. & Stark, A.R. (Eds.). *Manual de cuidados neonatales*. (456-458). Barcelona: Masson S.A.
- Parmelee, A.H. (1979). Assesment of the infant at risk during the first year. Follow up of the risk newborn. A practical approach. The optimality concept. *Early Hum Dev.*, 34, 201- 205.
- Peirano, P., Algarín, C. & Uauy, R. (2003). Sleep-wake status and their regulatory mechanisms throughout early human development. *J. Pediatr.*, 143, S70–79.
- Pérez, G. & Navarro, M. (2010). Displasia broncopulmonar y prematuridad. Evolución respiratoria a corto y largo plazo. *Anales de Pediatría*, 72 (1), 79.e1-79.e16.
- Petersen, S.A., Anderson, E.S., Lodemore, M., Rawson, D. & Wailoo, M.P. (1991). Sleeping position and rectal temperature. *Archives of Disease in Childhood.*, 66(8), 976-79

- Petrini, J.R., Dias, T., McCormick, M.C., Massolo, M.L., Green, N.S. & Escobar, G.J. (2009). Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr.*, 154, 169-76.
- Petrou, S. (2005). The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG.*, 112 (S1), 10-15.
- Petrou, S., & Davidson, L.L. (2000). Economic issues in the follow-up of neonates. *Semin Neonatol.*, 5(2), 159-69.
- Platt, M.J., Cans, .C, Johnson, A., Surman, G., Topp, M., Torrioli, M.G. & Krageloh-Mann, I. (2007). Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study.) *Lancet.* 6, 369(9555), 43-50.
- Póo, P. (2008). Parálisis cerebral infantil. En: *Protocolos de Neurología*. Madrid: Asociación Española de Pediatría. Recuperado de: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neurologia>.
- R**aju, T.N. (2006). Epidemiology of late preterm (near-term) births. *Clin Perinatol.*, 33(4), 751-63.
- Raju, T.N., Higgins, R.D., Stark, A.R. & Leveno, K.J. (2006). Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*, 118(3), 1207-14.
- Ramos, I. (2007). Detección y diagnóstico precoz de los trastornos del desarrollo psicomotor. *Vox Paediatrica*, 15 (1), 36-43.
- Ramos, I. & Márquez, A. (1999). Seguimiento psiconeuroevolutivo de recién nacidos de riesgo. *Vox Paediatrica*, 7(1), 91-97.
- Ramos, I. & Márquez, A. (2000). Recién nacido de riesgo neurológico. *Vox Paediatrica*, 8(2), 5-10.
- Reijneveld, S.A., de Kleine, M.J., van Baar, A.L., Kollée, L.A., Verhaak, C.M., Verhulst, F.C. & Verloove-Vanhorick, S.P. (2006). Behavioural and emotional problems in very preterm and very low birthweight infants at age 5 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 91(6), 423-28.
- Rellán, S., García de la Ribera, C. & Aragón, M.P. (2008). El recién nacido prematuro. En: *Protocolos de Neonatología*. Madrid: Asociación Española de Pediatría. Recuperado de: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia>
- Rivkees, S. A. (2004). Emergence and influences of circadian rhythmicity in infants. *Clinics in Perinatology*, 31, 217–228.

- Rivkees, S.A. & Hao, H. (2000). Developing Circadian Rhythmicity. *Seminars in Perinatology*, 24(4), 232-42.
- Roberts, G., Howard, K., Spittle, A.J., Brown, N.C., Anderson, P.J. & Doyle, L.W. (2008). Rates of early intervention services in very preterm children with developmental disabilities at age 2 years. *J Paediatr Child Health.*, 44(5), 276-80.
- Robles, M.C., Póo, P. & Poch, M.L. Atención temprana: recursos y pautas de intervención en niños de riesgo o con retraso del desarrollo. En: *Protocolos de Neurología*. Madrid: Asociación Española de Pediatría. Recuperado de: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neurologia>.
- Rol de Lama, M.A., Sánchez-Férez, J.A & Ordóñez, M. (2006). Técnicas del estudio del sistema circadiano. En: Madrid, J.A. & Rol, M.A. (Eds.). *Cronobiología básica y clínica* (125–143). Madrid: Editec@red SL.
- Romeo, D.M., Di Stefano, A., Conversano, M., Ricci, D., Mazzone, D., Romeo, M.G. & Mercuri, E. (2010). Neurodevelopmental outcome at 12 and 18 months in late preterm infants. *Eur J Paediatr Neurol.*, 14 (6), 503-7.
- Romeo, D.M., Di Stefano, A., Conversano, M., Ricci, D., Mazzone, D., Romeo, M.G. & Mercuri, E. (2010) Neurodevelopmental outcome at 12 and 18 months in late preterm infants. *Eur J Paediatr Neurol.*, 14(6),503-07.
- Romeo, D.M., Guzzetta, A., Scoto, M., Cioni, M., Patusi, P., Mazzone, D. & Romeo, M.G. (2008). Early neurologic assessment in preterm-infants: integration of traditional neurologic examination and observation of general movements. *Eur J Paediatr Neurol.*, 12(3), 183-89.
- Romero-Maldonado, S., Arroyo-Cabrales, L.M. & Reyna-Ríos, E.R. (2010). Consenso prematuro tardío. *Perinatología y Reproducción Humana*, 24 (2), 124-30.
- Ruiz Cortina G. Diagnóstico funcional en primera infancia: Utilidad y límites de las escalas/tests psicométricos. *Desenvolupa: la Revista d'Atenció Precoç*. Recuperado de : <http://www.desenvolupa.net/Ultims-Numeros/Numero-33/Diagnostico-funcional-en-primera-infancia-Utilidad-y-limites-de-las-escalas-tests-psicometricos-G.-Ruiz-Cortina>.
- Ruiz, M.D., Gómez E., Párraga M.J., Tejero, M.A. & Guzmán J.M. (2008). Ductus arteriosos persistente. En: *Protocolos de Neonatología*. Madrid: Asociación Española de Pediatría. Recuperado de: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia>
- Sadeh, A. & Acebo, C. (2002). The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Med. Rev.*, 6, 113–124.

- Sadeh, A. (1996). Evaluating night wakings in sleep-disturbed infants: a methodological study of parental reports and actigraphy. *Sleep*, *19*(10), 757–62.
- Sadeh, A., Hauri, P.J., Kripke, D.F. & Lavie, P. (1995). The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. *Sleep*, *18*, 288–302.
- Saigal, S. & Doyle, L.W. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. *19*;371(9608), 261-69.
- Saigal, S. & Tyson J. (2008). Measurement of quality of life of survivors of neonatal intensive care: critique and implications. *Semin Perinatol.*, *32*(1), 59-66.
- Sal de Rellán, S., Escobar, B., Benitez, A. M., Meilán, A., Anes, G. & González, S. (2012) Correlación radio-fisiopatológica de la Enfermedad Hipóxico-Isquémica Neonatal. 31 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica. Granada. Doi: 0.1594/seram2012/S-0738.
- Sarabia, J.A., Rol, M.A., Mendiola, P. & Madrid, J.A. (2008). Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects. A candidate of new index of the circadian system. *Physiol. Behav.*, *95*, 570–580.
- Scher A. (2005). Infant sleep at 10 months of age as a window to cognitive development. *Early Hum Dev.*, *81*(3), 289-92.
- Schieve, L.A., Tian, L.H., Rankin, K., Kogan, M.D., Yeargin-Allsopp, M., Visser, S. & Rosenberg, D. (2016). Population impact of preterm birth and low birth weight on developmental disabilities in US children. *Ann Epidemiol.*, *26*(4), 267-74.
- Sellier E., Platt M.J., Andersen G., Krägeloh-Mann I., De la cruz J. & Cans C. (2016). Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *58*, 85–92.
- Sepúlveda, J. (2012). The 'third wave' of HIV prevention: filling gaps in integrated interventions, knowledge, and funding. *Health Aff (Millwood)*, *31*(7), 1545-52.
- Serón- Ferré, M., Torres-Farfán, C., Forcelledo, M.L. & Valenzuela, G. (2001). The development of circadian rhythms in the fetus and neonate. *Semin Perinatol.*, *25*(6), 363-70.
- Shapiro-Mendoza, C., Tomashek, K., Kotelchuck, M., Barfield, W., Weiss, J. & Evans S. (2006). Risk Factors for Neonatal Morbidity and Mortality Among “Healthy,” Late Preterm Newborns. *Semin Perinatol.*, *30*(2), 54-60.
- Shapiro-Mendoza, C.K., Lackritz, E.M. (2012). Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, *17*, 120-25.
- Shapiro-Mendoza, C.K., Tomashek, K.M., Kotelchuck, M., Barfield, W., Nannini, A., Weiss, J. & Declercq, E. (2008). Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics*, *121*, 223-32.

- Shimada, M., Segawa, M., Higurashi, M. & Akamatsu, H. (1993). Development of the sleep and wakefulness rhythm in preterm infants discharged from a neonatal care unit. *Pediatr Res.*, 33(2), 159-66.
- Shimada, M., Takahashi, K., Segawa, M., Higurashi, M., Samejima, M., & Horiuchi, K. (1999). Emerging and entraining patterns of the sleep-wake rhythm in preterm and term infants. *Brain and Development.*, 21, 468–73.
- So, K., Adamson, T.M. & Horne, R.S.C. (2007). The use of actigraphy for assessment of the development of sleep/wake patterns in infants during the first 12 months of life. *J. Sleep Res.*, 16, 181–87.
- So, K., Buckley, P., Adamson, T.M. & Horne, R.S. (2005). Actigraphy correctly predicts sleep behaviour in infants who are younger than 6 months, when compared with polysomnography. *Pediatr. Res.*, 58, 761–65.
- Spittle, A. J., Orton, J., Anderson, P.J., Boyd, R. & Doyle, L.W. (2015). Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.*, 24, (11), CD005495. doi: 10.1002/14651858.
- Spittle, A.J., Doyle, L.W. & Boyd, R.N. (2008). A systematic review of the clinimetric properties of neuromotor assessments for preterm infants during the first year of life. *Dev Med Child Neurol.*, 50(4), 254-66.
- Spruyt, K., Aitken, R.J., So, K., Charlton, M., Adamson, T.M. & Horne R.S.C. (2008). Relationship between sleep/wake patterns, temperament and overall development in term infants over the first year of life. *Early Human Development*, 84, 289–96.
- Stark, A.R. (2005). Apnea. En: Cloherty, J.P., Eichenwald, E.C. & Stark, A.R. (Eds.). *Manual de cuidados neonatales.* (451-6). Barcelona: Masson S.A.
- Stjernqvist, K. & Svenningsen, N.W. (1995). Extremely low-birth-weight infants less than 901 g: development and behaviour after 4 years of life. *Acta Paediatr.*, 84(5), 500-06.
- Stokes, T. A., Holston, A., Olsen, C., Choi, Y., Curtis, J., Higginson, J., ... Hunt, C. E. (2012). Preterm Infants of Lower Gestational Age at Birth Have Greater Waist Circumference-Length Ratio and Ponderal Index at Term Age than Preterm Infants of Higher Gestational Ages. *The Journal of Pediatrics*, 161 (4), 735-41.
- Stokes, T.A., Holston, A., Olsen, C., Choi, Y., Curtis, J., Higginson, J., Enright, L., Adimora, C. & Hunt, C.E. (2012). Preterm infants of lower gestational age at birth have greater waist circumference-length ratio and ponderal index at term age than preterm infants of higher gestational ages. *J Pediatr.*, 161(4), 735-41.
- Sung, M., Adamson, T.M. & Horne, R.S. (2009). Validation of actigraphy for determining sleep and wake in preterm infants. *Acta Paediatr.*, 98(1), 52-57.

- T**enreiro, S., Dowse, H.B., D'Souza, S., Minors, D., Chiswick, M., Simms, D. & Waterhouse J. (1991). The development in premature of ultradian and circadian rhythms babies maintained in constant conditions. *Early Humun Development.*, 27, 33-52.
- Tsimis, M.E., Johnson, C.T., Raghunathan, R.S., Northington, F.J., Burd, I. & Graham, E.M. (2016). Risk factors for periventricular white matter injury in very low birthweight neonates. *Am J Obstet Gynecol.*, 214(3), 380e1-380e6.
- Tucker, J. & McGuire, W. (2004). Epidemiology of preterm birth. *British Medical Journal*, 329, 675-78.
- Tuffnell, C.S., Petersen, S.A. & Wailoo, M.P. (1995). Factors affecting rectal temperature in infancy. *Archives of Disease in Childhood.*, 73, 443-46.
- U**ngerer, J.A., Sigman, M., Beckwith, L., Cohen, S.E. & Parmelee, A.H. (1983). Sleep behavior of preterm children at three years of age. *Dev Med Child Neurol.*, 25(3), 297-304.
- V**an Haastert, I.C., de Vries, L.S., Helders, P.J. & Jongmans, M.J. (2006). Early gross motor development of preterm infants according to the Alberta Infant Motor Scale. *J Pediatr.*, 149(5), 617-22.
- Van Someren, E.J. More than a marker: interaction between the circadian regulation of temperature and sleep, age-related changes, and treatment possibilities. (2000). *Chronobiology international*, 17(3), 313-54.
- Vásquez-Ruiz, S., Maya-Barrios, J.A., Torres-Narváez, P., Vega-Martínez, B.R., Rojas-Granados, A., Escobar, C, Angeles-Castellanos, M. (2014). A light/dark cycle in the NICU accelerates body weight gain and shortens time to discharge in preterm infants. *Early Hum Dev.*, 90(9), 535-40.
- Vohr, B.R., Widen, J.E., Cone-Wesson, B., Sininger, Y.S., Gorga, M.P., Folsom, R.C. & Norton, S.J. (2000). Identification of neonatal hearing impairment: characteristics of infants in the neonatal intensive care unit and well-baby nursery. *Ear Hear*, 21(5), 373-82.
- Vohr, B.R., Wright, L.L., Dusick, A.M., Mele, L., Verter, J., Steichen, J.J. ... Kaplan, M.D. (2000). Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics*, 105(6), 1216-26.
- Volpe, J.J. (1997). Brain injury in the premature infant. Neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention. Volpe JJ. *Clin Perinatol.*, 24(3), 567-87. Review.
- Volpe, J.J. (1998). Neurologic outcome of prematurity. *Arch Neurol.*, 55(3), 297-300.

- W**alker, J.C., Smolders, M.A., Gemen, E.F., Antonius, T.A., Leuvenink, J. & de Vries, E. (2011). Development of Lymphocyte Subpopulations in Preterm Infants. *Scandinavian Journal of Immunology*, 73(1), 53-58.
- Walsh-Sukys, M., Reitenbach, A., Hudson-Barr, D. & DePompei, P. (2001). Reducing light and sound in the neonatal intensive care unit: an evaluation of patient safety, staff satisfaction and costs. *J Perinatol.*, 21(4), 230-35.
- Wang, M.L., Dorer, D.J., Fleming, M.P. & Catlin EA. (2004). Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*, 114, 372-86.
- Weisman, O., Magori-Cohen, R., Louzoun, Y., Eidelman, A.I. & Feldman R. (2011). Sleep-wake transitions in premature neonates predict early development. *Pediatrics*, 128 (4), 706-14.
- Wilker, R.E. (2005). Hipoglucemia e hiperglucemia. En: Cloherty, J.P., Eichenwald, E.C. & Stark, A.R. (Eds.). *Manual de cuidados neonatales*. (659-671). Barcelona: Masson S.A.
- Wood, N.S., Marlow, N., Costeloe, K., Gibson, A.T. & Wilkinson, A.R. (2000). Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *The New England Journal of Medicine*, 10, 343(6), 378-84.
- Z**ornoza-Moreno, M., Fuentes-Hernández, S., Prieto-Sánchez, M.T., Blanco, J.E., Pagán, A., Rol, M.A. ... Larqué, E. (2013). Influence of gestational diabetes on circadian rhythms of children and their association with fetal adiposity. *Diabetes Metab Res Rev.*, 29(6), 483-91.
- Zornoza-Moreno, M., Fuentes-Hernández, S., Sánchez-Solis, M., Rol, M. A., Larqué, E., & Madrid, J. A. (2011). Assessment of circadian rhythms of both skin temperature and motor activity in infants during the first 6 months of life. *Chronobiology International.*, 28(4), 330–37.
- Zupancic J.A.F. & Stewart, J.E. (2005). Retinopatía de la prematuridad. En: Cloherty, J.P., Eichenwald, E.C. & Stark, A.R. (Eds.). *Manual de cuidados neonatales*. (787-794). Barcelona: Masson S.A.

ANEXO

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

COMUNICACIONES A CONGRESOS

Fuentes Hernández, S., Zornoza Moreno, M., Carrión Monedero, V, López Soler, C., Bosch Giménez, V. & Larqué Daza, E. Seguimiento del desarrollo psicomotor en prematuros en los primeros meses de vida y comparación con recién nacidos a término y relación con índice de función circadiana del sueño. 64 Congreso de la AEP, Valencia, junio 2016.

Fuentes Hernández, S., Zornoza Moreno, M., Gilabert Úbeda, A., Bosch Giménez, V., Madrid Pérez, J.A. & Larqué Daza, E. Efecto de la prematuridad en la adaptación de los ritmos circadianos de temperatura y actividad en los primeros meses de vida. 64 Congreso de la AEP, Valencia, junio 2016.

Zornoza-Moreno, M., Fuentes-Hernández, S., Madrid Pérez, J.A. & Larqué Daza, E. Assessment of sleep in infants during the first six months of life. The 6th International Congress of Union of European Perinatal and Neonatal Societies, Valencia, noviembre 2016.

PUBLICACIONES

Zornoza-Moreno, M., Fuentes-Hernández, S., Prieto-Sánchez, M.T., Blanco, J.E., Pagán, A., Rol, M.A. ... Larqué, E. (2013). Influence of gestational diabetes on circadian rhythms of children and their association with fetal adiposity. *Diabetes Metab Res Rev.*, 29(6), 483-91.

Zornoza-Moreno, M., Fuentes-Hernández, S., Sánchez-Solis, M., Rol, M. A., Larqué, E., & Madrid, J. A. (2011). Assessment of circadian rhythms of both skin

temperature and motor activity in infants during the first 6 months of life. *Chronobiology International.*, 28(4), 330–37.

-Is low docosahexanoic acid associated with disturbed rhythms and neurodevelopment in offsprings of diabetic mothers? (2014). Zornoza-Moreno, M., Fuentes-Hernández, S., Carrión, V., Alcántara-López M.V., Madrid, J.A., López-Soler, C., Sánchez- Solís, M. & Larqué, E.