

E. Doménech

An Esp Pediatr 1999;51:97-106.

Resulta difícil abordar qué aspectos de la neonatología constituyen un verdadero avance porque, por un lado, son muchos los aspectos que pueden suponer una mejora de la asistencia neonatal y ello hace, que voluntaria o involuntariamente omita muchos de ellos, y por otro lado, en algunas ocasiones es artificioso el determinar si un hecho determinado, es ahora o fue realmente hace unos años cuando se dio un paso significativo para su mejor conocimiento o para su adecuado diagnóstico y/o tratamiento.

Puede que además las novedades de hoy sean las mentiras de mañana. Con estas limitaciones intentaré analizar los avances en el campo de esta subespecialidad, a lo que han contribuido destacadas aportaciones de grupos de neonatólogos españoles, y también qué perspectivas existen en torno a la medicina perinatal.

Desarrollo creciente

La neonatología ha experimentado un gran desarrollo en las últimas décadas al haber aumentado su demanda, hecho que en principio puede parecer paradójico, pues coincide con una disminución de la tasa de natalidad. La explicación de este fenómeno tiene varias razones, control de la natalidad, pero con una mayor exigencia sobre el bienestar materno-neonatal, incremento del número de recién nacidos (RN) de muy bajo peso que requieren cuidados y vigilancia intensiva (habiéndose multiplicado por 10, entre 1981 y 1995, el número de nacimientos en Francia de RN < 28 semanas de EG)⁽¹⁾, incremento del número de embarazos múltiples, como consecuencia de la puesta en marcha de unidades de fecundación *in vitro*⁽²⁾..., todo lo cual ha llevado a la ampliación o creación de Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en muchos de nuestros hospitales, lo cual puede suponer un avance indudable en la asistencia neonatal, si bien esta política no está exenta de riesgos, pues se acompaña de un retroceso en la regionalización de la asistencia perinatal y está por evaluar adecuadamente si ello repercutirá en un peor neurodesarrollo, a largo plazo⁽³⁾, de los niños de alto riesgo nacidos en hospitales pequeños con unidades de cuidados intensivos, pero con una experiencia limitada en el manejo de ciertas patologías graves, pero no frecuentes (hernia diafragmática, hipertensión pulmonar,...).

Se tiende a creer que las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales son el punto de arranque de la neonatología, pero no

debemos olvidar que cada avance asienta sobre los cimientos de otros muchos avances previos, lo cual conduce a que en un momento determinado aparezca una nueva idea o una nueva técnica⁽⁴⁾.

Junto con un incremento en la demanda, la Neonatología ha experimentado un gran desarrollo científico y tecnológico.

Nuevas tecnologías

La biotecnología se ha introducido en nuestras unidades neonatales y ello ha permitido una monitorización no invasiva de: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión parcial de O₂, saturación sanguínea de O₂, presión parcial de CO₂, concentración de CO₂ en aire expirado, medición de la tensión arterial, medición de la presión intracraneal, medición del flujo sanguíneo cerebral por espectroscopia cercana al infrarrojo..., todo lo cual nos permite una valoración continua del estado vital del RN sin apenas manipularlo. Ha conducido también a la aparición de nuevos respiradores que mediante la medición de diversos parámetros de la función respiratoria (cambios de flujo, cambios de presión, etc...), permiten la optimización de la ventilación asistida pudiendo proporcionar una ventilación sincronizada, volúmenes garantizados o una presión proporcional al esfuerzo respiratorio que haga el RN, lo cual facilita el “destete” precoz del respirador, y posiblemente contribuirá a disminuir la enfermedad pulmonar crónica del RN.

No debemos olvidar tampoco los avances en el campo de la tecnología, que sin ser de aplicación específica para el recién nacido, no cabe la menor duda de que éste se ha visto beneficiado por el desarrollo de las técnicas de imagen: ultrasonidos, (convencional, doppler color, tres dimensiones), TAC (convencional, por emisión de positrones...) RNM (convencional y espectroscópica)...; técnicas de laboratorio y biología molecular (PCR), o los avances experimentados en informática o en farmacología.

Hay autores que hacen una crítica a esta excesiva tecnificación, porque ha supuesto un crecimiento en espiral de los costes y porque muchas técnicas son adaptadas de tecnología desarrolladas para adultos y no se han hecho estudios controlados para valorar y justificar su aplicación en la asistencia perinatal, a lo cual contribuye, en ocasiones, una agresiva estrategia comercial⁽⁴⁾. En este sentido, existen estudios discrepantes sobre el impacto que ha tenido la monitorización electrónica del feto sobre la incidencia de la parálisis cerebral^(5,6), siendo para algunos escaso⁽⁶⁾.

Presidente de la Sociedad Española de Neonatología

El desarrollo de la biotecnología ha supuesto también un cambio en los papeles desempeñados por neonatólogos y enfermeras, que si no son bien conducidos pueden originar conflictos e insatisfacciones. Muchas de las tareas que antes realizaban las enfermeras, se han visto simplificadas con la nueva monitorización neonatal y ello ha llevado a que las enfermeras asuman tareas que antes realizaban los pediatras: colocación de catéteres, manejo de algunos aspectos de la ventilación, etc...

Se responsabiliza también a esta excesiva tecnificación de practicar una medicina deshumanizada, al quedar diluida muchas veces las responsabilidades y transmitir, en ocasiones, a los padres informaciones que no entienden.

Sin embargo, no cabe duda, de que la monitorización permite tener más tiempo libre, que debe utilizarse para mejorar la asistencia perinatal.

Avances científicos

Abordaremos a continuación los hechos más relevantes de los avances científicos:

a) Patología respiratoria:

Con la introducción a comienzos de los años 90 de la terapia con surfactante exógeno, para el síndrome de dificultad respiratoria idiopático (SDRI) del recién nacido, se ha observado el descenso de la tasa de morbilidad^(7,8), a lo cual también han contribuido los nuevos métodos de asistencia respiratoria⁽⁹⁾, como la presión continua positiva en la vía respiratoria a través de cánula nasal (CPAP)⁽¹⁰⁾, ventilación sincronizada^(11,12), ventilación con alta frecuencia^(13,14), ventilación con aporte de volúmenes garantizados o con presión proporcional al esfuerzo respiratorio⁽¹⁵⁾..., la introducción del óxido nítrico inhalado, para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, que ha dado buenos resultados en el manejo de la hipertensión pulmonar secundaria a problemas sépticos, asfixia, aspiración meconial⁽¹⁶⁾, pero menos espectaculares son los resultados para el tratamiento de la hernia diafragmática y otras hipoplasias pulmonares^(17,18).

Las series europeas y americanas de utilización de la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en los niños más graves, en los que no se ha conseguido mejorar su oxigenación con las técnicas anteriormente descritas, refieren una supervivencia superior al 80%⁽¹⁹⁾ y sin aumento de la tasa de secuelas al año de edad⁽²⁰⁾. Una variante ya introducida en nuestro país es la asistencia respiratoria extracorpórea neonatal (AREC)⁽²¹⁾.

Están avanzados los estudios preliminares^(22,23), que señalan a la ventilación líquida parcial utilizando perfluorocarbono como una terapia a aplicar en la hernia diafragmática e hipoplasia pulmonar, o como técnica de rescate cuando fracasa la ventilación de alta frecuencia y el óxido nítrico inhalado y no se dispone de ECMO.

Son también muchos los autores que remarcan los beneficios que ha supuesto la administración prenatal de corticoides a la madre con amenaza de parto prematuro, que inducen la maduración pulmonar, y, por ende, una menor incidencia o gravedad del SDRI del recién nacido, lo que unido al uso de surfac-

tante postnatalmente⁽²⁴⁾ mejora la evolución de los pretérminos, con unas tasas más bajas de hemorragia intracraneal y de otras complicaciones.

Constituye tema de controversia la utilización de corticoides postnatales, para disminuir la incidencia o gravedad de la displasia broncopulmonar (DBP), habiéndose observado que cuando se administra a los 10-14 días de vida (0,25 mg/kg/12 h, durante 1 semana) disminuyen las necesidades de oxígeno y ventilación mecánica, favoreciendo el “destete” del respirador⁽²⁵⁾, pero existiendo datos contradictorios sobre su eficacia para disminuir la DBP. La administración precoz en las primeras horas de vida, parecía que disminuía la incidencia de DBP⁽²⁶⁾, pero en el seguimiento a largo plazo se ha señalado su posible interferencia con el desarrollo cerebral⁽²⁷⁾, por lo que hasta que este hecho se aclare se desaconseja su utilización precoz⁽²⁸⁾.

Para disminuir la incidencia de la DBP se perfilan estrategias que buscan, en definitiva, que la ventilación ocasione menos volutrauma y barotrauma⁽¹⁵⁾: una mayor utilización de la CPAP y ventilar a los neonatos con una “hipercapnia permisiva”, no aumentando los parámetros del respirador si la pCO₂ no sobrepasa los 45-55 mm Hg., siempre que se mantenga el pH normal.

b) Nutrición

Hay numerosas publicaciones que consideran que proporcionar una adecuada nutrición al recién nacido pretérmino, contribuirá a disminuir la morbilidad y mejorará su desarrollo psicomotor. Se han descrito los efectos globales del peso bajo al nacer con relación a su mayor morbilidad grave^(29,30), así como con repercusiones del tipo de trastornos del lenguaje e incapacidades motoras⁽³¹⁾. Cuando se han estudiado gemelos con o sin crecimiento intrauterino retardado (CIR), se ha observado que los déficit de crecimiento a los 7 años de edad asociados con CIR pueden ser independientes de factores ambientales prenatales o postnatales, y tienen escaso impacto sobre el desarrollo motor y la inteligencia, excepto cuando se asocia con una disminución del perímetro cefálico⁽³²⁾.

Existe un interés considerable por el concepto de programación, definido por Lucas, como el proceso por el cual un estímulo o trauma aplicado en un período crítico o sensible del desarrollo, produce un efecto prolongado o permanente sobre la estructura o función del organismo⁽³³⁾. En diversos estudios epidemiológicos se ha señalado que las influencias nutricionales que actúan durante la vida intrauterina y postnatal precoz, podrían tener consecuencias a largo plazo sobre la tensión arterial, diabetes y cardiopatía isquémica⁽³⁴⁾. Una posible interpretación de estos hechos pudiera ser que la programación neuroendocrina podría alterarse, por la elevación de los corticoides de origen materno, producidos en casos de estrés^(35,36), y a una alteración duradera en los procesos de reparación celular y del ADN bajo el efecto de un déficit nutricional precoz⁽³⁷⁾.

Los niños pretérmino constituyen un grupo extraordinariamente adecuado para evaluar el concepto de programación del desarrollo mediante nutrición precoz, porque han nacido en una

fase de crecimiento y maduración cerebral rápida. Lucas y Morley⁽³⁸⁾, realizaron una serie de ensayos de alimentación de niños pretérmino, de forma que a los 7,5-8 años de edad los niños que habían recibido leche materna, realizaron las pruebas de desarrollo significativamente mejor que los que no la recibieron, incluso después de ajustar los resultados para las diferencias sociales y demográficas entre los grupos. Por estas y otras muchas razones⁽³⁹⁾, la leche humana sigue siendo el patrón de referencia para la alimentación del recién nacido.

Hay numerosos estudios empíricos concernientes a la nutrición del RN de bajo peso con varios regímenes dietéticos, pero la decisión de "¿qué es lo mejor para el prematuro?" es difícil, y depende de los criterios que se tomen para la valoración, y la cuestión principal a la que todavía no se ha contestado es si debe el RN de bajo peso imitar el crecimiento del feto en el útero, así como su desarrollo químico (en términos de composición del cuerpo y de las concentraciones en plasma de algunos nutrientes) -feto de referencia-^(40,41), con un gran componente acuoso, o debe ser más parecido al niño normal amamantado durante los primeros meses de vida postnatal⁽⁴²⁾, con ganancia grasa.

Dentro de la nutrición cabe destacar las aportaciones sobre las necesidades de ácidos grasos esenciales (AGE).

Con la alimentación enteral se precisa que se suministre una cantidad adecuada de ácidos grasos esenciales (sin superar el 20% del aporte grasa). El cerebro utiliza un único perfil de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCP), el ácido araquidónico (AA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) y no utiliza los ácidos linoleico y alfa-linolénico. Estos ácidos grasos se concentran en las zonas de gran actividad y transducción de señales: por ejemplo, la unión sináptica y los fotorreceptores de la retina⁽⁴³⁾.

Las respuestas postnatales a las pruebas de agudeza visual y cognitivas simples, realizadas en niños prematuros y a término de tres años de edad alimentados con fórmula, han sido menos funcionales que en los alimentados con leche materna, y el resultado se puede mejorar suplementando las fórmulas con ácido docosahexaenoico^(43,45). La biodisponibilidad de los ácidos grasos esenciales, y sobre todo de AA y DHA, puede ser un factor limitante para el desarrollo y evolución cerebral^(46,47).

La enlogación de las series n-3 y n-6 precisan del mismo sistema enzimático y, por lo tanto, existe competición entre estas dos cascadas⁽⁴⁷⁾. La formación de AA se reduce cuando se proporcionan en exceso los ácidos linoleico y linolénico, o eicosapentanoico (EPA), lo que se correlaciona con una menor ganancia de peso y longitud^(43,45).

Existen, además, evidencias de la capacidad de sintetizar AA y DHA en la primera semana de vida, incluso en los recién nacidos pretérmino, a partir de los AGE de 18 carbonos administrados enteralmente⁽⁴⁸⁾ y existiendo discrepancias sobre si la síntesis es suficiente para proveer las necesidades de los pretérminos⁽⁴⁶⁾.

La suplementación con LCP debe ser opcional para los recién nacidos a término y recomendable para los recién nacidos

pretérmino, y si se añaden no deben exceder los n-3 LCP el 1% y los n-6 LCP el 2% del total de ácidos grasos y el contenido en EPA en ningún caso debe exceder al de DHA⁽⁴⁹⁾.

Respecto a la nutrición parenteral son varios los aspectos en los que se centra la discusión. El descenso del peso de nacimiento en un 10 a 15 % en los RN de < 1.500 g, es un proceso establecido como necesario en la adaptación extrauterina⁽⁵⁰⁾, existiendo una estabilidad en la proporción del agua corporal a pesar de la pérdida de peso⁽⁵¹⁾.

Clásicamente, hasta los 2-3 días se recomendaba únicamente administración de agua, glucosa y electrolitos por vía intravenosa. La cantidad de líquido recomendado el primer día en los casos de peso inferior a 1.000 g es de 105 ml/kg, aumentando hasta 140 ml/kg el tercer día y llegando a los 150-165 ml/kg/d a la semana de vida⁽⁵²⁾. En niños entre 1.200 y 1.500 g de peso, las cantidades serían de 90 ml/kg el primer y segundo días y 120 ml el tercero. Esta cantidad de líquido se puede administrar junto con el sustrato energético en forma de solución de dextrosa al 7,5-10%, incorporándose al segundo o tercer día sodio y, si es necesario, potasio.

Con la administración de glucosa se llega a suministrar un aporte energético durante estos primeros días entre 35-45 kcal/kg/día. Se deben evitar los excesivos volúmenes de aporte líquido por encima de los 150-165 ml/kg/día en relación con la posible persistencia del ductus arterioso o a la mayor frecuencia de enterocolitis necrotizante y DBP^(53,54).

Rivera y cols.⁽⁵⁵⁾ han demostrado que la perfusión intravenosa de aminoácidos a dosis de 1,5 g/kg/día en niños de muy bajo peso empezando ya el primer día de la vida no produce ningún cambio, o sólo muy discretos en lo referente a las concentraciones de CO₂, aminoácidos plasmáticos totales o nitrógeno ureico plasmático y, por el contrario, mejoran la tolerancia a la glucosa.

Se ha observado buena tolerancia empezando la administración de lípidos ya desde el día 3º de la vida⁽⁴⁷⁾, comenzando a razón de 0,5 g de grasa por kilo y día y aumentando progresivamente hasta llegar a los 2,5 g/kg/día.

Para evitar la deficiencia en ácidos grasos esenciales en el período neonatal, se ha recomendado la infusión de 1 g de lípidos por kilo y día, a partir del segundo día de vida durante un período de 18-20 horas⁽⁵⁶⁾. Gilbertson y cols.⁽⁵⁷⁾ recomiendan los lípidos ya el primer día de la vida en los niños de muy bajo peso, pues de esta forma se evitan alteraciones metabólicas y excesivas pérdidas de peso⁽⁵⁸⁾.

Algunos autores⁽⁵⁹⁾ han opinado que el empleo precoz de lípidos por vía intravenosa podía condicionar un mayor aumento de afectación crónica pulmonar en los pretérmino. Pratersom y cols.,⁽⁶⁰⁾ aunque no encuentran una mayor incidencia de patología respiratoria con la administración de lípidos intravenosos, observan un aumento de la resistencia vascular.

Los datos de Alwaidh y cols.⁽⁶¹⁾ no muestran una mayor frecuencia de complicaciones pulmonares cuando la perfusión lipídica se inicia a los 5 días de vida.

Cada vez se le da más importancia al papel de la glutamina,

tanto por vía enteral⁽⁶²⁾, como parenteral, que normalmente no contienen los preparados existentes (problemas de solubilidad y estabilidad) y es un precursor de nucleótidos, que activa la síntesis de proteínas y glucógeno y facilita la multiplicación rápida de enterocitos, mejorando el balance nitrogenado, evitando la traslocación bacteriana y favoreciendo la respuesta inmuno-gena intestinal.

c) Infección perinatal y mediadores inflamatorios.

Los mediadores inflamatorios están involucrados en muchos mecanismos de adaptación y patología perinatal, de forma que el factor activador de las plaquetas (PAF) ejerce diversas acciones en el desarrollo pulmonar, la patogenia de la enterocolitis necrosante neonatal, en la hipertensión pulmonar y en el desencadenamiento del trabajo de parto; las citocinas proinflamatorias están relacionadas con el desencadenamiento del parto prematuro, shock séptico, leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar...; la endotelina y el óxido nítrico (NO) con la preeclampsia; las prostaglandinas y el NO con el tono vascular y la circulación: los factores de crecimiento (IGF), la prostaciclina, el NO ... con el crecimiento intrauterino, etc.⁽⁶³⁾

En el neonato, el papel de las citocinas en la infección y en otras complicaciones no infecciosas es menos conocido que en el adulto y en el niño mayor. No obstante, son muchos los investigadores que en la última década han intentado conocer la utilidad diagnóstica de las distintas citocinas en la sepsis neonatal, así como su efecto terapéutico en la misma.

Estudios realizados en sangre de cordón han intentado identificar al neonato con infección iniciada intraútero. Miller y cols.⁽⁶⁴⁾ encontraron niveles tres veces más altos de IL-6 en sangre de cordón de neonatos que posteriormente presentaron complicaciones infecciosas que en los neonatos sanos; en cambio, los niveles de TNF- α en neonatos con complicaciones infecciosas estaban disminuidos y los niveles de IL-1 β aumentaron en neonatos con complicaciones no infecciosas. Lehenbecher y cols.^(65,66) muestran que los niveles de IL-6 en cordón son un marcador precoz de la sepsis neonatal con una especificidad alta (91%), aunque con sensibilidad del 70%. La IL-8 en sangre de cordón se mostró elevada en neonatos con infección⁽⁶⁵⁾ y Shimoya y cols. demostraron alta sensibilidad y especificidad de esta citocina en suero de cordón para detectar corioamnionitis⁽⁶⁷⁾ y documentaron una mayor producción de la misma por la placenta en presencia de infección intrauterina. Los niveles de la IL-6 y la IL-8 en líquido amniótico se han manifestado como marcadores útiles en el diagnóstico de amnionitis⁽⁶⁸⁾.

Mejor estudiada ha sido la producción de citocinas por el neonato con complicaciones infecciosas al inicio de la sintomatología y previo a la instauración de la terapia antibiótica, aunque con resultados muy dispares.

Varios estudios⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾ han mostrado niveles elevados de TNF- α en neonatos con infección, especialmente con shock séptico, pero otros autores⁽⁷²⁾ no han podido demostrar dicha elevación en neonatos con sepsis.

La IL-6 es la interleucina más estudiada en el período neo-

natal, y varios estudios^(70,72,73) han mostrado su valor diagnóstico en la sepsis neonatal, con mayor sensibilidad y especificidad si se usa conjuntamente con otro marcador de infección, como el TNF o la proteína C reactiva.

Los trabajos que han valorado los niveles de IL-1 β en pacientes con infección han presentado resultados muy contradictorios. En niños y adultos, varios trabajos^(69,74) han mostrado niveles elevados de esta interleucina. En cambio, en neonatos infectados los niveles de IL-1 se encontraron desde niveles bajos⁽⁷⁵⁾ hasta discretamente altos⁽⁷⁰⁾ con respecto a los controles no infectados.

Midiendo en sangre del cordón los niveles de IL-6, IL-8 y TNF, nosotros observamos que los niveles de IL-6 estaban elevados en neonatos con diversa patología, y que la elevación de la IL-8 la encontramos de forma significativa, sobre todo en los recién nacidos infectados⁽⁷⁶⁾.

Diferentes modelos experimentales relacionan el desencadenamiento del trabajo del parto a partir de mediadores inflamatorios, citocinas y factores de crecimiento⁽⁷⁷⁾. La infección intraamniótica experimental en mono rhesus, entrafía la producción de TNF y la activación de la cascada de las citocinas inflamatorias en el seno de los tejidos intrauterinos, según la secuencia clásica, IL-1 β y después IL-6 e IL-8. La IL-1 β y el TNF ejercen una regulación positiva sobre la expresión del gen de la ciclooxigenasa-2^(78,79), y se producen prostaglandinas E2 y F2 α que estimulan la contractibilidad miometrial y favorecen la ruptura de membranas. A la inversa, ciertas citocinas pueden inhibir la cascada inflamatoria, como el antagonista endógeno del receptor de la IL-1 (IL-1ra) y el factor β de transformación del crecimiento, (TGF- β), y podrían controlar el desencadenamiento del parto prematuro⁽⁶⁸⁾.

Gómez y cols.⁽⁶⁸⁾ encontraron que midiendo por cordocentesis los niveles de IL-6 fetales, se podría predecir el padecimiento de sepsis neonatal, ENN, DBP, leucomalacia periventricular, etc., existiendo un mayor riesgo de padecer morbilidad cuando los niveles de IL-6 eran superiores a 11 pg/ml.

El mecanismo de acción de las citocinas inflamatorias en la génesis de la leucomalacia periventricular es mal conocido⁽⁷⁷⁾, pero parece ser que en la leucomalacia periventricular existe una sobreexpresión del TNF- α en las células de la microglia del RN⁽⁸¹⁾. Hay un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a los productos bacterianos⁽⁸²⁾, los cuales pueden provocar una proliferación de la astrogliya y una producción local de citocinas. El TNF- α es susceptible de ejercer una toxicidad de los oligodendrocitos⁽⁸³⁾ y de alterar el proceso de mielinización, interactuando con los factores que controlan la apoptosis⁽⁸⁴⁾. También se ha encontrado una asociación significativa entre el riesgo de displasia broncopulmonar y concentraciones elevadas de IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-8⁽⁸⁵⁾.

d) Neurología neonatal

Su desarrollo se ha visto favorecido por la conjunción de la aparición de innovaciones tecnológicas (ecografía doppler-color, resonancia magnética nuclear con espectroscopia, espectro-

copia cercana al infrarrojo, análisis espectral con EEG digital,...), introducción de marcadores bioquímicos de lesión cerebral (enolasa específica neuronal, proteína básica de mielina, IL-6...)⁽⁸⁶⁾ y de excelentes aportaciones de autores como Volpe, Amiel-Thyson, Papile, Levene..., que han permitido una mejor evaluación neurológica de los recién nacidos de alto riesgo y su valoración pronóstica⁽⁸⁷⁾.

En el campo de la terapéutica y la prevención han sido más limitados los progresos. Parece ser que la indometacina (0,1 mg/kg/d x 5 días) no sólo cierra el ductus arterioso, sino que disminuye el riesgo de hemorragia intraventricular en los prematuros^(88,89). Para disminuir las secuelas de la asfixia perinatal se ha demostrado que una ligera hipotermia local protege al cerebro asfíctico durante la reanimación⁽⁹⁰⁾, al disminuir el edema cerebral sin apenas disminuir la temperatura corporal. La administración de fenobarbital (dosis de ataque de 40 mg/kg, a pasar en una hora) reduce el metabolismo oxidativo cerebral, inhibe la transmisión sináptica, barre radicales libres... y disminuye las secuelas de la asfixia sin efectos adversos destacables⁽⁹¹⁾.

También se han utilizado antagonistas de aminoácidos excitadores, como el glutamato (magnesio, ketamina, dextrometorfan, MK-801), bloqueantes de los canales del calcio (flunaricina), inhibidores de la xantina oxidasa (alopurinol), la eliminación del hierro libre (conjugados de desferoxamina) y otros barrenderos de radicales libres (superóxido dismutasa, tocoferol) al jugar éstos un papel en la apoptosis neuronal⁽⁹²⁾.

e) Hematología neonatal

Dentro de este campo podríamos destacar el uso de *factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos* en el tratamiento de la sepsis neonatal que cursan con neutropenia, habiéndose demostrado que con dosis de 10 µg/kg/d se corrige la neutropenia y es bien tolerado^(93,94), si bien no está claro que mejore el pronóstico de la sepsis neonatal y se desconoce si a largo plazo pueden aparecer efectos no deseados.

La introducción de la *eritropoyetina recombinante* (500-750 UI/kg) para estimular la eritropoyesis y reducir el número de transfusiones sanguíneas en los prematuros de ≤ 30 semanas^(95,96), junto con una suplementación precoz y suficiente de hierro (6 mg/kg/d), constituye otros de los avances, pero todavía no está bien establecido la edad a la que debemos iniciar su administración.

Unas ventajas adicionales, no despreciables, de la introducción de la eritropoyetina han sido el que la realización de estudios controlados para determinar su utilidad, han conducido a precisar mejor las *indicaciones de las transfusiones de sangre* para el tratamiento de la anemia de la prematuridad⁽⁹⁷⁾, lo que disminuye los riesgos de transmisión de infecciones, así como vigilar el volumen y la frecuencia de las extracciones sanguíneas⁽⁹⁸⁾. Se aconseja también que las transfusiones múltiples a un prematuro sean en lo posible de un donante único, lo que limita la exposición al riesgo transfusional.

La recolección de *sangre del cordón y placentaria* y su almacenaje para su ulterior utilización para transfusiones, tras-

plante de células progenitoras o terapia génica intraútero⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾, están cambiando las actuaciones en la sala de partos.

f) Enfermedades genéticas y malformaciones

Las enfermedades genéticas o con claro componente genético, aparecen como una de las principales causas de morbimortalidad en los países desarrollados. Así, en Inglaterra han pasado de ser responsables en 1900 del 3 % de la tasa de mortalidad infantil, al 40% en 1980. Se ha estimado que en genoma humano, existen entre 60.000 y 80.000 genes, y se conocen alrededor de 3.000 trastornos debidos a alteraciones de un solo gen⁽¹⁰²⁾.

La prevención primaria, antes de la concepción de un fenotipo anormal, mediante el diagnóstico de los portadores y un asesoramiento genético y la prevención secundaria, que incluye el diagnóstico prenatal de una enfermedad genética o de la existencia de malformaciones fetales, con la posibilidad de una interrupción voluntaria del embarazo cuando no existe un tratamiento efectivo, han cambiado el espectro de la patología presente en muchas de nuestras unidades neonatales y reducido su actividad quirúrgica.

Gracias a los avances de la genética molecular y de la ingeniería genética, en los próximos años dispondremos de la terapia génica para muchos de estos trastornos, pudiéndose iniciar incluso intraútero⁽¹⁰¹⁾.

g) Ética

Existen varias cuestiones candentes, siendo la primera *¿cuál es el límite de viabilidad?*. Con el aumento de la supervivencia de los recién nacidos de extremadamente bajo peso, aumenta el riesgo de que queden graves discapacidades. En los nacidos con menos de 1.500 g, la tasa de secuelas es del 10-15%^(103,104), mientras que en los menores de 750 g es del 20-35%⁽¹⁰⁵⁾ y para los < 500 g, se ha señalado que nacen vivos el 32%, de los cuales sólo el 30% recibieron cuidados intensivos neonatales y de éstos sobrevivieron a los 36 meses el 11%, de los cuales el 69% presentaron una o más discapacidades⁽¹⁰⁶⁾. Por estas razones se ha señalado que menos de 500 g al nacer o 24 semanas de edad gestacional serían los límites de la viabilidad.

La siguiente cuestión sería *¿cuándo retirar los cuidados intensivos?*. Hay que contestar a la pregunta tomando en cuenta *¿cómo sobrevivirá?*, pudiendo hacerse desde tres enfoques, a) esperar hasta asegurarse, b) enfoque estadístico y c) enfoque individualizado. Se suele reanimar en paritorio a todos los recién nacidos ≥ 24 semanas, salvo que previamente se les haya diagnosticado alguna anomalía fatal, y una vez hospitalizados se les hará una nueva valoración, para, de una forma individualizada (grado de hemorragia intraventricular, etc.), tomar la decisión sobre la base de cuál será su calidad de vida y debiendo participar los padres del RN en dicha decisión⁽¹⁰⁷⁾. Distintas actitudes éticas pueden explicar diferencias entre tasas de mortalidad y de secuelas en diferentes unidades, pues en algunas unidades neonatales⁽¹⁰⁸⁾ se limitó el esfuerzo terapéutico en el 67,9% de los fallecidos, retirándose el soporte vital en el 35,8%.

Aunque estas tomas de decisiones pueden influir en los costes económicos, no deben prevalecer los criterios económicos en

las tomas de decisiones. Además, en un reciente estudio⁽¹⁰⁹⁾ se ha comprobado que en una área geográfica, entre los años 1982 y 1994 se ha reducido la mortalidad de los recién nacidos entre 500 y 1.500 g, del 36,8 al 13,8% y, sin embargo, la tasa de parálisis cerebral descendió desde el 11,3% (1982-88) al 5,2% (1990-94).

h) Otros avances

No podemos abordar todos los progresos que se han dado en los últimos años, pero sí queremos hacer mención al desarrollo que ha experimentado la cirugía neonatal y fetal, y especialmente la cirugía cardíaca, que permite la supervivencia con buena calidad de vida de cardiopatías que hasta no hace mucho se consideraban incompatibles con la vida, como el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico⁽¹¹⁰⁾, y que en los casos donde no es posible una cirugía correctora, el trasplante cardíaco ha abierto nuevas expectativas, siendo desarrollado con éxito por varios hospitales de nuestro país⁽¹¹¹⁾.

En el campo de la **nefrología** se ha profundizado en el conocimiento de la función renal de los recién nacidos de bajo peso, con una inmadurez importante de la filtración glomerular (10-12 ml/min/1.73 m²)⁽¹¹²⁾, la elevación de la fracción de excreción del sodio, la defectuosa capacidad de concentrar la orina y de la reabsorción tubular de glucosa. Estas condiciones desfavorables son compensadas, para asegurar una presión de filtración, merced a una relativa vasoconstricción de la arteriola eferente por la angiotensina II, y de una vasodilatación de la arteriola aferente por la prostaglandina E2 y el óxido nítrico⁽⁷⁷⁾.

Ello tiene implicaciones terapéuticas, al condicionar la administración de líquidos para mantener el equilibrio hidroelectrolítico y la nutrición parenteral que ya hemos mencionado anteriormente, recomendándose aportes limitados de sodio durante los 3 primeros días⁽¹¹³⁾ y posteriormente, para compensar las pérdidas renales de sodio, pueden requerirse aportes de 5 a 7 mmol Na/kg/d.

También sabemos que debemos vigilar la calciuria, los aportes de calcio y fosfato y la posible aparición de nefrocalcinosis y otros trastornos renales⁽¹¹⁴⁾, debido a que el desarrollo renal no se completa hasta las 36 semanas de edad postconcepcional, y son muchos los factores estresantes que pueden incidir en los prematuros, por lo que se recomienda la realización de una ecografía renal a las 36-40 semanas de edad postconcepcional.

En la asistencia neonatal se han introducido protocolos para el **tratamiento del dolor**^(115,116) y su valoración⁽¹¹⁷⁾, así como a cambios en la manipulación de los niños para proporcionarle un mayor bienestar^(118,119).

El **seguimiento neonatal** para la valoración de las secuelas de toda índole: cerebrales (leucomalacia periventricular, hidrocefalia, encefalomalacia), neurosensoriales (retinopatía de la prematuridad, hipoacusia), pulmonares (enfermedad pulmonar crónica), renales, etc..., nos ha permitido mejorar la asistencia perinatal y es clave para la toma de decisiones éticas y para corregir los protocolos de tratamiento.

Perspectivas

Podemos predecir sin temor a equivocarnos, que en los pró-

ximos años vamos a proseguir con la **creciente tecnificación y desarrollo científico** de la neonatología.

Las nuevas tecnologías de las telecomunicaciones e **Internet** están aportando un nuevo medio de información médica mucho más dinámico que la escritura en papel, pero también mucho más anárquico y con menos homogeneidad en la calidad de los recursos que cualquiera de los medios clásicos. En los años venideros los neonatólogos de cualquier región del mundo podrán mantenerse al día de los avances científicos, tanto a través de la asistencia virtual a reuniones científicas con el apoyo de la videoconferencia, como atendiendo a múltiples foros de discusión por correo electrónico⁽¹²⁰⁾. Se transmitirán constantes vitales de pacientes a distancia⁽¹²¹⁾, y se diagnosticarán enfermedades e indicarán tratamientos sin la cercanía física entre el paciente y el médico que la práctica de la medicina requiere actualmente.

Antes de decidir el aplicar una terapia o introducir una nueva técnica se tomarán en cuenta, cada vez con mayor frecuencia, los criterios de la **medicina basada en la evidencia**, proliferando los estudios de metaanálisis⁽¹²²⁾.

Otro de los aspectos será la introducción de **nuevos diseños arquitectónicos para la humanización de la asistencia**, existiendo una tendencia a incrementar el espacio disponible dentro de las unidades, para permitir la convivencia de los padres, la utilización del método canguro colocando al prematuro en la UCIN en contacto piel-a piel con su madre^(123,124), modificación del ambiente de las UCIN disminuyendo el nivel de ruido y la luz, proporcionándole al RN una posición más cómoda y natural, al tiempo que se le manipule lo menos posible⁽¹¹⁹⁾.

En los servicios de neonatología de los hospitales de referencia, se ha iniciado una subespecialización, por la complejidad creciente de los pacientes asistidos que exigen una **especialización**. Esperamos la pronta puesta en marcha de la formación MIR especializada en neonatología, de forma paralela a lo que acontece en los demás países de nuestro entorno⁽¹²⁵⁾.

En la última década se ha observado también una mayor integración con la obstetricia, con un gran desarrollo de la **medicina perinatal**, lo que ha sido muy beneficioso para los neonatos. Ejemplos de ello serían la administración prenatal de corticoides a la madre para la maduración pulmonar y de otros sistemas orgánicos⁽²⁹⁾, la puesta en marcha de protocolos conjuntos para la prevención de la sepsis por estreptococo del grupo B de transmisión vertical⁽¹²⁶⁾, el tratamiento con antibióticos a la madre con ruptura prematura de membranas para disminuir el riesgo de parto prematuro, hemorragia intraventricular...^(68,127), el tratamiento y prevención de las infecciones congénitas⁽¹²⁸⁾, el tratamiento con ziduvirina de la gestante con VIH a partir de la 14 semana de EG para reducir la transmisión vertical del VIH^(129,130), el diagnóstico prenatal de las malformaciones congénitas..., y debemos proseguir profundizando en este campo.

Se incrementarán los programas de detección precoz que deberemos realizar a los recién nacidos, no sólo para las enfermedades genéticas o metabólicas, sino también para la detección universal de la hipoacusia⁽¹³¹⁾.

Como consecuencia del aumento de los gastos de la asistencia neonatal y del incremento de la demanda de cuidados intensivos neonatales, se quiere introducir una **autonomía de gestión administrativa** de la neonatología, que constituye un nuevo reto y que debe compaginar la mejor utilización de los recursos económicos y humanos, con la prestación de una asistencia neonatal de calidad.

Bibliografía

- 1 Blondel B, du Mazaubrun C, Breart G. Enquête nationale perinatale. 1995. Raport de fin d'étude. Inserm.
- 2 Doménech E. Asistencia perinatal de los embarazos múltiples: ¿Situación de emergencia o catástrofe?. *An Esp Pediatr* 1998; **48**:150-151.
- 3 Grether JK, Nelson KB, Emery III E, Cummins S. Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996; **128**:407-414.
- 4 Stahlman MT. Neonatology in the 1990s and beyond. *J Pediatr* 1996; **129**:490-492.
- 5 Manning FA, Bondaji N, Harman CR, Casiro O, Menticoglou S, Morrison I, Berk DJ. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **178**:696-706.
- 6 Nelson KB. The neurologically impaired child and alleged malpractice at birth. *Neurol Clin* 1999; **17**:283-293.
- 7 Soll RF. Synthetic surfactant treatment for preterm infants with respiratory distress syndrome. The Cochrane Neonatal Collaborative Group. 1998.
- 8 Committee on Fetus and Newborn. AAP. Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1999; **103**:684-685.
- 9 Kaemarek RM, Meklaus GT. The new generation of mechanical ventilators. *Crit Care Clin* 1990; **6**:551-578.
- 10 Avery ME, Tooley WH, Keller JB et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987; **79**:26-30.
- 11 Sassoon CSH. Mechanical ventilator design and function: the trigger variable. *Respir Care* 1992; **37**:1056-1069.
- 12 Cleary JP, Bernstein G, Mannino FL et al. Improved oxygenation during synchronized intermittent mandatory ventilation in neonates with respiratory distress syndrome: A randomized, crossover study. *J Pediatr* 1995; **126**:407-411.
- 13 Gertsman DR, deLemos RA, Clark RH. High frequency ventilation: Issues of strategy. *Clin Perinatol* 1991; **18**:563-580.
- 14 Morcillo F, Gutiérrez A, Izquierdo I, Pérez-Rodríguez J, Quero J et al. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria como terapia de rescate en el recién nacido. Estudio multicentrico español.I. *An Esp Pediatr* 1999; **50**:269-274.
- 15 Bancalari E. Nuevas estrategias en la ventilación mecánica convencional. II Simposium Internacional de Neonatología. Bilbao. Octubre. 1998.
- 16 The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Group. Inhaled nitric oxide in full term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997; **336**:597-604.
- 17 Storme L, François M, Tahiri C, Zupan U, Rozé JC, Oriot D, Galperine I, Mercier JC and the French NO Study Group. Inhaled nitric oxide (NO) in persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). *Pediatr Res* 1994; **35**:346.
- 18 Figueras J Carbonell X, Demestre X, Díaz A, Fina A et al Response to administration of inhaled nitric oxid in the newborn infant. *RELAN* 1998; **1**:47-55.
- 19 Kanto WP. A decade of experience with neonatal extracorporeal membrane oxygenation *J Pediatr* 1994; **124**:335-347.
- 20 The collaborative UK ECMO Trial: follow-up to 1 year of age. *Pediatrics* 1998; **101**:e1.
- 21 Sánchez-Luna M. Asistencia Respiratoria Extracorpórea Neonatal (AREC) En Raspall F, Demestre X (eds). Tópicos en Neonatología. Barcelona. Easo. 1999. pp 163-181.
- 22 Valls i Soler A, Wolfson MR, Kechner N, Foust R, Schaffer TH. Comparison of natural surfactant and brief liquid ventilation rescue treatment in very immature lambs. Clinical and physiological correlates. *Biol Neonate* 1996; **69**:275-283.
- 23 Leach CL, Fox WW, Greenspan JS, Backstrom J. LiquiVent Group. Serial filing and evaporative patterns of chest radiographs in term and preterm neonates treated with partial liquid ventilation with perflubron. *Pediatr Res* 1997; **41**:258.
- 24 Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **168**:508-513.
- 25 García del Río M, Casanova M, Martínez-León M, Lastra G, Martínez Valverde A. Corticoides en la displasia broncopulmonar y efectos secundarios endocrinometabólicos. Libro de Ponencias del II Simposium Internacional sobre Nutrición y Patología infantil. Granada. 1999, pp 155-182.
- 26 Halliday HL. Postnatal corticosteroids for prevention of chronic lung disease in the preterm infant: early treatment (< 96 hours). . The Cochrane Neonatal Collaborative Group. 1998.
- 27 Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, Chen YJ, Lin CH, et al. Early dexametasone therapy in preterm infants. A follow-up study. *Pediatrics* 1998; **101**:e7.
- 28 Bancalari E. Corticosteroids and neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1998; **157**(Suppl 1):S31-S37.
- 29 Hagberg B, Hagberg G, Zetterstrom R. Decreasing perinatal mortality-increase in cerebral palsy morbidity. *Acta Pediatr Scand* 1989; **78**:664-670.
- 30 Pharoah POD, Cooke T, Cooke RWI, Rosenbloom L. Birthweight specific trends in cerebral palsy. *Archives Dis Child* 1990; **65**:602-606.
- 31 Mutch L and others. The Scottish low birthweight study: II. Language attainment cognitive status, and behavioural problems. *Arch Dis Child* 1992; **67**:682-686.
- 32 Strauss RS, Dietz WH: Growth and development of term children born with low birth weight: Effects of genetic and environmental factors. *J Pediatr* 1998; **133**:67-72.
- 33 Lucas A. Programming by early nutrition in man. En: CIBA Foundation Symposium 156. The childhood environment and adult disease. Chichester: Wiley, 1991:25-38.
- 34 Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM y cols. Review, Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; **341**:938-941.
- 35 Matthews SG, Challis JRG. Regulation of the HPA axis in fetal sheep *Trends Endocrinol Metab* 1996; **7**:239-246.
- 36 Philipps DI, Barker DJ, Fall CH, Seckl JR, Whorwood CB, Wood PJ, et al. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:757-600.
- 37 Sayer AA. Coopr C, Barker DJ. Is lifespan determined in utero? *Arch Dis Child* 1997; **77**:F161-F162.
- 38 Lucas A: Long-term outcome trials of early nutrition on later health

- and development. In Perman JA, Rey J (eds). Clinical trials in infant nutrition. Nestlé Nutrition Workshop Series, vol. 40. Nestlé Ltd. Vevey. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1998: 181-201.
- 39 Díaz-Gómez NM, Doménech E, Barroso F: Breast feeding and growth factors in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol* 1997; **24**:322-327.
 - 40 Ziegler, E.E.; O'Donnell, A.M.; Nelson, S.E. et al. "Baby composition of the reference fetus". *Growth* 1976; **40**:329-341.
 - 41 Fomon, S.J.; Haschke, F.; Ziegler, E.E. et al: "Body composition of reference children from birth to age 10 years". *Am J Clin Nutr* 1982; **35**:1169-1176.
 - 42 Wharton, B.: "Nutrición del prematuro y recién nacido de bajo peso: una visión global". En Brines J, Fons J, Marco V, Paredes C, Moran J (Eds). Metabolismo, nutrición y alimentación del recién nacido de bajo peso. XII Reunion Nacional de Medicina Perinatal. IIº Workshop Neonatal. Valencia 1990 pp 19-33.
 - 43 Carlson SE, Werkman SH Rhodes et al. Visual acuity development in healthy preterm infants: effects of marine oil supplementation. *Am J Clin Nutr* 1993; **58**:35-42.
 - 44 Uauy R, Birch E, Birch D. Visual and brain function measurements in study of n-3 fatty acid requirements of infants. *J Pediatr* 1992; **120**:S168-S180.
 - 45 Carlson SE, Werkman SH, Tolley EA: Effect of long chain n-3 fatty acid supplementation on visual acuity and growth of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Clin Nutr* 1996; **63**:687-697.
 - 46 Uauy-Dagach R, Mena P, Hoffman D: Nutrition, diet and infant development: Long-Chain polyunsaturated fatty acids in infant neurodevelopment. In Perman JA, Rey J (eds). Clinical trials in infant nutrition. Nestlé Nutrition Workshop Series, vol. 40. Nestlé Ltd. Vevey. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1998: 153-180.
 - 47 Ballabriga A, Carrascosa A: Alimentación del recién nacido de bajo peso. En Ballabriga A, Carrascosa A (Eds) Nutrición en la infancia y adolescencia Ergon. Madrid 1997 pp 159-187.
 - 48 Carnielli VP, Wattimena DJ, Luijendijk IH, Boerlage A, Dogenhart HJ, Sauer PJ: The very low birth weight premature infant is capable of synthesizing arachidonic and docosahexanoic acids from linoleic and linolenic acids. *Pediatr Res* 1996; **40**:169-174.
 - 49 IDACE: Proposal for Guidelines on the Composition of Low-Birth-Weight Infant Formula for marketing in the European Union 97/322. Mayo 1998: 1-47.
 - 50 Cunningham MD Management of the extremely low birth weight infant during the first week of life". In TL Gomella (ed.) Neonatology. Management, Procedures, On call Problems, Diseases, and Drugs, 2ª edition. Connecticut: Prentice-Hall International Inc. 1994: 113-121.
 - 51 Micheli JL, Pfister R, Junod S, et al: Water, energy and early postnatal growth in preterm infant *Acta Paediatr* 1994; **405**(Suppl):35-42.
 - 52 Nash MA: Fluid and electrolyte disorders in the neonate. *Clin Perinatol* 1981; **8**:251-262.
 - 53 Tammela. OKT, Koivisto ME. Fluid restriction for preventing bronchopulmonary dysplasia? Reduced fluid intake during the first weeks of life improves the outcome of low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 1992; **81**:207-212.
 - 54 Bell EF, Acarregui MJ. Restricted vs liberal water intake in premature infants. The Cochrane Neonatal Collaborative Group. 1998.
 - 55 Rivera Jr A, Bell EF, Bier DM: Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res* 1993; **33**:106-111.
 - 56 Gutcher GR; Farell PM: Intravenous infusion of lipid for the prevention of essential fatty acid deficiency in premature infants. *Am J Clin Nutr* 1991; **54**:1024-1028.
 - 57 Gilbertson N, Kovar LZ, Vox DJ: Introduction of intravenous lipid administration on the first day of life in the very low birthweight neonate. *J Pediatr* 1991; **119**:615-623.
 - 58 Murdock N, Crighton A, Nelson LM, Forsyth JS: Low birthweight infants and total parenteral nutrition immediately after birth. II. Randomised study of biochemical tolerance of intravenous glucose , aminoacids and lipids. *Arch Dis Child* 1995; **73**:F8-F12.
 - 59 Sosenko IRS, Rodriguez-Pierce N, Bancalari E: Effect of early initiation of intravenous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. *J Pediatr* 1993; **123**:975-982.
 - 60 Prasertsom W, Phillips EZ, Van Aerde JE, Robertson M: Pulmonary vascular resistance during lipid infusions in neonates. *Arch Dis Child* 1996; **74**:F95-F98
 - 61 Alwaidh MH, Bowden L, Shaw B et al: Randomised trial of effect of delayed intravenous lipid administration on chronic lung disease in preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; **22**:303-306.
 - 62 Neu J, Roig JC, Meetze WH, Veerman M, Carter C et al. Enteral glutamine supplementation for very low birth weight infants decreases morbidity. *J Pediatr* 1997; **131**:691-699.
 - 63 Hageman J R, Caplan M S. An introduction to the structure and function of inflammatory mediators for clinicians. *Clin Perinatol* 1995; **2**:251-261.
 - 64 Miller LC, Isa S, LoPestre G, Schaller JG, Dinarello CA. Neonatal interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor: Cord blood levels and cellular production. *J Pediatr* 1990; **117**:961-965.
 - 65 Lehenbecher T, Schrod L, Rutsch P, Roos T, Martius J, Stockhausen HB. Immunologic parameters in cord blood indicating early-onset sepsis. *Biol Neonate* 1996; **70**:206-212.
 - 66 Lehenbecher T, Schrod L, Kraus D, Roos T, Martius J, von Stockhausen HB. Interleukin-6 and soluble IL-6 receptor in cord blood in the diagnosis of early onset sepsis in neonates. *Acta Paediatr* 1995; **84**:806-808.
 - 67 Shimoya K, Mitsuzaki N, Taniguchi T, Jo T, Saji F, Kitajima H et al. Interleukin-8 in cord sera: a sensitive and specific marker for the detection of preterm chorioamnionitis. *Infect Dis J* 1992; **165**:957-960.
 - 68 Gómez R, Ghezzi F, Romero R, Muñoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol* 1995; **22**:281-342.
 - 69 Girardin EP, Berner ME, Grau GE, Suter S, Lacourt G, Paunier L. Serum tumor necrosis factor in newborns at risk for infections. *Eur J Pediatr* 1990; **149**:645-647.
 - 70 De Bont ES, Martens A, Raan J, Sainson G, Fetter WP, Okken A, de Leij LH. Tumor necrosis factor-, interleukin-1, and interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 1993; **33**:380-383.
 - 71 Yuan S, Gi-cao S, Jiang-huai W, Shi-weng Q. Plasma levels of tumor necrosis factor during the neonatal sepsis. Editorial correspondence. *J Pediatr* 1992; **831**.
 - 72 Edgar JDM, Wilson DC, McMillan S, Crockard AD, Halliday MI, Gardiner KR et al. Predictive value of soluble immunological mediators in neonatal infection. *Clin Science* 1994; **87**:165-171.
 - 73 Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994; **93**:54-58.

- 74 Cannon J B, Tompkins R E, Gelfland G A, Michie H, Stanford G, Van der Meer J et al. Circulating Interleukin-1 and TNF in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis J* 1990; **161**:79-84.
- 75 Atici A, Satar M, Alparslan N. Serum interleukin-1 (in neonatal sepsis). *Acta Paediatr* 1996; **85**:371-374.
- 76 Santana C, Guindeo MC, Domínguez F, Doménech E, García-Alix A. Blood cord levels of IL6, IL8, TNF-alfa, and sIL2R as indicators of early sepsis. *Pediatr Res* 1997; **42**:400 A.
- 77 Simeoni U. Quoi de neuf en neonatologie? *Arch Pediatr* 1999; **6**:447-456.
- 78 Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **179**:194-202.
- 79 Gravett MG, Witkin SS, Haluska GJ, Edwards JI, Cook MJ, Novy MJ. An experimental model for intramniotic infection and preterm labor in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1994; **171**:1660-1667.
- 80 Arslan A, Zing HH. Regulation of COX-2 gene expression in rat uterus in vivo and in vitro. *Prostaglandins* 1996; **52**:463-481.
- 81 Sharief MK, Thomson FJ. In vivo relationship of tumor necrosis factor-alpha on blood-brain barrier damage to patients with active multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1992; **38**:27-34.
- 82 Deguchi K, Mizuguchi M, Takashima S. Immunohistochemical expression of tumor necrosis factor-alpha in neonatal leukomalacia. *Pediatr Neurol* 1996; **14**:13-16.
- 83 Selmaj K, Raine CS, Path FRC, Cross AH. Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. *Ann Neurol* 1988; **23**:339-346.
- 84 Licinio J. Central nervous system cytokines and their relevance for neurotoxicity and apoptosis. *J Neural Transm* 1997; **49**(Suppl):169-175.
- 85 Yoon BH, Romero R, Jun W, Park KH, Park JD, Ghezzi F, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin 1-beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **177**:825-830.
- 86 Martín- Ancel A, García-Alix, Pascual-Salcedo D, Cabañas F, Valcarce M, Quero J. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid after perinatal asphyxia is related to early and late neurological manifestations. *Pediatrics* 1997; **100**:789-794.
- 87 Castro JC, Doménech E, Lorenzo CR, Méndez A, Fuster P. Pronóstico de la asfisia perinatal en el recién nacido a término. *An Esp Pediatr* 1993; **38**:323-329.
- 88 Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AGS et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: A multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994; **93**:543-550.
- 89 Fowlie PW. Prophylactic intravenous indomethacin in very low birth weight infants. The Cochrane Neonatal Collaborative Group. 1997.
- 90 Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 1998; **102**:1098-1106.
- 91 Hall RT, Hall FK, Daily DK. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: A randomized, prospective study with three-year follow-up. *J Pediatr* 1998; **132**:345-348.
- 92 Palmer C, Vanucci RC. Nuevas terapéuticas posibles para la hipoxia e isquemia cerebrales perinatales. *Clin Perinatol* (ed. esp.) 1993; **2**:425-444.
- 93 Cairo MS, Christensen R, Sender L, Ellis R, Van de Ven C, Worcester C, Agosti JM. Results of phase I/II trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in very low birthweight neonates: Significant induction of circulatory neutrophils, monocytes, platelets and bone marrow neutrophils. *Blood* 1995; **86**:2509-2515.
- 94 Castillo F, Díaz de Heredia C, Salcedo S, Ferrer A, Bastida P, Ortega JJ, Pequero G. Factor estimulante de colonias granulocíticas en el recién nacido neutropénico. *An Esp Pediatr* 1998; **49**:615-618.
- 95 Shannon KM, Keith III JF, Mentzer WC, Ebrekranz RA, Brown MS, Widness JA, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusion in very low-birth weight Preterm infants. *Pediatrics* 1995; **95**:1-8.
- 96 Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 1997; **131**:661-665.
- 97 Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, Keszler M, Churchill WH. Variations in transfusion practice in neonatal intensive care. *Pediatrics* 1998; **101**:194-200.
- 98 Figueras J, Carbonell X. Extracciones sanguíneas, política transfusional y eritropoyetina en el prematuro. *An Esp Pediatr* 1998; **49**:46-48.
- 99 Bifano EM, Dracker RA, Lorah K, Palit A. Collection and 28-day storage of human placental blood. *Pediatr Res* 1994; **36**:90-94.
- 100 Ballin A, Kenet G, Gutman R, Samra Z, Zakut H, Meytes D. Autologous bloodcord transfusion. *Acta Paediatr* 1994; **83**:700-703.
- 101 Surbek DV, Holzgreve W, Jansen W, Heim D, Garritsen H, Nissen C, Wodnar-Filipowicz A. Quantitative immunophenotypic characterization, cryopreservation, and enrichment of second- and third-trimester human fetal cord blood hematopoietic stem cells (progenitor cells). *Am J Obstet Gynecol* 1998; **179**:1228-1233.
- 102 Baiget M, Gallano MP, Tizzano E. Diagnóstico prenatal molecular de enfermedades hereditarias. En Raspall F, Demestre X (eds). Tópicos en Neonatología. Barcelona. Easo. 1999. pp 1-12.
- 103 Aylward GP, Pfeifer SI, Wrigt A, Verhulst SJ. Outcomes studies of low birth weight infants published in the last decade: a meta-analysis. *J Pediatr* 1989; **115**:515-520.
- 104 Pallas CR, De la Cruz J, Medina MC, De Alba C, Orbea C, Belaustegui A, Rodríguez-Giménez C. Evolución a los 3 años de edad de una cohorte de recién nacidos de bajo peso. *An Esp Pediatr* 1998; **48**:152-158.
- 105 Hack M, Taylor G, Kein N, Eibeu R, Schatscheider C, Mercuri-Minich N. School-age outcomes in children. *N Engl J Med* 1994; **331**:753-757.
- 106 Sauve RS, Robertson C, Etches P, Byrne PJ, Dayer-Zamora V. Before viability: A geographically based outcome study of infants weighing 500 gr. or less at birth. *Pediatrics* 1998; **101**:433-437.
- 107 Laugier J, Gold F, Cantagrel S. El cuidado de los recién nacidos con un peso inferior a 1500 g. Cuestión ética. *RELAN* 1998; **1**:1-3.
- 108 Tejedor-Torres JC, Aybar L. Toma de decisiones éticas y limitación del soporte vital en recién nacidos críticos. *An Esp Pediatr* 1997; **46**:53-59.
- 109 O'Shea TM, Preissier JS, Klinepeter KL, Dillard RG. Trends in mortality and cerebral palsy in a geographically based cohort of very low-birth-weight neonates born between 1982 to 1994. *Pediatrics* 1998; **101**:642-647.
- 110 Bove EL. Surgical treatment for hyplastic left heart syndrome. *Jpn J Thorac Cardiovascular Surg* 1999; **47**:47-56.
- 111 Arizon del Prado JM. Registro Nacional de trasplante cardiaco. 8º Informe (1984-1996). *Rev Esp Cardiol* 1997; **50**:826-832.
- 112 Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res* 1994; **36**:572-577.
- 113 Costarino AT, Gruskay JA, Corcoran L, Polin RA, Baumgart S.

- Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: a randomized blind therapeutic trial. *J Pediatr* 1992; **120**:99-106.
- 114 Monge M, García-Nieto V, Doménech E, Barac-Nieto M, Muro M, Pérez-González E. Study of renal metabolic disturbances related to renal lithiasis at school age in very-low-birth-weight children. *Nephron* 1998; **79**:269-273.
- 115 Menon G, Anand KJ, McIntosh N. Practical approach to analgesia and sedation in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 1998; **22**:417-424.
- 116 Kenedy KA, Tyson J. Narcotic analgesia for ventilated newborns: are placebo-controlled trials ethical and necessary?. *J Pediatr* 1999; **134**:127-129.
- 117 Abu-Saad HH, Bours GJ, Stevens B, Hamers JP. Assessment of pain in the neonate. *Semin Perinatol* 1998; **22**:402-416.
- 118 Abad F, Díaz-Gómez NM, Doménech E, Robayna M, Rico J. Oral sweet solution reduces pain-related behaviour in preterm infants. *Acta Paediatr* 1996; **85**:854-858.
- 119 Pallás CR, Gutiérrez O. El ambiente en los cuidados intensivos neonatales. *An Esp Pediatr* 1997; **47**:618-620.
- 120 Hernández-Borges AA, Pareras LG, Jiménez A. Comparative analysis of pediatric mailing lists on the Internet. *Pediatrics* 1997; **100**(2). URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/100/2/e8>.
- 121 Gandsas A. In-Flight Vital Signs Monitoring. URL: .
- 122 The Cochrane Neonatal Collaborative Group. <http://silk.nih.gov/silk/cochrane/Cochrane.htm>.
- 123 Cattaneo A, Davanzo R, Uxa F, Tambourlini G? Group for the International Network on Kangaroo Mother Care. Recommendations for the impletantation of kangaroo mother care for low birth weight infants. *Acta Paediatr* 1998; **87**:440-445.
- 124 Closa R, Moralejo J, Ravés MM, Martínez MJ, Gómez A. Método canguro en recién nacidos prematuros ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivo Neonatal. *An Esp Pediatr* 1998; **49**:495-498.
- 125 Sánchez-Luna M, Salcedo S, Doménech E. Acreditación y formación en Neonatología en España. Recomendaciones para la formación de neonatólogos en España. *RELAN* 1998; **1**:80-85.
- 126 Committee on Infectious Diseases y Committee on Fetus and Newborn. Pautas revisadas para la prevención de la infección por estreptococo del grupo B de comienzo precoz. *Pediatrics* (ed esp) 1997; **43**:209-217.
- 127 Egarter C, Leitich H, Karas H, Wieser F, Husslein P, Kaider A. et al. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; **174**:589-597.
- 128 Doménech E, Castro JR, Cortabarría C, Méndez A, Padilla MC, González A. Infecciones congénitas TORCH. *An Esp Pediatr* 1997; Suppl **97**:58-62.
- 129 Centers for Disease Control. Zidovudine for the prevention of HIV transmision from mother to infant. Effectiveness in disease and injury prevención. *MMWR* 1994; **43**:286-287.
- 130 Grupo de Trabajo AEP y SEGO. Recomendaciones sobre el uso de la zidovudina (ZDV) en la prevención de la transmisión vertical del VIH. *An Esp Pediatr* 1995; **42**:73-77.
- 131 American Academy of Pediatrics. Task force on Newborn an Infant